

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Хигер Алёна Юрьевна

**Клинико-инструментальные и лабораторные маркеры ранней диагностики  
пневмонии и оптимизация стартовой терапии у детей дошкольного возраста**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Малахов Александр Борисович

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....  | 4  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....   | 14 |
| 1.1. Внебольничная пневмония у детей: распространённость, этиология и клинические особенности течения заболевания в зависимости от инфекционного агента .....                           | 14 |
| 1.2. Факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста .....  | 19 |
| 1.3. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии. Современные методы экспресс-диагностики основных инфекционных агентов.....   | 22 |
| 1.4. Инструментальные методы диагностики внебольничной пневмонии. Новый метод диагностики: ультразвуковое исследование легких у детей с внебольничной пневмонией от 0 до 7 лет.....     | 29 |
| 1.5. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии .....  | 34 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....  | 38 |
| 2.1. Характеристика групп, дизайн исследования .....  | 38 |
| 2.2. Лабораторная и инструментальная диагностика .....  | 47 |
| 2.2.1. Общеклинические методы .....   | 47 |
| 2.2.2. Лабораторная диагностика.....  | 48 |
| 2.2.3. Инструментальные методы .....  | 49 |
| 2.3. Статистическая обработка данных.....   | 54 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....   | 56 |
| 3.1. Общая характеристика пациентов: анализ частоты встречаемости сопутствующих патологий, особенностей раннего анамнеза жизни, анамнеза заболевания, догоспитального обследования..... | 56 |
| 3.2. Анализ этиологической структуры внебольничной пневмонии.....   | 61 |
| 3.3. Анализ качества экспресс диагностики пневмококка и гемофильной палочки .....   | 73 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.4. Ретроспективный анализ демографических данных, анамнеза заболевания и жизни, сопутствующих патологий, вакцинации, амбулаторной терапии у детей с внебольничной пневмонией .....                           | 76  |
| 3.5. Факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста .....   | 82  |
| 3.6. Особенности инструментальной диагностики внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста: рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования легких ..... | 87  |
| 3.7. Сравнение результатов диагностических тестов: анализ согласованности результатов компьютерной томографии и рентгенографии органов грудной клетки с результатами УЗИ легких .....                          | 109 |
| 3.8. Оценка эффективности и оптимизация стартовой антибактериальной терапии у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией .....  | 120 |
| ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....  | 128 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....   | 136 |
| ВЫВОДЫ .....   | 141 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....   | 143 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....  | 144 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 146 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей остаются четвертой ведущей причиной смертности в мире, и первой среди инфекционных болезней. Так, за 2019 год было зарегистрировано около 2,6 млн смертей от инфекций нижних дыхательных путей [1].

Внебольничная пневмония (ВП) остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей. Ежегодно в мире регистрируется около 150 миллионов случаев пневмонии у детей дошкольного возраста. Тяжелое течение пневмонии наблюдается в 7—13% случаев и обуславливает до 11—20 миллионов госпитализаций ежегодно [2, 3]. В Российской Федерации за 2014 г уровень заболеваемости пневмониями среди детей составил 816 случаев на 100 тыс. населения. Самая высокая заболеваемость отмечена в Центральном и Дальневосточном федеральных округах [4]. В 2019 году доля детского населения в заболеваемости внебольничными пневмониями составила 38%, при этом максимальный показатель заболеваемости ВП наблюдается в возрастной группе первых двух лет жизни (1622 на 100 тыс.) [5].

Учитывая значимый вклад респираторной патологии в структуру заболеваемости и смертности среди детей дошкольного возраста, актуальным направлением является совершенствование методов диагностики инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей и изучение их клинико-функциональных особенностей.

Основным стандартом подтверждения диагноза пневмонии на сегодняшний день остается лучевая диагностика, однако в последние годы все большее внимание уделяется ультразвуковому исследованию (УЗИ) легких, как возможной альтернативе рентгенографии органов грудной клетки. В период

наиболее высокой заболеваемости новой коронавирусной инфекции в России, а также по данным научной литературы, у детей раннего возраста УЗИ легких позволило контролировать динамику состояния больных, избегая при этом дополнительной лучевой нагрузки. УЗИ легких имеет преимущества по сравнению с рентгенографией ОГК, заключающиеся в отсутствии лучевой нагрузки, относительно более низкой стоимости и немедленной доступности результатов «у постели больного» [6]. Однако, на сегодняшний день все еще недостаточно достоверных клинических данных об информативности данного метода исследования. В тоже время, у детей первых лет жизни внедрение УЗИ легких в клиническую практику может стать дополнительной альтернативой рентгенографии ОГК и опцией в диагностике внебольничной пневмонии.

Своевременная этиологическая диагностика ВП остается серьезной проблемой и затруднена в амбулаторной практике. Традиционные методы лабораторной диагностики сегодня расширились за счет неинвазивных экспресс-тестов (исследование антигенов пневмококка в моче, ПЦР-диагностика аспирата/мазка дыхательных путей и др.) и все больше привлекают внимание ученых. Тем не менее, в настоящий момент недостаточно данных об их достоверности, чувствительности и специфичности.

Таким образом, оптимизация клинико-инструментальных и лабораторных маркеров в диагностике пневмонии у детей дошкольного возраста, является актуальным направлением исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Данные об этиологии ВП у детей отличаются высокой гетерогенностью, как среди отечественной, так и среди зарубежной литературы. По данным клинических рекомендаций по внебольничной пневмонии за 2021 г, принято считать, что в структуре бактериальных пневмоний в дошкольном возрасте лидирующую позицию занимает *S. pneumoniae*, составляя по разным данным

21—44% [3, 7]. При этом, по всему миру отмечается изменение микробиома дыхательных путей после пандемии новой коронавирусной инфекции, а также на фоне активной вакцинации детей против основных возбудителей пневмонии: пневмококка и гемофильной палочки [8, 9]. Так, в последние 2 года отмечается увеличение роста микоплазменных пневмоний, в том числе среди детей дошкольного возраста [10, 11], хотя ранее было принято считать, что микоплазма преимущественно выделяется у подростков и школьников [3, 12]. В связи с трудностями этиологической диагностики по всему миру ведется поиск новых методов экспресс-диагностики для быстрой верификации возбудителями, однако данных об их достоверности недостаточно [3, 13].

Невозможность своевременной постановки диагноза в первые сутки заболевания также заставляет исследователей по всему миру искать новые методы диагностики [14]. Так, в последние годы отмечается увеличение интереса к ультразвуковой диагностике, в качестве быстрого метода визуализации патологических изменений легочной ткани. Однако, данные исследований разнятся, в некоторых отмечается возможность УЗ-диагностики находить специфические изменения в зависимости от возбудителя ВП [15], в других УЗИ-легких предлагают использовать в качестве скринингового метода диагностики для решения вопроса о необходимости проведения рентгенографии ОГК [15, 16, 17].

Согласно последним клиническим рекомендациям по лечению ВП у детей показан эмпирический подбор антибактериальной терапии, при наличии наиболее вероятной бактериальной этиологии [3,7]. Учитывая высокий рост резистентности возбудителей, рекомендуются высокие дозы антибактериальных препаратов. Однако, зачастую терапия на догоспитальном этапе неэффективна и приводит к госпитализации в стационар. Сведения о причинах неэффективности АБТ на амбулаторном этапе в последние 2 года отсутствуют.

Все вышеизложенные данные определили цель и задачи данного диссертационного исследования.

## **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** совершенствование ранней диагностики и стартовой терапии внебольничной пневмонии путем клинико-инструментальных и лабораторных маркеров у детей дошкольного возраста

### **Задачи исследования:**

1. Провести анализ микробиома дыхательных путей у пациентов дошкольного возраста с внебольничной пневмонией.
2. Сравнить результаты экспресс-диагностики внебольничной пневмонии с данными микробиома
3. Выделить факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста
4. Сравнить диагностическую значимость лучевой диагностики и ультразвукового исследования легких (рентгенография ОГК и УЗИ легких) при внебольничной пневмонии у детей от 0 до 7 лет.
5. Оптимизировать стартовую терапию пациентов с внебольничной пневмонией на догоспитальном этапе.

## **Научная новизна**

Новизна научной работы заключается в том, что впервые была проведена сравнительная характеристика показателей ультразвуковой и лучевой диагностики легких с анализом оценки достоверности, а результаты работы были внедрены в клиническую практику.

Проведен анализ факторов риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста с учетом анализа заболевания, жизни, преморбидного фона, догоспитальной терапии.

Проведен анализ микробиома дыхательных путей в зависимости от возраста детей у пациентов с инфекционными заболеваниями нижних

дыхательных путей; оценена корреляция с тяжестью течения пневмонии, а также анамнезами жизни и заболевания пациента за 2022-2023 гг.

Впервые проведен анализ специфичности и чувствительности новых методов экспресс-диагностики пневмококка и гемофильной палочки для установления спектра возбудителей пневмонии и подтверждения ее бактериальной этиологии.

Проведен анализ приверженности к антибактериальной терапии на амбулаторном этапе, а также оценка причин, влияющих на её эффективность, на основании чего был оптимизирован комплекс стартовой терапии на догоспитальном этапе.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Определена чувствительность и достоверность ультразвуковой диагностики легких у детей с внебольничной пневмонией 0-7 лет, что позволило усовершенствовать раннюю диагностику внебольничной пневмонии и повысить эффективность контроля терапии, как на госпитальном, так и на догоспитальном этапах.

Проведен анализ микробиома дыхательных путей у детей с ВП, а также определена достоверность новых методов экспресс-диагностики пневмококка и гемофильной палочки. Полученные результаты позволили внедрить некоторые из методов экспресс-диагностики в план обследования пациентов для установления спектра возбудителей пневмонии и подтверждения ее бактериальной этиологии.

Проведена оценка эффективности антибактериальной терапии ВП на амбулаторном этапе с учетом приверженности к лечению родителей пациентов. На основании полученных результатов проведена оптимизация стартовой терапии на амбулаторном этапе и разработаны рекомендации для практикующих специалистов по повышению приверженности родителей к терапии.

## **Методология и методы исследования**

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы зарубежных и отечественных авторов по теме исследования. Объектами исследования явились дети в возрасте от 0 до 7 лет, получавшие терапию в условиях пульмонологического отделения, отделения реанимации и интенсивной терапии, а также н амбулаторном этапе. При проведении исследования использованы клинико-anamнестические, лабораторно-инструментальные методы. Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью математической статистики. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) №25-22 от 08.12.2022 г.

## **Положения, выносимые на защиту**

- В результате анализа этиологии ВП установлено, что наиболее частыми возбудителями являлись: микоплазма (38,6%, из них 18,8% в составе микст-инфекций) и пневмококк (24,3%). Самым частым вариантом микст-инфекции было сочетание микоплазмы + пневмококка 8.1%). Оставшуюся часть возбудителей составили другие бактерии и вирусы (37,1%), при этом наиболее часто из них встречались золотистый стафилококк (14,3%) и гемофильная палочка (13,6%);
- В качестве этиологической экспресс диагностики ВП достоверным и чувствительным методом является полимеразная цепная реакция с обнаружением пневмококка в мокроте;

- Установлены факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии: мужской пол; возраст младше 24 мес. жизни; отсутствие вакцинации против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа; течение ВП в сочетании с бронхиальной обструкцией; наличие патологии лор-органов; отсутствие проводимой АБТ на догоспитальном этапе у детей с ВП;
- Ультразвуковое исследование легких целесообразно использовать в качестве скринингового метода патологических изменений при пневмонии для обоснования проведения лучевой диагностики и контроля динамического наблюдения;
- Однократное энтеральное применение лекарственного препарата в амбулаторных условиях детерминирует приверженность ребенка и родителей к терапии, а также напрямую влияет на её эффективность, что позволяет снизить потребность в госпитализации детей с внебольничной пневмонией.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, относящейся к области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей – 3.1. Клиническая медицина. Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно п. 3 – Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, а также сопровождения детей с острой патологией.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно принимала участие в выборе направления исследования, осуществляла анализ и обобщение полученных данных. Автором

грамотно сформулированы цель и задачи, определены материалы и методы исследования, проведен обзор имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. С участием автора определены группы наблюдения с учетом всех критериев включения и невключения, создан дизайн исследования. Автором лично осуществлена курация всех пациентов, включая диагностику и лечение заболевания, а также сбор и интерпретация всех лабораторно-инструментальных данных. Проведена оценка полученных результатов, статистический анализ данных, определена клиническая и научная значимость результатов диссертационного исследования, оформлены обсуждения, сформированы выводы и практические рекомендации, обсуждение результатов в научных публикациях и их внедрение в практику, подготовлены публикации. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс работы детского пульмонологического и лечебно-диагностического отделений Сеченовского центра материнства и детства Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объем исследований в полной мере достаточен для обоснования выводов. Методики исследований современны и разнообразны. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, доказывается объемом исследований и использованием большого комплекса методов исследований. Выводы логически вытекают из материалов исследований, в полной мере отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатами проведенных исследований. Данные, представленные в диссертации, полностью соответствуют первичным материалам.

Основные положения работы доложены на Международной XVIII Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», посвященной 191-летию со дня рождения основателя учреждения кафедры и клиники детских болезней в Московском императорском университете, профессора, Тольского Николая Алексеевича (Москва, 2023г.), XII Международном Образовательном Консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (г. Владимир, 2023), Четвертой научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием Четвертого Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых учёных с международным участием «Виртуоз педиатрии» (Москва, 2023 г.).

Апробация работы проведена на расширенном методическом совещании сотрудников кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). Протокол заседания апробационной комиссии кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) №2 от 17 октября 2024 г.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 иная публикация по теме диссертационного исследования, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 110 источников, из них 31 отечественных и 79 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 45 таблицами и 41 рисунком.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Внебольничная пневмония у детей: распространённость, этиология и клинические особенности течения заболевания в зависимости от инфекционного агента**

Внебольничная пневмония (ВП) - острое инфекционное заболевание легких различной, преимущественно бактериальной, этиологии, развившееся вне стационара или в первые 48–72 часа пребывания ребенка в стационаре, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель, физикальные данные), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [3].

Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей остаются четвертой ведущей причиной смертности в мире, и первой среди инфекционных болезней. Так за 2019 год было зарегистрировано около 2,6 млн смертей от инфекций нижних дыхательных путей [1, 18].

Внебольничная пневмония остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей. Ежегодно в мире регистрируется около 150 миллионов случаев пневмонии у детей дошкольного возраста. Тяжелое течение пневмонии наблюдается в 7—13% случаев и обуславливает до 11—20 миллионов госпитализаций ежегодно [3]. В Российской Федерации (РФ) за 2022 г уровень заболеваемости пневмониями среди детей до 14 лет составил 128 476 на 100 тыс. населения. При этом в РФ за последние несколько лет отмечен рост случаев внебольничной пневмонии у детей. В 2016 г пневмонии диагностированы у 611 тыс. детей (+ 24% по сравнению с 2015 г), в 2018 г - 721 тыс. (+ 19% за год), в 2020 г – 2,7 млн (+ 258%), резкий прирост связан с пандемией новой коронавирусной инфекции), в 2021 г – 1,6 млн случаев [5].

В настоящее время основными возбудителями ВП у детей дошкольного и раннего возраста считаются пневмококк и гемофильная палочка [3,7].

Так, по данным систематического анализа за 2001–2015 гг., проведенного G. Ning, X. Wang et al., самыми частыми возбудителями ВП явились: *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Streptococcus pneumoniae* (5,2%), *Escherichia coli* (5,2%), *Staphylococcus aureus* (3,9%), *Haemophilus influenza* (3,6%) и *Haemophilus parainfluenzae* (3,3%) [19]. Французские коллеги представили результаты проспективного когортного исследования: у 52% обследуемых возбудителем ВП являлся *Staphylococcus aureus*, кроме того, часто выявлялся метилл-резистентный стафилококк, который часто приводит к развитию деструктивных пневмоний [20].

Безусловно, такие результаты подтверждают важность и необходимость вакцинации уже имеющимися вакцинами против пневмококковой и гемофильной инфекций и подтверждают актуальность проблемы разработки новых вакцин.

Стоит отметить, что заболеваемость и спектр возбудителей ВП существенно изменились с появлением конъюгированных вакцин против основных агентов ВП — *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и *Streptococcus pneumoniae* (пневмококка). Вакцинация позволила снизить уровень заболеваемости в развитых и развивающихся странах [21]. По данным зарубежных авторов внедрение вакцины против пневмококка привело к снижению распространенности пневмококковых инфекций, а также к дальнейшему снижению заболеваемости ВП и уровня госпитализации [22, 23]. Расширение валентности пневмококковой вакцины с 7-валентной (ЦВС7) до 13-валентной (ЦВС13) также привело к снижению распространенности инфицирования резистентными штаммами пневмококка за счет включения невосприимчивых серотипов *S. pneumoniae*, главным образом серотипа 19А [24]. Недавние исследования зарубежных авторов показывают, что бактериальный возбудитель ВП выявляется у 81-99% пациентов. Другую часть патогенов составляют вирусы, особенно у детей раннего возраста [25]. До пандемии новой коронавирусной инфекции наиболее частым возбудителем, выявляемым у госпитализированных детей с ВП в США, был респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Наиболее часто выявляемым бактериальным возбудителем была *Mycoplasma pneumoniae*. Однако, выявление возбудителей варьировало в зависимости от возраста. Доля РСВ была значительно выше у детей

< 5 лет по сравнению с детьми старшего возраста (37% против 8%). Напротив, доля *M. pneumoniae* была выше у детей  $\geq 5$  лет по сравнению с детьми младшего возраста (19% против 3%) [26, 27]. Циркуляция SARS-CoV-2 мало повлияла на заболеваемость ВП, поскольку у иммунокомпетентных детей COVID-19 в первую очередь не проявлялся в виде ВП. Повторное высокое распространение *M. pneumoniae* отмечалось уже осенью 2023 г. [8].

*Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) вызывает инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Несмотря на то, что инфекции верхних дыхательных путей, вызванные *M. pneumoniae*, могут протекать в легкой форме и иметь неспецифические симптомы, этот микроорганизм остается одной из ведущих причин внебольничной пневмонии (ВП), особенно у детей. Так, у 10% детей, инфицированных *M. pneumoniae*, диагностируют внебольничную пневмонию, а *M. pneumoniae* может быть этиологическим фактором в 20% случаев ВП у детей дошкольного возраста. По данным последних публикаций, во всем мире высокая распространенность микоплазменных пневмоний сопоставляется с интервалами 3–7 лет, что составляет более 40% случаев внебольничной пневмонии у детей во время эпидемий микоплазмы [9]. Ранее считалось, что микоплазма пневмония обычно встречается у детей старше пяти лет, а наиболее часто у подростков, и протекает достаточно легко. Тем не менее, недавние клинические наблюдения показали тенденцию к инфицированию данным возбудителем у детей более раннего возраста по всему миру, что сопровождается ростом случаев рефрактерной пневмонии и мультисистемных осложнений, вызванных МР, и представляет существенную угрозу для детского здоровья [28].

По данным публикации Lokida D и др за 2022 год, из 188 детей с ВП - у 48 (25,5%) выявлена бактериальная инфекция, у 31 (16,5%) ВП имела вирусную этиологию, у 76 (40,4%) ВП была смешанной этиологии (бактериальные и вирусные инфекции), а у 33 (17,6%) детей этиологию ВП установить не удалось. В пятерке наиболее распространенных причинных патогенов были *Haemophilus influenzae* тип В (n = 73, 38,8%), респираторный синцитиальный вирус (RSV) (n =

51, 27,1%), *Klebsiella pneumoniae* (n = 43, 22,9%), стрептококк *Pneumoniae* (n = 29, 15,4%) и вирус гриппа (n = 25, 13,3%) [29].

Ряд отечественных и зарубежных публикаций указывает, что в группе детей дошкольного возраста наиболее частым инфекционным агентом, вызывающим инфекции нижних дыхательных путей, являются вирусы [22]. Однако, в основном это бронхиты и бронхиолиты, которые не требуют приема антибактериальных препаратов. Тем не менее, часто вирусы выступают как фактор, способствующий бактериальному инфицированию. Среди рентгеноположительных пневмоний в 30 – 67% удается доказать бактериальную этиологию [3, 30]. По данным клинических рекомендаций по внебольничной пневмонии за 2021 г, принято считать, что в структуре бактериальных пневмоний в дошкольном возрасте лидирующую позицию занимает *S. pneumoniae*, составляя по разным данным 21 – 44% [31, 32]. Другими патогенами являются *H. influenzae* типа В, *S. pyogenes* и *S. aureus* [33]. Согласно данным более ранних публикаций (до 2010 г), как зарубежных, так и отечественных (в том числе в клинических рекомендациях по ВП за 2021 г) считается, что *M. pneumoniae* является наиболее частым этиологическим агентом ВП у подростков и молодых взрослых. *M. pneumoniae* является причиной 14 – 35% госпитализаций в этой возрастной группе [34]. Также ранее считалось, что у детей школьного возраста и подростков коклюш протекает с пневмонией в 0,8 – 2% случаев. *B. pertussis* обуславливает 16—20% госпитализаций по поводу пневмонии в этом возрасте [35]. Атипичная пневмония, обусловленная *C. pneumoniae* и *Legionella pneumophila* встречается значительно реже и может явиться причиной тяжелой дыхательной недостаточности. Также достаточно редко пневмонию у детей может вызывать также *S. pyogenes*, в этом случае у четверти пациентов течение заболевания осложнялось синдромом токсического шока, в том числе рефрактерного, с высокой летальностью [36]. Вирусные пневмонии нередки, но обычно протекают легко. Вместе с тем пневмонии, обусловленной вирусом гриппа, свойственно тяжелое затяжное течение в этой возрастной группе [3].

Клиническая картина внебольничной пневмонии неспецифична и часто зависит от возраста больного и возбудителя. Тем не менее ведущими клиническими

симптомами пневмонии являются: высокая лихорадка и кашель, часто боль в грудной клетке. Мета-анализ исследований диагностической ценности клинических симптомов пневмонии, опубликованный в 2015 году, показал, что у детей до 5 лет наиболее значимыми являются тахипноэ с частотой дыхания более 50 в минуту, кряхтящее/стонущее дыхание, втяжение уступчивых мест грудной клетки и раздувание крыльев носа при дыхании [37]. Симптомы дыхательной недостаточности (одышка, тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки, десатурация) являются диагностически важными признаками ВП и в других возрастных группах детей, однако, в первые дни заболевания ВП одышка и тахипноэ встречаются лишь у 50–70% детей, при этом их отсутствие не исключает пневмонию [38]. Также стоит отметить, что не всегда высокая лихорадка и кашель говорят в пользу пневмонии, однако отсутствие лихорадки чаще всего исключает течение пневмонии, во всяком случае, у детей старше 6 месяцев [3].

К физикальным признакам пневмонии относятся – притупление перкуторного звука над поражённым участком легкого, асимметричное проведение дыхания с его ослаблением в области очага пневмонии, наличие крепитации или мелкопузырчатых хрипов в этой же области. Однако, зачастую (до 20 – 30%) при первичном физикальном осмотре пневмония протекает без классических аускультативных и перкуторных изменений, и может быть «немой», что важно учитывать при дифференциации диагноза [3]. Также следует помнить о том, что выраженность, как и длительность лихорадки не являются значимым предиктором пневмонии у детей, то есть у ребенка с подъемом температуры тела до 39С может иметь место, как пневмония, так и, например, течение ОРВИ в форме назофарингита, а высота лихорадки не позволяет сама по себе установить причину [3].

Говоря об особенностях клинической картины при различной этиологии пневмонии, следует отметить, что для типичных пневмоний (прежде всего, пневмококковых) во всех возрастных группах характерны скудные физикальные признаки, и они часто протекают как «немые». Поэтому высокая температура,

особенно в сочетании с выраженной интоксикацией, отказом от еды, является показанием для рентгенографии легких при диагностическом поиске [3, 38].

Для атипичных, прежде всего микоплазменных пневмоний, также характерна высокая лихорадка в течение 2 – 10 дней, но без выраженной интоксикации, при сохранении активности ребенка. Обилие разнокалиберных, в том числе мелкопузырчатых хрипов с двух сторон более типично для бронхита, однако, выявление асимметрии хрипов заставляет задуматься о пневмонии. Нельзя забывать, что часто на фоне течения пневмонии развивается бронхиальная обструкция, что вкуче будет также проявляться обилием хрипов с обеих сторон. Также для микоплазменной инфекции характерно также покраснение конъюнктив без экссудации (катаральный конъюнктивит) [3, 9, 34]. Для пневмонии, вызванной *Chlamydia pneumoniae* характерно постепенное начало с фарингитом, а также осиплость голоса и синусит [3].

## **1.2. Факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста**

Дыхательная недостаточность, плеврит, пневмоторакс, абсцесс легкого, деструкция легких и инфекционно-токсический шок – грозные и достаточно частые осложнения пневмоний, приводящие к неблагоприятному исходу. Развитие данных состояний наиболее характерно для детей раннего и дошкольного возраста (более 80% случаев), что обусловлено незрелостью иммунной системы и анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания в этом периоде [7, 39].

В настоящее время по тяжести течения выделяют нетяжелые и тяжелые пневмонии. Данная классификация тяжести пневмоний рекомендована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Клиническими рекомендациями по внебольничной пневмонии у детей 2021 г.; она считается оптимальной с точки зрения организации эффективной медицинской помощи и маршрутизации пациентов на догоспитальном этапе [1, 3].

*Нетяжелое* течение пневмонии характеризуется отсутствием дыхательной недостаточности (ДН) или ДН 1-й степени, а также неосложненным течением.

Критериями *тяжелого* течения пневмонии в соответствии с клиническими рекомендациями являются кашель / одышка в сочетании с хотя бы одним из следующих симптомов:

- центральный цианоз или сатурация  $< 90\%$  (без дополнительных дотаций  $O_2$ );
- дыхательная недостаточность 2-й и более степени;
- нарушения сознания;
- наличие осложнений (деструктивная пневмония, плеврит и пр.);
- отказ от груди / отказ от воды (любых жидкостей – соков, компотов и пр.) [3].

Причины, обуславливающие прогрессирование заболевания в тяжелое течение, до сих пор до конца неясны. По данным зарубежных и отечественных исследований предполагается, что тяжесть течения пневмонии может быть связана с множеством факторов: эпидемиологических, демографических или микробиологических. Наличие коморбидной патологии (хронические заболевания респираторной системы, иммунодефицит, белково-энергетическая недостаточность, врожденные пороки развития легких) расценивается как фактор риска развития тяжелого течения внебольничной пневмонии [3, 40].

У ранее здоровых детей риск развития тяжелого течения ВП увеличивается в возрасте до 2 лет, при длительной продолжительности догоспитальной лихорадки, боли в грудной клетке при поступлении в стационар, высоком уровне сывороточных маркеров воспаления (СРБ, ПКТ), а также железодефицитной анемии [41-44].

Малазийскими учеными в результате ретроспективного анализа более 300 историй болезни детей с ВП от 2 до 16 лет было отмечено, что сокращение продолжительности грудного вскармливания и подверженность курению родителей увеличивают вероятность развития осложнений ВП. Также факторами риска тяжелого течения ВП могут быть: поздняя госпитализация, отсутствие приема антибактериальных препаратов и назначение ибупрофена в качестве жаропонижающего на амбулаторном этапе [41, 45].

Согласно исследованиям некоторых зарубежных авторов, при использовании ибупрофена в качестве жаропонижающего на догоспитальном этапе, риск госпитализации и более тяжелого течения пневмонии повышается. Так, по данным К. Krenke, М. Krawiec et al. терапия ибупрофеном на догоспитальном этапе достоверно чаще встречалась у пациентов с осложненной ВП ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,02$  и  $p = 0,003$  соответственно). Предварительная кумулятивная доза ибупрофена, превышающая 78,3 мг/кг (средняя доза для всей группы), была связана с 2,5-кратным увеличением отношения шансов (ОШ) осложнений ВП [ОШ 2,54 ДИ (1,31–4,94);  $p = 0,008$ ] [46].

В других материалах приводятся данные о повышении риска развития парапневмонического плеврита у детей с ВП при использовании ибупрофена в качестве основного жаропонижающего препарата [47].

Одним из факторов риска тяжелого течения пневмонии является сочетание бронхиальной обструкции с пневмонией, что находит свое подтверждение в публикациях зарубежных и отечественных авторов. Так, по данным ретроспективного анализа отечественных авторов, у 48,5% наблюдаемых детей ВП протекала с бронхиальной обструкцией и сопровождалась дыхательной недостаточностью [48]. По данным зарубежного ретроспективного исследования бронхиальная обструкция на фоне течения пневмонии встречалась у 37,7% детей и также была выделена в фактор риска тяжелого течения ВП в связи с нарастанием ДН у этой группы детей [49, 50]. Чаще всего сочетание бронхиальной обструкции и пневмонии наблюдается у детей с течением микст-инфекций (бактериальной и вирусной), а также атипичных инфекций, прежде всего микоплазменной [18, 28, 51].

К другим факторам риска тяжелого течения относят ранний возраст детей и недостаточную массу тела по отношению к возрасту и росту ребенка. Так по данным исследования зарубежных коллег, при обследовании 938 детей с подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии, из которых у 347 детей (36,9%) отмечалось тяжелое течение заболевания, ведущими факторами риска в этой группе пациентов были возраст до 3х лет и низкий вес [52].

В другом исследовании, в Индии, включавшем 270 детей с внебольничной пневмонией, факторами риска тяжелого течения явились: мужской пол, дети, от преждевременных родов (скорректированное отношение шансов (AOR) 7,50; 95% ДИ 2,22–25,31;  $p = 0,001$ ); неполная вакцинация (AOR 2,66; 95% ДИ 1,09–6,48;  $p = 0,031$ ); ацианотический врожденный порок сердца (AOR 9,21; 95% ДИ 2,29–36,99;  $p = 0,002$ ); самостоятельное лечение (без назначений врача) в домашних условиях (AOR 3,84; 95% ДИ 1,42–10,39;  $p = 0,008$ ) [53].

По данным еще одного масштабного ретроспективного исследования, проводившего в течение 4х лет в Китае, ведущими факторами риска тяжелого течения были также возраст до 2х лет, врожденные пороки сердца, респираторный дистресс-синдром и высокий уровень С-реактивного белка в крови на момент госпитализации [49].

Также прогностически важными факторами риска тяжелого течения являются отсутствие адекватной антибактериальной терапии на амбулаторном этапе, отсутствие вакцинации и возраст детей до 2х лет [54].

Таким образом, выявление детей, угрожаемых по более ТТВП и развитию осложнений, на амбулаторном этапе или в первые сутки госпитализации может позволить выделить группу пациентов, требующих дополнительного обследования и тщательного наблюдения, а также определить сроки начала интенсивной терапии. Более того, выявление модифицируемых факторов риска может быть полезным в разработке мер профилактики для снижения влияния бремени болезни на систему здравоохранения и детскую смертность в РФ.

### **1.3. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии. Современные методы экспресс-диагностики основных инфекционных агентов**

Абсолютно всем детям с подозрением на пневмонию показано проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (ОАК), а также исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) [3, 21, 22, 55]. По данным Британского

торакального сообщества, совокупность фебрильной лихорадки (свыше 39С), признаков интоксикации и ДН является показанием для срочного проведения ОАК и СРБ [21]. При типичной внебольничной пневмонии изменения в общем (клиническом) анализе крови, как правило, представлены лейкоцитозом свыше 15 тыс, и уровнем СРБ более 30 – 50 мг/л. При атипичной пневмонии лейкоцитоз и повышение СРБ менее выражены [3].

В настоящее время нет высокодостоверных лабораторных маркеров для дифференциальной диагностики бактериальной или вирусной этиологии пневмонии. Имеет значение совокупность клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Так, например, по результатам исследования Bhuiyan MU и Blyth CC была выявлена более высокая специфичность сочетания высокого уровня СРБ ( $\geq 72$  мг/л) с лихорадкой и лейкоцитозом по сравнению с оценкой только уровня СРБ для диагностики бактериальных пневмоний [56].

В настоящий момент все большее количество исследований подтверждают отсутствие специфичности повышения уровня СРБ для дифференциации вирусной инфекции от бактериальной [3, 18, 56]. С-реактивный белок (СРБ) представляет собой белок острой фазы воспаления, синтезируемый печенью, главным образом, в ответ на интерлейкин-6. Давно известно, что уровень СРБ повышается в ответ на острое инфекционное воспаление, коррелирует с тяжестью течения воспалительного процесса, а также помогает в дифференциальной диагностике между инфекционными воспалительными заболеваниями НДП и хроническими воспалительными заболеваниями НДП, например, между ХОБЛ и бронхиальной астмой [57]. В недавнем исследовании пациентов с ВП сообщалось о более высоких уровнях СРБ при поступлении в стационар среди пациентов, непосредственно поступивших в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), впоследствии переведенных в ОРИТ или умерших в больнице [58]. По данным проспективного исследования 500 больных с подтвержденным рентгенологически диагнозом ВП уровень СРБ напрямую коррелировал с лейкоцитозом и лихорадкой, а также являлся ведущим маркером тяжести течения заболевания и эффективности

проводимой терапии. Выраженное снижение уровня СРБ между первым и вторым днем госпитализации коррелировало с более коротким пребыванием в стационаре. В пограничных ситуациях, например при субфебрильной температуре, низкое значение СРБ позволяло сократить пребывания пациента в стационаре и выписать больного для дальнейшего лечения амбулаторно. Данные результаты подтверждают возможность использования СРБ в качестве маркера тяжести и осложнений пневмонии [59]. Однако, в настоящий момент все большее количество исследований как в России, так и зарубежом, подтверждают отсутствие специфичности повышения уровня одного СРБ для отличия вирусной инфекции от бактериальной [18].

У госпитализированных в стационар пациентов с тяжелым течением пневмонии для оценки эффективности терапии и определения наличия бактериального инфекционного агента рекомендуется провести исследование уровня прокальцитонина [21].

Использование ПКТ в клинической практике для подтверждения бактериальной инфекции и началом применения антибактериальной терапии все больше привлекает внимание исследователей. Так по данным мета-анализа Simon L., Gauvin F et al. чувствительность уровня ПКТ для дифференциации бактериальных и вирусных инфекций выше у ПКТ (92%) (95% ДИ, 86–95%), в сравнении с СРБ, где чувствительность 86% (95% ДИ, 65-95%); специфичность маркеров считается сопоставимой (73%) (95% ДИ, 42–91%) ПКТ и 70% (95% ДИ, 19-96%) СРБ [60]. В контексте пневмонии концентрации ПКТ, превышающие 0,5 мкг/л, характеризуют бактериальную инфекцию, в то время как низкие показатели данного биомаркера свидетельствуют о том, что бактериальная инфекция маловероятна. Однако точная роль ПКТ в диагностике и лечении пневмонии по-прежнему является предметом продолжающихся дискуссий [18, 61]. Лейкоцитоз свыше 15 тыс. с нейтрофилезом и повышение уровня ПКТ в крови являются высокодиагностическими маркерами бактериальной инфекции и позволяют в быстрые сроки дифференцировать бактериальное поражение легких от вирусного [3, 18].

Безусловно, ведущим и наиболее информативным лабораторным методом диагностики этиологии инфекции являются ПЦР-диагностика (в случае вирусных инфекций) и посев мокроты (в случае бактериальных инфекций). И если ПЦР-диагностика, в среднем, занимает до 72 часов, то готовность посева, порой, составляет до 10 дней [3, 18].

По данным последних отечественных клинических рекомендаций по ВП у детей и европейского респираторного сообщества, а также по рекомендациям британского торакального хирургического сообщества, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты (на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы) с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам рекомендуется проводить у всех госпитализированных детей с подозрением на пневмонию/установленным диагнозом пневмония, которые способны выполнить инструкции по сбору мокроты: утром, до приёма пищи и после тщательной чистки зубов и полоскания полости рта кипячёной водой необходимо собрать мокроту, отделяющуюся после глубокого кашля (не при отхаркивания) в специальный пластиковый контейнер [3, 21, 62]. Однако, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты у детей редко позволяет установить инфекционного агента в силу трудностей получения биоматериала. Амбулаторным пациентам исследование в рутинной практике не проводится. У детей младшего возраста, а также при небольшом количестве мокроты собрать ее оказывается практически невозможно, в контейнере оказываются отделяемое из носа и слюна [3, 62].

При тяжелом течении ВП, а также в случае возникновения сложностей подбора антибактериальной терапии эмпирически, рекомендовано проведение микробиологического исследования крови [21]. Положительный результат микробиологического исследования крови у детей с пневмонией встречается с частотой от 4,17% до 9,89% (9,89% — для тяжелого течения пневмонии), и чаще всего высеиваются *Streptococcus pneumoniae* (76,7%), *Haemophilus influenzae* (3,1%) и *Staphylococcus aureus* (2,1%). В 14,7% случаев высеиваются микроорганизмы, которые появились вследствие случайной контаминации образца крови [63].

Однако, микробиологическое исследование крови не позволяет выявить *Mycoplasma pneumoniae* и вирусы [3].

В случае необходимости проведения у пациента плевральной пункции (плевриты) – рекомендуется обязательное бактериоскопическое исследование плевральной жидкости с окраской по Грамму (микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата плевральной жидкости) и микробиологическое исследование плевральной жидкости (микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости на неспорообразующие анаэробные микроорганизмы) — вне зависимости от сроков проведения пункции [3, 21, 22]. Бактериоскопическое исследование плевральной жидкости с окраской по Грамму и микробиологическое исследование плевральной жидкости позволяют выявить причинный патоген в 25 – 49% случаев [22].

В случае подозрения на микоплазменную этиологию пневмонии рекомендуется проведение лабораторных тестов для выявления *Mycoplasma pneumoniae* до назначения антибактериальных препаратов: определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в мокроте методом ПЦР, определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в мазках со слизистой оболочки носо- и/или ротоглотки методом ПЦР; исследование IgM к *Mycoplasma pneumoniae* с целью этиологической диагностики пневмонии [3, 22]. Однако, к сожалению, исследование антигенов микоплазмы и хламидий методом ПЦР часто дает ложноположительный ответ за счет носителей, доля которых в детской популяции может превышать 20% [12]. В связи с этим, для выявления хламидийной инфекции, по данным последних клинических рекомендаций по ВП, рекомендовано определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии пневмонии (*Chlamydia pneumoniae*) в крови [3].

В связи с трудностями быстрого выявления инфекционного агента внебольничной пневмонии в настоящий момент тема поиска новых экспресс-методов диагностики возбудителей инфекционных заболеваний по-прежнему остается актуальной. Так, недавно разработанный тест «АмплиСенс® Пневмо-

**квант-FL»** для количественного определения ДНК *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме "реального времени", позволяет определить возбудителя уже в первые 72 часа от начала заболевания [18, 64]. Биоматериалом могут служить: мазки со слизистой оболочки носо- и ротоглотки, мокрота, бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ), жидкость из полости среднего уха, спинномозговая жидкость (ликвор), цельная венозная кровь, тканевой (аутопсийный) материал. Ранняя идентификация возбудителя в первые двое суток начала заболевания делает возможным персонифицированный подход к терапии пациента, позволяет подобрать антибактериальную терапию не эмпирически, а исходя из результатов проведенного исследования, что позволит уменьшить риск развития осложнений заболевания, избежать необходимости смены нескольких антибактериальных препаратов, сократить количество койко-дней пребывания в стационаре и снизить стоимость лечения. Однако, в научной литературе в настоящий момент недостаточно сведений о специфичности и чувствительности данного метода диагностики для выявления возбудителя пневмонии [18].

Другим новым методом экспресс-диагностики пневмококка является определение антигена (АГ) пневмококка в моче методом иммунохроматографии. Так по данным исследования зарубежных коллег, пневмококковый экспресс-тест продемонстрировал приемлемую чувствительность (64 %) и достаточно высокую специфичность (97,2 %) при ВП у взрослых в исследованиях, проведенных в клиниках США [65].

По данным исследования при обследовании больных ВП ( $n = 46$ ) с помощью мочевого теста определения антигенов капсулы пневмококка *Vinax NOW S. pneumoniae* было установлено, что у 8 (17,4 %) пациентов результат этого теста был положительным, что указывало на связь заболевания с *S. pneumoniae*. При этом положительные результаты теста выявлялись только у больных в группе с тяжёлым течением ВП [13].

По данным другого отечественного исследования, с участием 96 взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом ВП, обследованных с помощью теста Binax NOW *S. pneumoniae*, возможная пневмококковая пневмония была диагностирована только в группе с тяжёлым течением (66,6 %). Это, вероятно, обусловлено более высокой частотой бактериемии в данной группе. В 25 % случаев положительного теста Binax NOW *S. pneumoniae* на антиген пневмококка в моче отмечалось выделение пневмококка из мокроты, что подтверждает значимость этого исследования для уточнения этиологии у пациентов с тяжёлым течением ВП [66]. Данный метод экспресс-диагностики показал высокую чувствительность и специфичность в случае тяжелого течения ВП и возможного наличия бактериемии, однако данных в научной литературе, особенности среди детского населения, недостаточно.

Таким образом, среди быстрых и высокоинформативных методов лабораторной диагностики специфичных для бактериального поражения легких можно выделить: ОАК (лейкоцитоз с нейтрофилезом), повышения уровня ПКТ в крови, а также новые методы диагностики, основанные на количественном определении ДНК бактерии в крови и других биологических жидкостях пациента. Для вирус-индуцированного поражения легких наиболее характерно наличие лейкопении и лимфоцитоз в ОАК, отсутствие повышения уровня ПКТ, а также идентификация возбудителя с помощью ПЦР-диагностики. Уровень С-реактивного белка является специфичным и полезным маркером для оценки тяжести течения инфекционного процесса, но недостаточно коррелирует с конкретной этиологией (вирусной и бактериальной) [18].

#### **1.4. Инструментальные методы диагностики внебольничной пневмонии. Новый метод диагностики: ультразвуковое исследование легких у детей с внебольничной пневмонией от 0 до 7 лет**

Своевременная диагностика и правильно подобранная этиологическая терапия играют важную роль в прогнозе течения ВП и профилактики развития тяжелых осложнений таких, как сепсис, абсцесс легкого, развитие деструктивных пневмоний и ДН [3]. Диагноз пневмонии необходимо установить у «постели больного», но он считается достоверным только при выявлении на рентгенограмме грудной клетки инфильтрации легочной ткани и наличии не менее двух из нижеследующих критериев [14]:

- 1) лихорадка выше 38 °С в течение трех и более суток;
- 2) кашель с мокротой;
- 3) физикальные симптомы пневмонии (локальное ослабление дыхания и мелкопузырчатые влажные хрипы);
- 4) лейкоцитоз  $> 15 \times 10^9/\text{л}$ .

Одним из ведущих методов верификации ВП остается рентгенологическое исследование органов грудной клетки (РИ ОГК) [67]. Исходя из клинических рекомендаций по ВП за 2005 г, РИ ОГК в прямой и, при необходимости, боковой проекциях должно выполняться всем пациентам с подозрением на ВП независимо от возраста, клинической картины, физического статуса и результатов лабораторной диагностики [68]. Однако, согласно последним современным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Британским торакальным рекомендациям и большинству зарубежных и отечественных клинических рекомендаций по ВП, лучевая диагностика (рентген/КТ ОГК) показана только при наличии определенных «признаков» [1, 69] во избежание рутинного обследования детей и «ненужной» лучевой нагрузки. В последние годы отмечается рост рентгенологической гипердиагностики внебольничной пневмонии, что в первую очередь связано с неверной трактовкой диффузных

изменений на снимке (усиление бронхо-сосудистого рисунка, повышение воздушности) или дефектами укладки больного при проведении исследования [3]. Так, на рентгенограммах детей с диагнозом «пневмония» инфильтративные изменения часто не выявляются и в 73% случаев [70].

Компьютерная томография остается «золотым стандартом» диагностики внебольничной пневмонии. Однако, для проведения КТ ОГК показания являются еще более «строгими» в связи с высокой стоимостью данного метода, а также высокой лучевой нагрузкой [3]. Кроме того, в некоторых стационарах нашей страны нет технической возможности проведения КТ ОГК в виду высокой стоимости оборудования и отсутствия квалифицированных специалистов, что еще больше затрудняет диагностический поиск.

КТ ОГК рекомендуется пациентам с подозрением/верифицированным диагнозом ВП при наличии следующих показаний [71]:

- отсутствие изменений в легких при рентгенографии ОГК у пациента с вероятным диагнозом пневмонии;
- нетипичные для ВП изменения на рентгенограмме;
- рецидивирующая или медленно разрешающаяся/неразрешающаяся пневмония.

В последние несколько лет все большее внимание уделяется ультразвуковому исследованию (УЗИ) легких во всем мире [3, 15]. Наиболее эффективно и достоверно УЗИ легких у детей дошкольного возраста, в связи с тонкой грудной клеткой и отсутствием выраженного мышечного каркаса, что позволяет УЗ-лучам более глубоко и точно диагностировать наличие патологических изменений [15].

Самым важным преимуществом УЗИ легких у детей перед методами лучевой диагностики является полное отсутствие какой-либо лучевой нагрузки. Согласно последним публикациям зарубежных и отечественных ученых УЗИ-легких показало высокую чувствительность и специфичность в диагностике пневмонии [15]. По данным Ю. П. Васильевой (2023), УЗИ легких имеет лучшую информативность для обнаружения плеврального выпота по сравнению с

рентгенографией (РИ) ОГК. По данным УЗИ легких, выпот присутствовал у 31,6% пациентов, в то время как по данным РИ ОГК – только у 2,9%. УЗИ наиболее информативно для оценки 1-го, 2-го, 9-го сегментов, а также субплевральных отделов; наименее – для прикорневых отделов. Чувствительность УЗИ составила 89,3%, специфичность – 63,6% [72].

За последние 2 года появляется все больше данных о возможности дифференциальной диагностики этиологии возбудителя пневмонии благодаря УЗИ-легких. Так, по данным одной из публикаций зарубежных авторов, при анализе 200 пациентов с инфекционным поражением легких участки консолидации (0,5-1 см) были обнаружены у 56 (28%) детей с бактериальным поражением легких. Большое количество В-линий и наличие интерстициального синдрома было характерно для вирус-индуцированных поражений легких (у 83 пациентов - 41,5%), а также сочетание зон консолидации и интерстициального синдрома (смешанная картина) было отмечено на УЗИ-легких у 46 (23%) детей с микст-инфекцией [73].

По данным исследования индийских коллег, которое включало 612 пациентов поступивших с предварительным диагнозом ВП, характерные изменения, были выявлены у 141 (95,27%) пациента по данным ультразвуковой диагностики и у 123 [123/128 (96,09%)] детей по данным лучевой диагностики. УЗИ легких показало чувствительность 95,27% (95% ДИ: 90,50–98,08) и специфичность 92,90% (95% ДИ: 86,53–96,89). Рентгенография ОГК показала чувствительность 86,49% (95% ДИ: 79,9–91,55) и специфичность 90,27% (95% ДИ: 83,25–95,04) [15].

В последние годы был поднят вопрос использования ультразвукового исследования не только как диагностического метода в выявлении воспалительного инфильтрата, но и как метода мониторинга динамики процесса, выявления ранних осложнений. Так Anna Maria Musolino и соавторы (2019) проводили контрольное ультразвуковое исследование детям с подтвержденной внебольничной пневмонией спустя 48 часов после госпитализации. Они отметили возможность ранней диагностики осложнений и перспективу оценки проводимой антибактериальной терапии. Полученные данные

подкреплялись рентгенографией и лабораторными данными. Однако, считается, что использование рентгенографии в ранние сроки (т.е. 2 сутки госпитализации) для оценки динамики малоинформативно [16].

Отмечен рост интереса к использованию срочного ультразвукового исследования (УЗИ) непосредственно у постели больного Point-of-Care Ultrasound (POCUS) среди практикующих врачей; этот вопрос особенно актуален для врачей приемных отделений, отделений реанимации и интенсивной терапии [17]. Для применения методики для взрослых пациентов разработаны и опубликованы клинические рекомендации и ультразвуковые протоколы, имеющие широкий охват клинических ситуаций, в том числе при одышке [74], шоковых состояниях [75], травмах [76]. В педиатрическую практику алгоритм POCUS был внедрен позже, однако опубликованные в 2020 г. международные клинические рекомендации Европейского общества педиатрической и неонатальной интенсивной терапии (European society of paediatric and neonatal intensive care, ESPNIC) по использованию УЗИ в диагностике критических состояний у младенцев [77] дают основания для активного внедрения технологии в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). POCUS – простой, безопасный и доступный метод обследования, не требующий больших затрат на обучение персонала. По данным G. Escourrou и соавт. [78], внедрение прикроватного УЗИ в ОРИТН примерно вдвое сократило потребность в выполнении рентгенографии грудной клетки и значительно снизило среднюю дозу облучения пациентов. В настоящий момент среди практикующих врачей ОРИТ и неонатологов для проведения ультразвукового исследования легких активно используется протокол SAFE-R+. Он предназначен для использования в случае острой декомпенсации и дестабилизации пациента в отделении интенсивной терапии у ранее стабильных новорожденных после исключения наиболее распространенных технических причин (например, окклюзии или смещения эндотрахеальной трубки, поломки аппарата ИВЛ и т.д.). SAFE-R+ обеспечивает быстрый скрининг неотложных состояний, в том числе острой левожелудочковой недостаточности, гиповолемии, тампонады сердца, гидроторакса, пневмоторакса, ателектаза легкого. Так по

данным исследования, проведенного врачами неонатологами ГБУЗ МО МОПЦ, внедрение протокола SAFE-R+ позволило оптимизировать работу с критическими пациентами, сократило время принятия решения о выборе терапевтической тактики при остром ухудшении состояния. В результате внедрения в практику УЗИ легких, на 23% уменьшилось количество проводимых рентгенологических исследований грудной клетки [17]. В современной литературе представлены достоверные данные, подтверждающие, что УЗИ – эффективный инструмент для диагностики ателектаза легкого, по чувствительности и специфичности превышающий рентгенологическое исследование [79].

Наибольшую диагностическую ценность представляют фокусные протоколы «прикроватного» УЗИ легких. Ультразвуковое исследование, выполненное по фокусному протоколу, позволяет быстро получать ответы на вопросы о состоянии систем органов и принимать решения "здесь и сейчас" [80].

Одной из ведущих и эффективных методик в настоящий момент при проведении фокусного УЗИ легких является протокол BLUE, позволяющий с точностью 90,31% диагностировать большинство неотложных патологических состояний дыхательной системы [81].

Протокол создан в 2008г доктором Lichtenstein D в качестве алгоритма ургентной сонографии легких для использования специалистами нерентгенологических специальностей в неотложных ситуациях [82].

Протокол основывается на двух базовых принципах:

- при всех патологических состояниях дыхательной системы вовлекается плевральная линия, что является максимально удобным при УЗ диагностике;
- каждая патология имеет свой характерный и уникальный УЗ профиль (нормальное легкое, пневмоторакс, отек легких, эмболия легочной артерии, альвеолярная консолидация, плевральный выпот, острая бронхообструкция).

Исследование проводится в стандартных BLUE- точках и охватывает переднюю, латеральную и заднюю зоны грудной клетки с двух сторон. Данная методика уже зарекомендовала себя в качестве высокочувствительного и быстрого метода ультразвуковой диагностики легких. Так по данным отечественного

исследования, проведенного врачами анестезиологами-реаниматологами, среди 304 пациентов с повышенным риском развития пневмоторакса УЗ диагностика по протоколу BLUE показала 100%-ную чувствительность и специфичность в отношении выявления воздуха в плевральной полости. Ложноположительных и ложноотрицательных результатов УЗИ зарегистрировано не было. Полученные результаты дают основание считать данный метод крайне перспективным при обследовании пациентов [83].

### **1.5. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии**

Согласно последним клиническим рекомендациям по лечению ВП у детей рекомендован эмпирический подбор антибактериальной терапии, при наличии наиболее вероятной бактериальной этиологии. Рекомендуется использовать амоксициллин в качестве препарата первого выбора для исходно здоровых детей любого возраста с внебольничной пневмонией (предположительно бактериальной этиологии) нетяжелого течения. Обычно такие дети могут получать лечение амбулаторно или в дневном стационаре [3].

Учитывая рост резистентности штаммов к амоксициллину в последние годы, рекомендованы следующие дозы назначения амоксициллина в качестве стартовой терапии: 90 мг/кг/сутки внутрь (максимально — 2 г/сутки) (разделить на 2 – 3 приема) для детей старше 12 лет — 2 – 4 г/сутки (по амоксициллину), разделить на 2 – 3 приема. При использовании в качестве стартовой терапии амоксициллина в сочетании с клавулановой кислотой расчет дозы препарата производится по амоксициллину. При этом, следует помнить, что макролиды не являются стартовой терапией ВП при типичных пневмониях. По данным резолюции экспертного совета от 2018 г применение цефиксима перорально не рекомендовано для лечения респираторных инфекций в связи с низкой природной активностью в отношении пневмококка [84]. Период полувыведения амоксициллина в крови составляет 1 час, поэтому, с целью повышения его эффективности против относительно устойчивого

*S. pneumoniae* (с минимальной ингибирующей концентрацией 2,0 мкг/мл), должна использоваться высокая суточная доза (90 мг/кг/сутки), разделенная на три, а не на два приема, что обеспечивает клиническое и микробиологическое выздоровление приблизительно у 90% детей, в то время как та же суточная доза, разделенная на два приема, обеспечивает выздоровление у 65% детей. Если пневмококк не обладает устойчивостью к амоксициллину, суточная доза 90 мг/кг, разделенная на два приема, также будет эффективна [85]. При неэффективности амоксициллина, следует добавить к терапии линезолид, в связи его высокой действенностью против резистентного к пенициллину (с минимальной ингибирующей концентрацией  $\geq 4,0$  мкг/мл) *Streptococcus pneumoniae*. Важно помнить, что до 40% штаммов *Streptococcus pneumoniae* резистентны к макролидам [3].

У детей преимущественно школьного возраста и подростков, с высокой вероятностью ВП, вызванной атипичными бактериями, рекомендуется использовать антибактериальный препарат для системного применения группы макролиды при легком или среднетяжелом течении пневмонии. Макролидами, рекомендованные к приему у детей с подозрением на атипичную пневмонию, являются: азитромицин, кларитромицин и джозамицин для перорального приема. Главным фактором, указывающим на возможное течение микоплазменной или хламидийной пневмонии является неэффективность в-лактамов и цефалоспоринов в течение 48-72 часов приема антибактериальной терапии. Такими признаками будут: сохраняющаяся или нарастающая лихорадка, отрицательная динамика на рентгенограмме органов грудной клетки, нарастание симптомов дыхательной недостаточности [3].

В терапии пневмоний тяжелого течения показано применение парантеральной антибактериальной терапии. Препаратами первого выбора также остаются амоксициллин или амоксициллин + клавулановая кислота и цефалоспорины у исходно здоровых детей. После достижения выраженной положительной динамики рекомендован переход на пероральный прием антибиотика этой же группы и в прежней дозе [3, 27].

Рекомендуется назначать парентеральную эмпирическую терапию цефалоспоридами III поколения (цефтриаксон или цефотаксим) госпитализированным детям в следующих случаях:

- В регионе зафиксирована высокая устойчивость инвазивных штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину;
- При жизнеугрожающих состояниях, включая эмпиему плевры. Также согласно гайдлайну от 2018г ванкомицин не имеет преимуществ по эффективности по сравнению с цефалоспоридами III поколения при лечении пневмококковой пневмонии [86].

Курс лечения при пневмонии легкого или среднетяжелого течения составляет 5–10 дней. Наиболее изучены 10-дневные курсы антибиотиков, но эффективность коротких курсов также доказана [87]. Пневмонии с тяжелым течением, в том числе непневмококковые (особенно MRSA-этиологии), могут требовать более длительных курсов антибактериальной терапии – 14 дней и более [87]. Длительность лечения атипичной пневмонии у детей составляет 7–14 дней.

Эти же данные подтверждены и в статьях отечественных авторов, так в исследовании CERBERUS (2008- 2012 гг.) протестировано 954 штамма изолята *S. pneumoniae*. При этом пенициллин, амоксициллин, цефтриаксон сохраняли высокую активность против пневмококков: к ним были чувствительны более 95% штаммов. Впервые отмечены тревожные тенденции, связанные с АБР *S. pneumoniae* в РФ: частота устойчивости к макролидам (эритромицину) в среднем по России превысила 15%, а к линкозамидам (клиндамицину) составила 9% [3, 88].

По данным опубликованного в 2018 г. международного исследования АБР SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в ходе которого протестированы 279 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов в Москве, Санкт-Петербурге и Смоленске в 2014-2016 гг., уровень нечувствительности к бензилпенициллину составил 33%, к макролидам – 31,2% штаммов. Большинство выделенных штаммов пневмококка (95%) чувствительны к амоксициллину + клавулановой кислоте. В исследовании SOAR (2014-2016 гг.) тестировались 279 штаммов *H. influenzae*, выделенных у пациентов в РФ [3]. Нечувствительными к амоксициллину были 19%

изолятов, продукция  $\beta$ -лактамаз обнаружена у 15,4% штаммов. Чувствительными к амоксициллину + клавулановой кислоте оказались  $\geq 97,5\%$  изолятов гемофильной палочки [89].

По данным масштабного отечественного исследования антибактериальной терапии при ВП, было выявлено, что, вследствие высокой частоты встречаемости резистентности возбудителей к макролидам этот класс антибиотиков в настоящее время не может рассматриваться в качестве стартовой эмпирической терапии, амоксициллин можно назначать только пациентам без факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивыми и/или  $\beta$ -лактамазопродуцирующими возбудителями, а при наличии таких факторов в качестве стартового препарата обычно используется амоксициллин/ амоксициллин + клавулановая кислота. При серьезных инфекциях или неэффективности стартовой терапии используются парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтри- аксон), а у взрослых пациентов – респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин) [90].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика групп, дизайн исследования

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом: выписка из протокола №25-22 от 08.12.2022 г.

Клиническое наблюдение за детьми в стационаре осуществлялось на нескольких базах в виду трех этапов исследования:

Ретроспективный анализ историй болезни:

- ГБУЗ МО «Подольской детской городской больницы».

Перспективный этап:

- Кафедра КИДЗ им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет);
- ГБУЗ «Морозовской детской городской клинической больницы ДЗМ».

В соответствии с поставленными задачами исследование проводилось в 3 этапа (Рисунок 1, 2, 3).

На I этапе проводился ретроспективный анализ историй болезни. Метод набора пациентов – сплошной скрининг [91].

## СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ 1 ЭТАПА

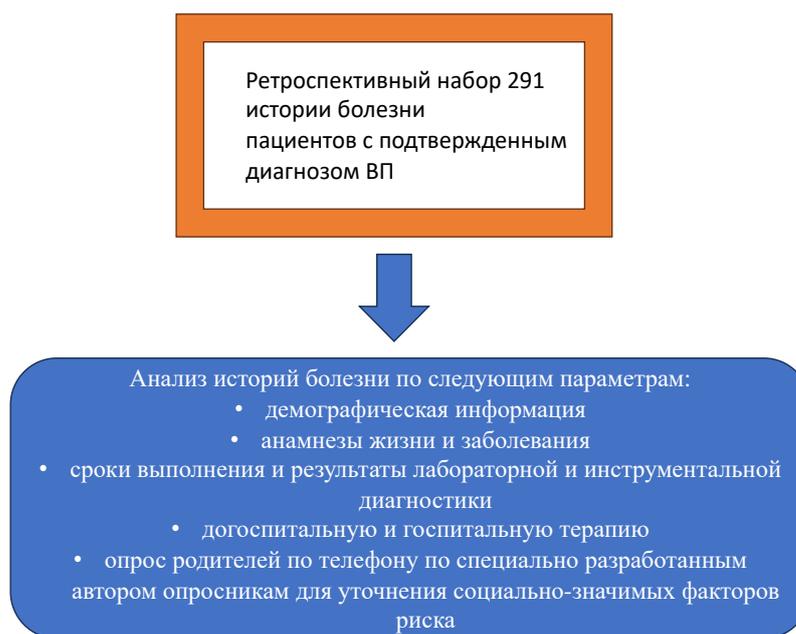


Рисунок 1 – Схема исследования этапа: ретроспективный анализ 291 историй болезни пациентов с подтвержденным диагнозом ВП для выявления прогностически значимых факторов риска тяжелого течения ВП

Всего была проанализирована 291 история болезни пациентов в возрасте от 3 мес до 7 лет с подтвержденным рентгенологически диагнозом внебольничной пневмонии с тяжелым и нетяжелым течением, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ МО «Подольской детской городской больницы» за 3 года (2020-2022 гг). Из 291 пациента тяжелое течение ВП имели 83 ребенка, из них состояние 63 пациентов требовало пребывания в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Диагноз тяжелого течения ВП основывался на клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВП у детей [3].

Все дети получали комплексную терапию ВП в соответствии с клиническими рекомендациями РФ, включавшую антибактериальную, ингаляционную, бронхолитическую, симптоматическую терапию и по показаниям - системную ГКС, дотации O<sub>2</sub>, ИВЛ.

Анализируемые данные включали: демографическую информацию о пациенте, анамнезы жизни и заболевания, сроки выполнения и результаты

лабораторной и инструментальной диагностики (ОАК, СРБ, бактериология мокроты, рентгенография/ компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК)), догоспитальную и госпитальную антибактериальную терапию (сроки, способ доставки, одновременный прием нескольких а/б препаратов), системную глюкокортикостероидную (ГКС) терапию, ингаляционную глюкокортикостероидную (ИГКС) и бронхолитическую терапию. Для уточнения социально-демографических данных и раннего анамнеза жизни был проведен опрос родителей по телефону по специально разработанным автором опросникам. В опросе приняли участие 100 родителей пациентов из 291, остальные отказались от участия в анкетировании.

Таблица 1 – Разработанный автором опросник для проведения анкетирования родителей пациента

| Исследуемый фактор                                   | Градация фактора   |
|--|--|
| Возраст, в котором ребенок впервые перенес пневмонию | 0-1 года<br>1-3 лет<br>4-7 лет   |
| Повторные респираторные инфекции до года             | Нет<br>1-3 эпизодов<br>3-6 эпизодов<br>6 и более эпизодов                |
| Повторные эпизоды пневмоний                          | Данный эпизод – первый<br>2-3 эпизода за всю жизнь<br>4 и более эпизодов |
| Вакцинация против пневмококка                        | Да<br>Нет  |
| Вакцинация против гемофильной палочки                | Да<br>Нет  |
| Вакцинация против гриппа                             | Да (проводилась в текущем году перед развитием пневмонии)<br>Нет         |

## Продолжение Таблицы 1

|  |   |
|--|---|
| Закаливание ребенка  | Да<br>Нет   |
| Организация ребенка в ДДОУ                                   | Да<br>Нет   |
| Наличие других детей в семье                                 | Да, 2 ребенка в семье<br>Да, 3 и более детей в семье<br>Пациент – единственный ребенок в семье  |
| Наличие других детей в семье, посещающих ДОУ                 | Да<br>Нет   |
| Наличие алкогольных и наркотических зависимостей у родителей | Да<br>Нет   |
| Благоприятные условия проживания (квартира, дом)             | Благоприятные (квартира, дом)<br>Неблагоприятные (общежитие, коммунальная квартира)   |
| Пассивное курение  | Да<br>Нет   |
| Физическая активность ребенка                                | Высокая (занятия спортом 2-3 раза в неделю)<br>Средняя (ежедневные прогулки, активные игры)<br>Низкая (малоподвижный (сидячий) образ жизни) |
| Посещение ребенком секций, кружков                           | Да<br>Нет   |
| Микроклимат в семье  | Благоприятный<br>Неблагоприятный  |
| Наличие рядом с домом промышленных предприятий               | Да<br>Нет   |
| Отягощенный ОАГА у матери                                    | Да<br>Нет   |
| Течение беременности у матери                                | Физиологическое<br>Осложненное  |

Продолжение Таблицы 1

|   |  |
|---|--|
| Наличие внутриутробной гипоксии у ребенка во время беременности               | Да (в каком триместре)<br>Нет  |
| Перенесенные матерью инфекции во время беременности                           | Да: респираторные<br>Да: ИППП  |
| ЗВУР  |  |
| Срок родов  | Преждевременные<br>Срочные   |
| Тип родов   | Естественные<br>Оперативные  |
| Количество баллов по шкале Апгар  | 10-8 баллов<br>7-5 баллов<br>5-3 балла<br>3-0 баллов                     |
| Гипоксия во время родов   | Да<br>Нет  |
| Реанимационные мероприятия, оказанные ребенку в первые 24 часа после рождения | Да<br>Нет  |
| Необходимость нахождения на ИВЛ (у ребенка) после рождения                    | Да (сколько суток)<br>Нет  |
| Необходимость в дотации кислорода после рождения                              | Да (сколько суток)<br>Нет  |
| Грудное вскармливание   | Да<br>Нет  |
| Приложен к груди  | Сразу<br>В первые сутки<br>На третьи сутки<br>Не прикладывался в роддоме |
| Длительность ГВ   | 1-3 мес<br>3-6 мес<br>6-12 мес<br>12-24 мес                              |
| Раннее физическое развитие  | По возрасту<br>С отставанием   |

## Продолжение Таблицы 1

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| Ранее психо-моторное развитие             | По возрасту<br>С отставанием         |
| Наличие ВПР                               | Да (ВПС)<br>Да (другие)<br>Нет       |
| Наличие хронических заболеваний у ребенка | Да (какие)<br>Нет                    |
| Наличие ЛОР-патологий                     | Отиты<br>Риниты<br>Аденоидиты<br>Нет |

На II этапе исследование проводилось в дизайне открытого сравнительного проспективного. Метод набора пациентов – сплошной скрининг [91].

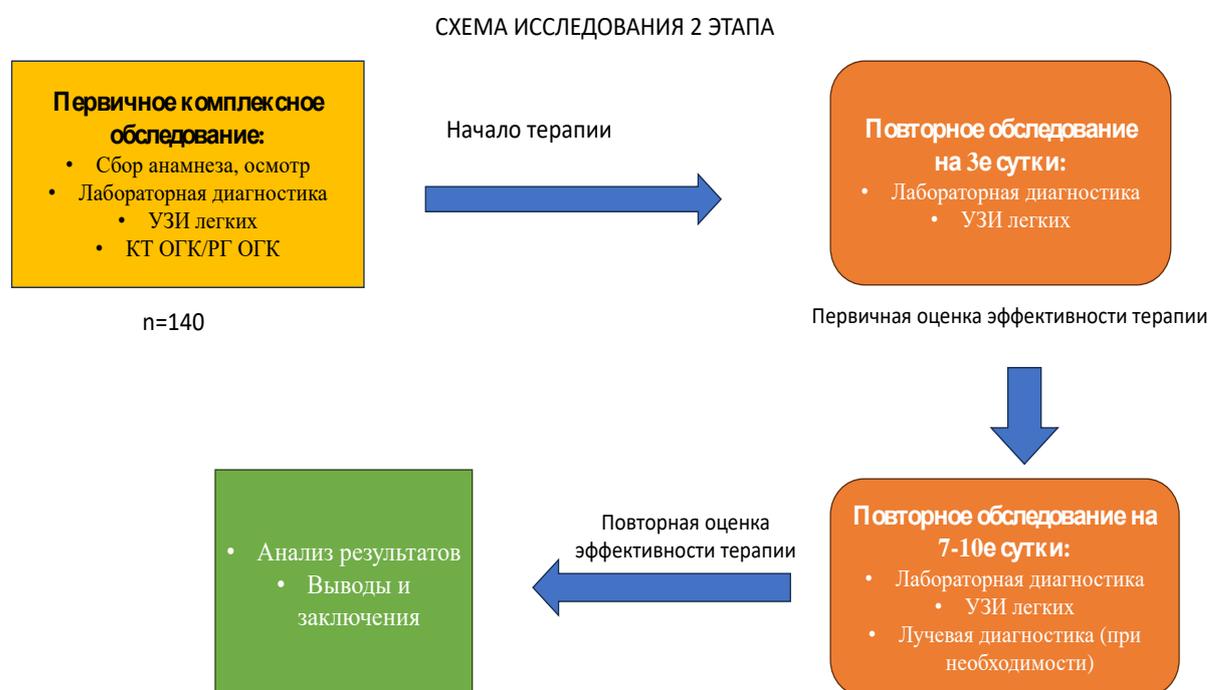


Рисунок 2 – Схема 2 этапа исследования: открытый проспективный набор 140 пациентов

Всего было обследовано 140 пациентов в возрасте от 0 до 7 лет обоих полов, госпитализированных с диагнозом ВП нетяжелого и тяжелого течения. Из 140 пациентов тяжелое течение ВП имели 63 ребенка, из них состояние 8 пациентов требовало пребывания в ОРИТ.

Диагноз тяжелого течения ВП основывался на клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВП у детей [3].

Все дети получали комплексную терапию ВП в соответствии с клиническими рекомендациями РФ, включавшую антибактериальную, ингаляционную и системную ГКС, бронхолитическую, симптоматическую терапию, дотации O<sub>2</sub>, ИВЛ [91].

Анализируемые данные включали: демографическую информацию о пациенте, анамнезы жизни и заболевания, наличие вакцинации против пневмококка, гемофильной палочки, гриппа, результаты лабораторной и инструментальной диагностики (ОАК, СРБ, бактериология мокроты, вирусная панель, исследование уровня АТ IgM, IgG к M. Pneumonia, Cl. Pneumonia, экспресс-диагностика (ПЦР) пневмококка и гемофильной палочки в биологических жидкостях (кровь, моча, мокрота) рентген/ КТ ОГК, ультразвуковое исследование легких), догоспитальную и госпитальную антибактериальную терапию (сроки, одновременный прием нескольких а/б препаратов), системную глюкокортикостероидную терапию, ингаляционную глюкокортикостероидную и бронхолитическую терапию.

Были изучены клинические и лабораторные особенности ранней диагностики ВП. Оценка состояния микробиома проводилась несколькими методами одновременно у всех детей, включенных во второй этап исследования: посев мокроты с чувствительностью к антибактериальным препаратам, экспресс-диагностика пневмококка и гемофильной палочки в крови и мокроте методом ПЦР, экспресс-диагностика пневмококка в моче с помощью тест-полосок, исследование уровня АТ IgM, IgG к M. Pneumonia, Cl. Pneumonia. Оценка состояния микробиома проводилась строго в первые 24 часа госпитализации в стационар, у детей, не

получавших антибактериальные препараты на догоспитальном этапе. Полученные данные каждого метода сравнивались между собой.

Также анализировалась локализация и распространённость очагов поражения у детей с тяжелым и нетяжелым течением ВП. Каждому ребенку на 1е и 7е- и/или 10е (при необходимости) сутки проводилась рентгенография ОГК/ компьютерная томография ОГК и УЗИ легких на 1е, 3е и 7е сутки госпитализации. Полученные данные лучевой диагностики сопоставлялись с данными ультразвуковой диагностики.

На III этапе исследование проводилось в дизайне открытого сравнительного проспективного.



Рисунок 3 – Схема 3 этапа исследования: открытое сравнительное проспективное

Набор пациентов происходил амбулаторно, в рамках приема врача-пульмонолога в лечебно-диагностическом отделении (ЛДО) Сеченовского центра материнства и детства (СЦМиД). Всего было набрано 40 пациентов в возрасте от 0 до 7 лет с подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии нетяжелого течения. Пациенты были разделены на 2 группы по 20 человек. В 1 группе в качестве стартовой терапии дети получали амоксициллин/ амоксициллин +

клавулановую кислоту из расчета 90 мг/кг/сутки, исходя из рекомендаций по стартовой антибактериальной терапии у детей с ВП, предложенными Союзом педиатров России [3, 27].

Во 2 группе пациентам назначался цефиксим из расчета 8 мг на кг массы тела в сутки, 1 раз в день [27]. Полученные результаты анализировались по 3 признакам: эффективность антибактериальной терапии через 72 часа, госпитализация пациента в связи с неэффективностью амбулаторной терапии и нуждаемости в стационарном лечении, приверженность к терапии родителей пациентов.

**Критериями включения в исследование для всех групп были:**

- Пациенты > 3 мес и < 7 лет, находящиеся на стационарном лечении, с диагнозом внебольничной пневмонии;
- Соответствие диагностическим критериям внебольничной пневмонии;
- Подписанное информированное добровольное согласие;
- Готовность своевременно и правдиво отвечать на запросы исследователей, сотрудничать, предоставлять персональные данные, образцы мочи, крови, мокроты.

**Критериями невключения в исследование для всех групп были:**

- Пациенты > 7 лет;
- Соматическая патология в стадии декомпенсации, психические расстройства;
- Сопутствующая острая хирургическая патология;
- Невозможность или нежелание участвовать в сборе данных, образцов крови и/или конденсата выдыхаемого воздуха, мокроты, клинических и лабораторно-инструментальных методах обследования;
- Несоответствие хотя бы одному из критериев включения в исследование.

**Критериями исключения из исследования для всех групп были:**

- Отказ пациента или его родителей от дальнейшего участия в исследовании.

## 2.2. Лабораторная и инструментальная диагностика

### 2.2.1. Общеклинические методы

Всем пациентам проводилось стандартное физикальное обследование: ежедневный сбор жалоб, оценка общего состояния пациента, оценка кожных покровов, видимых слизистых оболочек, оценка состояния органов и систем с проведением пальпации, перкуссии и аускультации (дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной систем) [91].

Оценивалась тяжесть течения ВП согласно диагностическим критериям (клинические рекомендации ВП у детей [3]).

*Нетяжелое* течение пневмонии характеризовалось отсутствием дыхательной недостаточности, а также неосложненным течением.

Критериями *тяжелого* течения пневмонии в соответствии с клиническими рекомендациями являлись:

Кашель/ одышка в сочетании с хотя бы одним из следующих симптомов:

- центральный цианоз или сатурация  $< 90\%$  (без дополнительных дозаций  $O_2$ );
- дыхательная недостаточность II и более степени;
- нарушения сознания;
- наличие осложнений (деструктивная пневмония, плеврит и пр.);
- «отказ от груди»/отказ от воды (любых жидкостей – соков, компотов и пр.).

На обоих этапах исследования дети с тяжелым и нетяжелым течением ВП были разделены на 2 группы соответственно, для анализа факторов риска тяжелого течения ВП (на 1 этапе) и анализа и сравнения микробиоты, данных ультразвуковой и лучевой диагностики у пациентов с тяжелым и нетяжелым течением.

### 2.2.2. Лабораторная диагностика

Всем детям проводилось лабораторное обследование в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пациентам с внебольничными пневмониями (общий анализ крови, определение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина) [3, 91].

Всем 140 пациентам на этапе проспективного исследования проводился анализ микробиоты дыхательных путей. Исследовался посев мокроты на патогенную флору с чувствительностью антибактериальным препаратам строго в первые 24 часа госпитализации у всех пациентов с тяжелым и нетяжелым течением ВП.

На втором этапе проводился анализ мазков с задней стенки глотки пациентов – выделение нуклеиновых кислот (НК) респираторных вирусов методом полимеразной цепной реакции [91]. Использовался набор АМПЛИСЕНС® ОРВИ-СКРИН-FL «Выявление возбудителей ОРВИ». Набор предназначен для выявления и дифференциации специфических фрагментов нуклеиновых кислот возбудителей острых респираторных вирусных инфекций: РНК респираторного-синцитиального вируса (human Respiratory Syncytial virus – hRSv), метапневмовируса (human Metapneumovirus-hMpv), вируса парагриппа 1-4-го типов (human Parainfluenza virus-1-4-hPiv), коронавирусов видов OC43, E229, NL63, НКUI (human Coronavirus-hCov), риновирусов (human Rhinovirus-hRv), ДНК аденовирусов групп В,С и Е (human Adenovirus-hAdv) и бокавируса (human Bocavirus-hBov) в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации [18, 92].

Также проводилось количественное определение ДНК *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* в крови и мокроте методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Исследование выполнялось с помощью набора реагентов "Амплиценс® Пневмо-квант-FL": предел обнаружения  $1 \cdot 10^3$  ГЭ/мл, линейный диапазон измерения  $1 \cdot 10^4$

–  $1 \cdot 10^8$  ГЭ/мл. Проводилось исследование антигена пневмококка в моче с помощью тест-полосок иммунохроматографическим методом (экспресс-диагностика, результат был получен в течение 15 минут). Исследование проводилось с помощью набора реагентов Стрептококк *S. pneumoniae* (антиген в моче) (H&R *S. pneumoniae*), кат. номер 256SN [18].

Образцы микробиоты забирали с использованием стерильных пробирок для транспортировки и хранения клинических материалов. Для стандартизации протокола взятия микробиоты, забор проводили в клиническом центре квалифицированные сотрудники [91].

Непрямые методы верификации возбудителя ВП включали в себя Серологическое исследование крови на антитела IgM, IgG к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* методом ИФА-БЕСТ [91].

При выделении в сыворотке крови пациентов положительного титра АТ IgA/IgM к микоплазме пневмония или хламидии пневмонии регистрировалась микоплазменная или хламидийная этиология ВП соответственно.

Дополнительно оценивался уровень лейкоцитоза в крови у детей с тяжелым и нетяжелым течением ВП. Также у всех пациентов проводился анализ уровня С-реактивного белка в крови с последующим анализом наличия корреляции с тяжестью течения заболевания. Выборочно, у тяжелых больных, а также с подозрением на осложненное течение пневмонии проводился анализ уровня прокальцитонина (ПКТ) в крови.

Регистрация данных проводилась с помощью электронных форм заполнения данных (таблица Excel).

### 2.2.3. Инструментальные методы

Диагноз ВП у всех пациентов устанавливался на основании данных рентгенографии ОГК в прямой, и при необходимости, боковой проекции или компьютерной томографии (по показаниям).

Показаниями для проведения КТ ОГК являлись: отрицательная/отсутствие положительной динамики по данным рентгена ОГК на фоне проводимой терапии, ДН 1-2 ст, «подозрение» на абсцесс легкого и/или участок деструкции легочной ткани, технические особенности (невозможность проведения рентгенографии ОГК на момент госпитализации по техническим причинам).

Рентген ОГК/КТ ОГК проводилось всем пациентам в первые сутки госпитализации, а также на 7-10 сутки – только при необходимости оценки эффективности проводимой терапии (нарастание клинических симптомов, сохраняющаяся лихорадка, лейкоцитоз, высокий уровень СРБ).

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование легких в различные периоды заболевания: при поступлении, на 3-е сутки (после купирования лихорадки), в период реконвалесценции (7е сутки). При отсутствии положительной динамики или нарастании клинических симптомов, а также воспалительных маркеров по данным лабораторной диагностики, УЗИ легких проводилось дополнительно. При нарастании патологических изменений по данным ультразвуковой диагностики, пациенту проводилась дополнительно рентгенография ОГК/КТ ОГК (по показаниям).

УЗИ-легких проводил врач-УЗИ диагностики, заведующий ультразвуковым отделением, который не был информирован о результатах КТ ОГК; также регистрировалось время, необходимое для проведения УЗИ легких одному пациенту.

Для проведения УЗИ легких использовались ультразвуковые приборы Voluson E8 и Arietta 70 и несколько видов датчиков с различным соотношением частоты и глубины сканирования. В ходе исследования применялись программы Abdominal для исследования более глубоких структур, а также программа Tendom для исследования плевры и субплевральных консолидаций, М – режим и В – режим. Чаще всего осмотр пациента производился в положении лежа, так как это были преимущественно маленькие дети, более старших детей осматривали в положении сидя. Каждое легкое в ходе осмотра условно разделяли на три области (переднюю, боковую и заднюю), по парастернальной, передне- и

заднеподмышечной, паравертебральной линиям [93]. Ультразвуковой датчик располагался продольно над межреберными промежутками. Оценку начинали преимущественно с передней области по парастернальной линии сверху вниз в каждом межреберном пространстве до диафрагмы. Таким же образом осматривалась переднеподмышечная, заднеподмышечная и паравертебральная области [73, 94]. Если изменения выявлялись в каком-либо межреберном промежутке, в нем проводилось более углубленное исследование линейным датчиком. Относительно распространенный `blueprotocol` — методика прикроватного УЗИ легких у пациентов с острой дыхательной недостаточностью — рассчитана и разработана для взрослых пациентов, не всегда информативна у детей, особенно раннего возраста. Мы использовали полипозиционное сканирование всей поверхности грудной клетки, так как более углубленный осмотр позволяет выявлять большее количество изменений. В неизменной легочной ткани происходит отражение УЗ-луча от воздуха, содержащегося в легких. Поэтому визуализировать неизменную легочную ткань невозможно. Однако при изменении физических свойств легочной ткани, возникающих в результате морфологических нарушений, создаются хорошие условия для передачи сигнала в более глубокие слои легочной ткани, формируются акустические эффекты, которые можно выявить при проведении УЗИ [95].

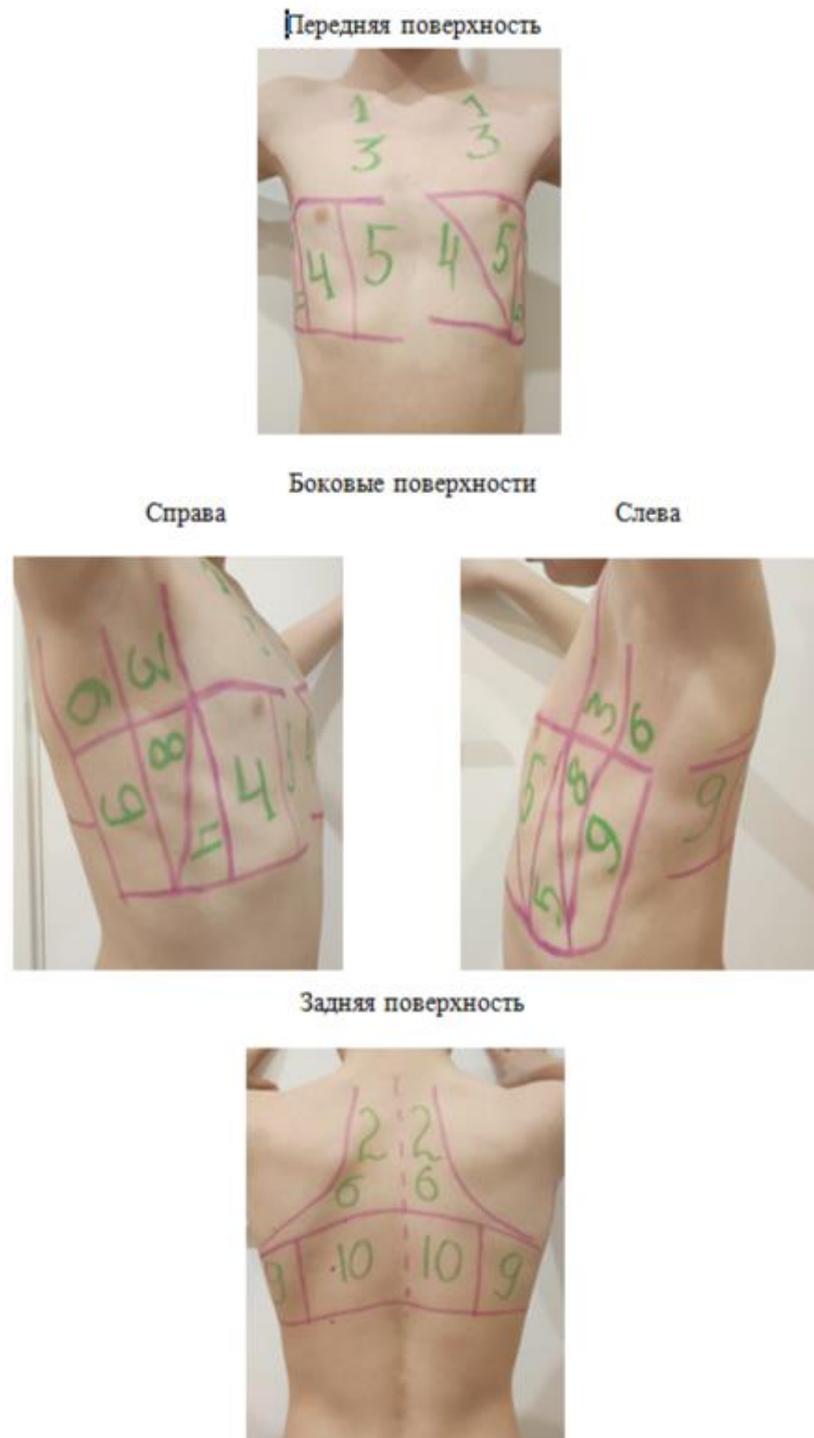


Рисунок 4 (из личного архива автора) – Области УЗИ-сканирования. Передняя поверхность (парастернальная линия 1,3,4,5 сегменты). Латеральная поверхность (передне- и заднеподмышечная линии 3,4,5,8,6,9 сегменты). Задняя поверхность (паравerteбральная линия 2,6,9,8,10 сегменты)

Для удобства и быстроты проведения УЗИ-легких, специально для врачей УЗИ-диагностики, автором был разработан специальный протокол для быстрой

записи данных по каждому пациенту во время непосредственного проведения исследования (Рисунок 5).

|         |                     |         |      |
|---------|---------------------|---------|------|
| ФИО     | Пол                 | Возраст | Дата |
| Диагноз | День госпитализации | Палата  | Врач |

Подчеркнуть нужное:

Механическая вентиляция ДА/НЕТ

Дотации O<sub>2</sub> ДА/НЕТ

Ультразвуковые находки:

| Зоны сканирования      | Правое легкое |   |   |   |   |   | Левое легкое |   |   |   |   |   |
|------------------------|---------------|---|---|---|---|---|--------------|---|---|---|---|---|
|                        | 1             | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 1            | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| А-линии                |               |   |   |   |   |   |              |   |   |   |   |   |
| В-линии                |               |   |   |   |   |   |              |   |   |   |   |   |
| Консолидации           |               |   |   |   |   |   |              |   |   |   |   |   |
| Воздушная бронхограмма |               |   |   |   |   |   |              |   |   |   |   |   |

Воздушная бронхограмма: динамическая \_\_\_\_\_ статическая \_\_\_\_\_

Жидкость в плевральной полости:

Левая плевральная полость  
Малый/умеренный/массивный

Правая плевральная полость  
Малый/умеренный/массивный

Заключение:

Рисунок 5 – Протокол ультразвукового исследования для заполнения врачом ультразвуковой диагностики

Полученные данные были разделены на 2 группы: рентген ОГК + УЗИ легких и КТ ОГК + УЗИ легких. Далее сравнивалась точность и специфичность метода ультразвуковой диагностики, как внутри групп, так и между обоими группами.

### 2.3. Статистическая обработка данных

Проведен всесторонний статистический анализ категориальных и количественных показателей состояния пациентов, результатов исследований и типов лечения антибактериальными препаратами.

Для статистического описания количественных показателей оценивали средние и медианные значения с 95%-ми ДИ, а также также показатели вариации вокруг среднего значения – стандартное отклонение и коэффициент вариации.

Для категориальных показателей проводилось сравнение с равномерным распределением на основе точного критерия Хи-квадрат. Нулевая гипотеза – распределение согласуется с равномерным. Альтернативная гипотеза – распределение отличается от равномерного.

Сравнение групп по категориальным признакам выполняется с помощью точного критерия Фишера-Фримана-Холтона для таблиц  $r \times c$ . Нулевая гипотеза – частота встречаемости отдельных уровней категориального признака в разных группах не различается. Альтернативная гипотеза – частота встречаемости отдельных уровней категориального признака в разных группах различна. При отклонении нулевой гипотезы считали, что имеется взаимосвязь данного категориального признака с группированным признаком. Для статистически значимых различий приводится также  $V$  – коэффициент сопряженности Крамера, характеризующий силу связи между группой и уровнем изучаемого признака.

Для анализа согласованности результатов УЗИ с результатами компьютерной томографии и рентгенографии использовались показатели: каппа Флейса и альфа Криппендорфа. Для каждого показателя рассчитывался наблюдаемое  $P$ -значение. Если согласованность статистически значимая (неслучайная), оценивается степень согласованности.

Анализ качества диагностических тестов проведен с расчетом точных байзовских доверительных интервалов для пропорций ( $Se$ ,  $Sp$ ,  $PPV$  и  $NPV$ ) и

доверительных интервалов MOVER для отношений некоторых из них (LR [+] и LR [-]) (Newcombe, 2012) с помощью ПО DiagStat.

Исследование выполнено по данным о 140 пациентах обоего пола, по отдельным показателям численность пациентов варьирует. В таблицах и на рисунках ниже приведены описательные статистики характеристик пациентов. Для категориальных признаков приводятся также результаты сравнения с равномерным распределением на основе точного критерия Хи-квадрат. Для счетных признаков с большим количеством вариантов рассчитаны показатели как для категориальных (доли каждой группы), так и для количественных признаков (средние и медианные значения).

Для анализа факторов риска тяжелого течения ВП были использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстрап и Монте-Карло. Для статистического описания количественных показателей оценивали средние и медианные значения с 95%-ми ДИ, проверяли согласие распределения с нормальным законом. Сравнение групп с разными уровнями показателей тяжести заболевания по количественным показателям выполнены с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Сравнение количественных признаков в трех группах, выделенных по уровню дыхательной недостаточности, выполнено на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллиса, с апостериорными попарными сравнениями по DSCF критерию. Сравнение групп по бинарным и категориальным признакам выполнялось с помощью критерия Фишера для таблиц 2×2 или точного критерия Фишера-Фримана-Холтона для таблиц r×c. Доверительные интервалы медианных значений рассчитаны методом бутстрап, наблюдаемые p-значения рассчитаны перестановочным (точным) методом. Для оценки силы связи количественного фактора с показателем тяжести заболевания использовался бисериальный коэффициент корреляции.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Общая характеристика пациентов: анализ частоты встречаемости сопутствующих патологий, особенностей раннего анамнеза жизни, анамнеза заболевания, догоспитального обследования

По результатам проведенного проспективного анализа 140 пациентов с ВП чаще встречались мальчики ( $n=79, 56,4\%$ ), чем девочки ( $n=61, 43,6\%$ ). Число детей в семьях составляло от 1 до 4, среднее и медианное количество других детей в семье было равно 2. Частота встречаемости отдельных значений статистически значимо не различается, поэтому нет оснований считать, что чаще встречаются дети из многодетных семей. Также не отмечалось более высокой частоты встречаемости детей с отягощенным ранним анамнезом жизни: только у 10 матерей, обследуемых детей, имелось осложненное течение беременности, у 4 отмечалось наличие внутриутробной гипоксии, 8 матерей переносили ОРИ во время беременности, у 3 детей отмечалась ЗВУР, 2 детей рождены преждевременно, 9 детей от оперативных родов. При этом большая часть пациентов имели нормальную оценку по шкале Апгар (8-9 баллов) при рождении – 82%. В респираторной поддержке после родов нуждалось только 3е детей. У 5 детей встречались врожденные пороки развития (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота встречаемости различных врожденных пороков развития

| Порок                    | Число пациентов |  |
|--------------------------|-----------------|--|
|                          | Человек         | В % к числу пациентов с врожденными пороками (5) |
| Врожденный порок сердца  | 245             | 368098   |
| Другие врожденные пороки | 024             | 124077   |

У 67 детей были хронические заболевания (48,2%), из них у 60 (89,9%) детей встречались атопические заболевания (при этом у некоторых из них  $n=11, 16\%$ ,

одновременно встречались и бронхиальная астма, и аллергический ринит, и атопический дерматит), что говорит о более высокой предрасположенности детей с отягощенным атопическим фоном к заболеваемости инфекциями НДП, в том числе пневмониями (Таблица 3, Рисунок 6).

Таблица 3 – Частота встречаемости других сопутствующих заболеваний

| Сопутствующее заболевание | Число пациентов |   |
|---------------------------|-----------------|---|
|                           | Человек         | В % к числу пациентов с другими сопутствующими заболеваниями (67) |
| Онкозаболевания           | 13 8            | 14 11   |
| ДЦП                       | 14 9            | 26 14   |
| Аллергический ринит       | 32 40 47        | 48 60 71  |
| Эпилепсия                 | 25 10           | 37 16   |
| Атопический дерматит      | 33 41 48        | 49 61 72  |
| Ангионевротический отек   | 5 10 17         | 8 15 25   |
| Бронхиальная астма        | 6 11 18         | 9 16 27   |

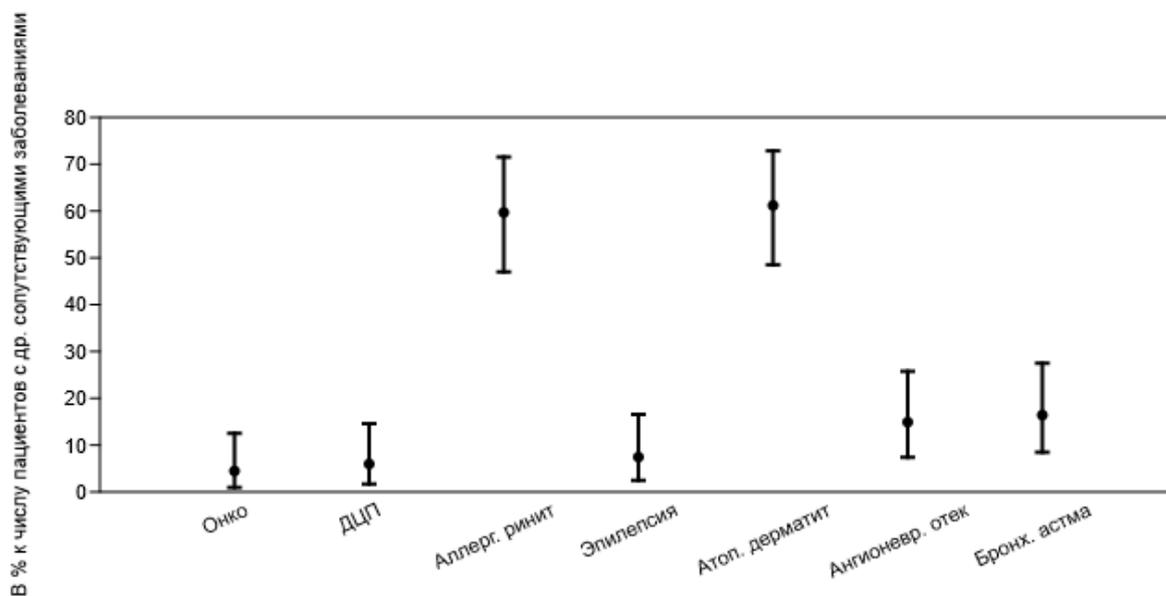


Рисунок 6 – Относительная частота встречаемости других сопутствующих заболеваний с 95%-ыми ДИ для долей

Среди других сопутствующих заболеваний преобладали аллергический ринит и атопический дерматит (60 и 61% соответственно).

У 104 детей (74%) встречались патологии ЛОР-органов (Таблица 4, Рисунок 7).

Таблица 4 – Частота встречаемости различных ЛОР-патологий

| Тип ЛОР-патологии | Число пациентов (n=104) |  |
|-------------------|-------------------------|--|
|                   | Человек                 | В % к числу пациентов с ЛОР-патологией |
| Риниты            | 60 69 76                | 56,8 66,3 74,7                         |
| Ларингиты         | 15 22 31                | 14,3 21,2 30,0                         |
| Аденоидиты        | 9 15 23                 | 8,8 14,4 22,6                          |
| Отиты             | 15 22 31                | 14,3 21,2 30,0                         |

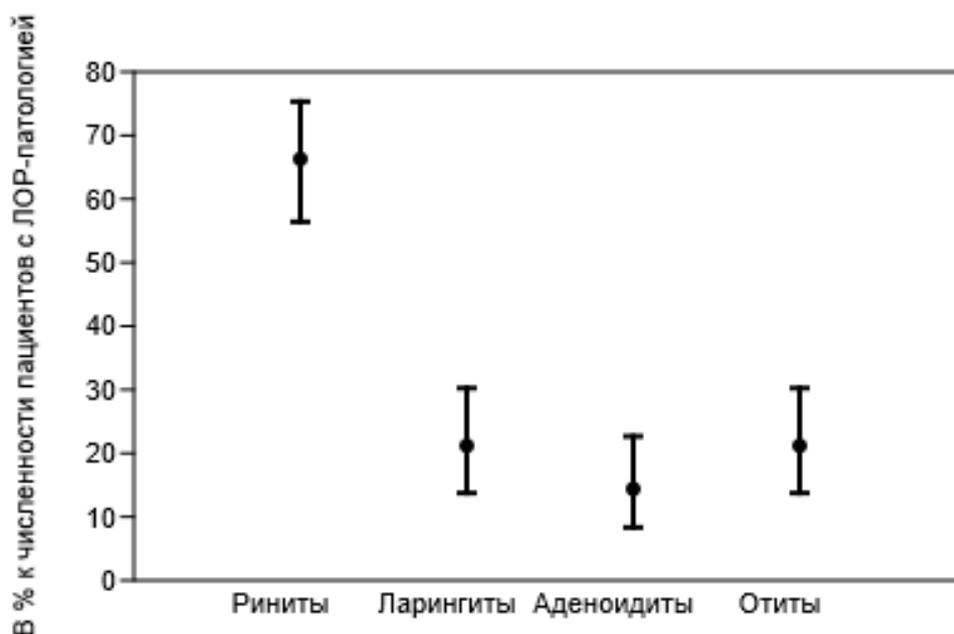


Рисунок 7 – Относительная частота встречаемости различных ЛОР-патологий с 95%-ыми ДИ для долей (n=104)

В основном у пациентов начало заболевания было острым, с фебрильной лихорадкой, продуктивным кашлем. Чаще встречались пациенты без одышки, без эпизодов затрудненного дыхания, без рвоты и без жидкого стула. Большинство пациентов рентгенографию ОГК до госпитализации не проводили. Если рентген был сделан, то всем поставлен диагноз «пневмония». Общий анализ крови до госпитализации был сделан менее 10% пациентов. Несмотря на отсутствие полного

догоспитального обследования, 29 из 140 (20,7%) пациентов на амбулаторном этапе получали антибактериальную терапию. Часто родители самостоятельно начинали прием антибиотиков, не придерживались рекомендованной дозы исходя из массы тела ребенка и заканчивали курс антибактериальной терапии на 3-4й день приема препарата. Макролиды назначались 11-ти пациентам (8%). Пенициллиновые антибиотики назначались 18-ти пациентам (12,9%). Частота встречаемости разных типов макролидов (кларитромицин, азитромицин, джозамицин), а также разных типов пенициллиновых (амоксциллин, амоксициллин + клавулановая кислота) статистически значимо не различается. Т.е. нет оснований считать, что какой-то тип указанных препаратов назначался чаще/реже.

У 72 пациентов в качестве сопутствующих заболеваний развивались патологии верхних дыхательных путей: ринит – у 63, риносинусит – у 8, пансинусит – у 1. Численность пациентов с отитами составила 13 человек: катаральный отит у 3, экссудативный у 5, гнойный также у 5 человек. 13 детей были госпитализированы с жалобами на боли в животе, тошноту, рвоту, лихорадку, при этом у этих детей отсутствовали жалобы на кашель, одышку, в связи с чем дети из приемного отделения направлялись в инфекционное с предварительными диагнозами инфекционный гастроэнтерит и токсикоз. Однако после проведения первичного обследования (ОАК, УЗИ ОБП, рентгенография ОГК), этим детям была диагностирована внебольничная пневмония. Эти данные подтверждают необходимость проведения рентгенографии ОГК при отсутствии выраженных изменений на УЗИ ОБП, и наличии высокого лейкоцитоза в ОАК, для исключения ВП.

У 61 пациента при госпитализации отмечалась одышка и симптомы бронхиальной обструкции, 8 из них были переведены в ОРИТ в связи с нарастанием симптомов дыхательной недостаточности, двоим потребовалось подключение ИВЛ. 32 пациента получали респираторную поддержку в виде дотаций O<sub>2</sub> как в рамках пульмонологического отделения, так и в рамках ОРИТ. У

63 пациентов при госпитализации отмечалась ДН от 1 до 3 ст. Все вышеописанные данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Структура пациентов по показателям состояния при госпитализации

| № п/п | Признак                                     | Уровни       | Число валидных пациентов с 95%-ным ДИ |                            | Р-значение точного критерия Хи-квадрат сравнения с равномерным распределением |
|-------|---|--------------|---------------------------------------|----------------------------|---|
|       |   |              | Человек                               | В % к численности валидных |   |
| 1.    | ЧДД   | Норма        | 67 79 90                              | 48,2 56,4 64,4             | 0,151   |
|       |   | Выше нормы   | 50 61 73                              | 35,6 43,6 51,8             |   |
| 2.    | ИВЛ   | Нет          | 134 138 140                           | 95,5 98,6 99,7             | 1,4×10 <sup>-38</sup>   |
|       |   | Есть         | 0 2 6                                 | 0,3 1,4 4,5                |   |
| 3.    | Дотации кислорода                           | Нет          | 98 108 117                            | 69,7 77,1 83,5             | 2,8×10 <sup>-28</sup>   |
|       |   | Есть         | 23 32 42                              | 16,5 22,9 30,3             |   |
| 4.    | Реанимация                                  | Нет          | 125 132 136                           | 89,5 94,3 97,3             | 4,6×10 <sup>-30</sup>   |
|       |   | Есть         | 4 8 15                                | 2,7 5,7 10,5               |   |
| 5.    | Наличие дыхательной недостаточности         | Нет          | 65 77 88                              | 46,7 55,0 63,1             | 0,272   |
|       |   | Есть         | 52 63 75                              | 36,9 45,0 53,3             |   |
| 6.    | Степень дыхательной недостаточности         | 1            | 39 46 52                              | 61 73 83                   | 4,2×10 <sup>-11</sup>   |
|       |   | 2            | 9 15 22                               | 15 24 35                   |   |
|       |   | 3            | 0 2 6                                 | 1 3 10                     |   |
|       |   | <b>Всего</b> | <b>63</b>                             | <b>100</b>                 |   |
| 7.    | БОС   | Нет          | 67 79 90                              | 48,2 56,4 64,4             | 0,151   |
|       |   | Есть         | 50 61 73                              | 35,6 43,6 51,8             |   |
| 8.    | Наличие патологии верхних дыхательных путей | Нет          | 56 67 78                              | 40,0 48,2 56,5             | 0,735   |
|       |   | Есть         | 61 72 83                              | 43,5 51,8 60,0             |   |
|       |   | <b>Всего</b> | <b>139</b>                            | <b>100</b>                 |   |
| 9.    | Тип патологии верхних дыхательных путей     | Ринит        | 56 63 67                              | 78,4 87,5 93,6             | 6,6×10 <sup>-22</sup>   |
|       |   | Риносинусит  | 4 8 14                                | 5 11 20                    |   |
|       |   | Пансинусит   | 0 1 5                                 | 0 1 6                      |   |
|       |   | <b>Всего</b> | <b>72</b>                             | <b>100</b>                 |   |
| 10.   | Наличие отита                               | Нет          | 119 127 133                           | 85,1 90,7 94,7             | 1,1×10 <sup>-24</sup>   |
|       |   | Есть         | 7 13 21                               | 5,3 9,3 14,9               |   |

Продолжение Таблицы 5

|     |                       |               |                |                |                       |
|-----|-----------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------------|
| 11. | Вид отита             | Катаральный   | 1 3 6          | 7 23 50        | 0,830                 |
|     |                       | Экссудативный | 2 5 8          | 16 38 65       |                       |
|     |                       | Гнойный       | 2 5 8          | 16 38 65       |                       |
|     |                       | <b>Всего</b>  | <b>13</b>      | <b>100</b>     |                       |
| 12. | Наличие патологии ЖКТ | Нет           | 118 126 132    | 85,0 90,6 94,7 | 2,1×10 <sup>-24</sup> |
|     |                       | Есть          | 7 13 21        | 5,3 9,4 15,0   |                       |
|     |                       | <b>Всего</b>  | <b>0 139 0</b> | <b>100</b>     |                       |
| 13. | Тип патологии ЖКТ     | Гастроэнтерит | 7 10 12        | 50 77 93       | 0,092                 |
|     |                       | Токсикоз      | 1 3 6          | 7 23 50        |                       |
|     |                       | <b>Всего</b>  | <b>13</b>      | <b>100</b>     |                       |

### 3.2. Анализ этиологической структуры внебольничной пневмонии

У 111 пациентов из 140 был идентифицирован возбудитель внебольничной пневмонии. У 26 детей возбудитель не обнаружен в связи с рядом причин: невозможности сбора мокроты в виду ее отсутствия или невозможности ее «откашлять» (ранний возраст (до 2х лет) пациента), рост нормальной флоры в посевах мокроты, отсутствие титра АТ и/или отрицательные результаты ПЦР при экспресс-диагностике. В таких случаях, согласно клиническим рекомендациям по ВП у детей, антибактериальная терапия назначалась эмпирически, а смена а/б терапии происходила не ранее, чем через 72 часа от начала приема препарата в виду отсутствия эффективности (нарастание/сохранение высокой лихорадки, лейкоцитоза в крови, кашля, симптомов ДН). У 33 детей по данным бактериологического посева мокроты была выявлена микробная резистентность, при этом чаще всего резистентность выявлялась к левофлоксацину и цефуроксиму (n=16; 48%, n=11; 33% соответственно, реже всего к гентамицину, эритромицину и тобрамицину (по 3%).

У 56 пациентов (40%) одновременно было обнаружено несколько возбудителей, что свидетельствовало о течении микст-инфекции, и часто требовало применения нескольких антибактериальных препаратов одновременно.

У одного из них одновременно было обнаружено 5 патогенов по данным посева мокроты, экспресс-диагностики и иммунологического исследования АГ.

У 9 детей (8.1% от общего числа пациентов с обнаруженным возбудителем) микст-инфекция была представлена одновременно и вирусным и бактериальным патогенами. Вирусы найдены у 9 пациентов, или у 6,4% от общей численности пациентов. Частота встречаемости разных типов вирусов статистически значимо не различается.

Поскольку ранее наиболее частыми возбудителями ВП у детей дошкольного возраста считались пневмококк и гемофильная палочка по данным зарубежной и отечественной литературы, всем детям проводилась экспресс-диагностика для обнаружения пневмококка и гемофильной палочки в крови и мокроте. По результатам проведенного обследования пневмококк был обнаружен у 4х детей (2,9%) в крови и у 34 детей (24,3%) в мокроте, гемофильная палочка не была обнаружена ни у одного ребенка в крови, и у 19 детей (13,6%) в мокроте. Также по результатам экспресс-теста на обнаружение АГ пневмококка в моче ни у одного из пациентов (тестирование проводилось всем детям) пневмококк не был выявлен, несмотря на его обнаружение в мокроте. Что, вероятно, может быть связано с низкой специфичностью теста и/или недостаточной выборкой пациентов, так как ни один из них не имел инфекционно-токсического шока и/или сепсиса, других форм генерализации инфекционного процесса.

Данные результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Структура пациентов по показателям анализа крови и мокроты в больнице

| № п/п | Признак            | Уровни | Число валидных пациентов с 95%-ным ДИ |                            | Р-значение точного критерия Хи-квадрат сравнения с равномерным распределением |
|-------|--------------------|--------|---------------------------------------|----------------------------|---|
|       |                    |        | Человек                               | В % к численности валидных |   |
| 1.    | Возбудитель найден | Нет    | 20 29 39                              | 14,6 20,7 28,0             | 1,7×10 <sup>-12</sup>   |
|       |                    | Да     | 101 111 120                           | 72,0 79,3 85,4             |   |

Продолжение Таблицы 6

|    |   |               |             |                |                       |
|----|---|---------------|-------------|----------------|-----------------------|
| 2. | Несколько возбудителей у одного пациента            | Нет           | 72 84 95    | 51,7 60,0 67,8 | 1,6×10 <sup>-15</sup> |
|    |   | Есть          | 45 56 68    | 32,2 40,0 48,3 |                       |
| 3. | Общее количество возбудителей у одного пациента     | 0             | 20 29 39    | 14,6 20,7 28,0 | 0,022                 |
|    |   | 1             | 44 55 67    | 31,5 39,3 47,5 |                       |
|    |   | 2             | 25 34 45    | 17,8 24,3 31,9 |                       |
|    |   | 3             | 12 19 28    | 8,7 13,6 20,0  |                       |
|    |   | 4             | 0 2 6       | 0,3 1,4 4,5    |                       |
|    |   | 5             | 0 1 5       | 0,1 0,7 3,3    |                       |
| 4. | Количество возбудителей в мокроте у одного пациента | 0             | 45 56 68    | 32,2 40,0 48,3 | 3,7×10 <sup>-11</sup> |
|    |   | 1             | 46 57 69    | 32,8 40,7 49,0 |                       |
|    |   | 2             | 12 19 28    | 8,7 13,6 20,0  |                       |
|    |   | 3             | 4 8 15      | 2,7 5,7 10,5   |                       |
| 5. | Вирусы  | РСВ           | 0 2 5       | 5 22 54        | 0,942                 |
|    |   | Риновирус     | 1 3 6       | 10 33 65       |                       |
|    |   | Бокавирус     | 0 1 4       | 1 11 41        |                       |
|    |   | Парвовирус    | 0 1 4       | 1 11 41        |                       |
|    |   | Аденовирус    | 0 2 5       | 5 22 54        |                       |
|    |   | <b>Всего</b>  | <b>9</b>    | <b>100</b>     |                       |
| 6. | Наличие резистентности                              | Нет           | 46 55 63    | 52 62 72       | 0,025                 |
|    |   | Есть          | 25 33 42    | 28 38 48       |                       |
|    |   | <b>Всего</b>  | <b>88</b>   | <b>100</b>     |                       |
| 7. | Резистентность к                                    | Триметоприм   | 0 1 4       | 0 3 13         | 1,2×10 <sup>-07</sup> |
|    |   | Цефуроксим    | 6 11 17     | 19 33 50       |                       |
|    |   | Левифлоксацин | 11 16 21    | 32 48 65       |                       |
|    |   | Эритромицин   | 0 1 4       | 0 3 13         |                       |
|    |   | Гентамицин    | 0 1 4       | 0 3 13         |                       |
|    |   | Тобрамицин    | 0 1 4       | 0 3 13         |                       |
|    |   | Амоксиклав    | 0 2 6       | 1 6 18         |                       |
|    |   | <b>Всего</b>  | <b>33</b>   | <b>100</b>     |                       |
| 8. | Наличие пневмококка в крови                         | Нет           | 131 136 139 | 93,4 97,1 99,0 | 2,3×10 <sup>-35</sup> |
|    |   | Есть          | 1 4 9       | 1,0 2,9 6,6    |                       |
| 9. | ПЦР пневмококк Мокрота                              | Нет           | 95 106 115  | 68,1 75,7 82,2 | 8,3×10 <sup>-10</sup> |
|    |   | Есть          | 25 34 45    | 17,8 24,3 31,9 |                       |

Продолжение Таблицы 6

|     |  |      |             |                |                       |
|-----|--|------|-------------|----------------|-----------------------|
| 10. | ПЦР<br>гемофильная<br>палочка<br>Мокрота | Нет  | 112 121 128 | 80,0 86,4 91,3 | $2,3 \times 10^{-19}$ |
|     |  | Есть | 12 19 28    | 8,7 13,6 20,0  |                       |

По данным проведенного иммунологического исследования (исследование уровня АТ ИгМ, ИгДжи) для обнаружения атипичных возбудителей (*M. Pneumoniae*, *Cf. Pneumoniae*) у 38,6% (54 человека) встречалась микоплазма, реже – хламидия (11 человек, 7,8%). Данные пневмонии расценивались как атипичные; микоплазменной и хламидийной этиологии, соответственно, и требовали смены антибактериальной терапии – на макролиды. При этом, говоря и микоплазменных пневмониях у 19,8% детей из 38,6% микоплазма встречалась в роли единственного возбудителя, а сочетание микоплазмы с другими возбудителями (микст-инфекция) составили 18,8% из 38,6%. Стоит отметить, что практически у половины детей (54 человека из 111 человек), микоплазменная пневмония чаще встречалась именно осенью 23-24 гг, что находит свое подтверждение и в зарубежной литературе [9, 10, 11, 96-101] и может быть связано с ростом заболеваемости микоплазмой в этот отрезок времени. Данные результаты представлены в Таблице 7.

Увеличение роста *M. Pneumoniae*, как показывают исследования зарубежных авторов, вызвано возросшей восприимчивостью населения, а также снижением мер защиты среди населения, так называемым «иммунным разрывом». При усиленных мерах защиты общественного здравоохранения уязвимость населения была кумулятивной из-за отсутствия приобретенного иммунитета к *M. Pneumoniae* и другим патогенам [100, 102]. Таким образом, усиление мер защиты во время пандемии могло непреднамеренно создать благоприятные условия для роста инфекционных заболеваний, включая *M. Pneumoniae* [10, 11, 97-101].

Таблица 7 – Частота встречаемости атипичных возбудителей

| № п/п | Вид возбудителя      | Число пациентов |  |
|-------|----------------------|-----------------|--|
|       |                      | Человек         | В % к числу пациентов с найденными возбудителями (111) |
| 1.    | Микоплазма пневмония | 44 54 64        | 30,9 38,6 46,8   |
| 2.    | Хламидия пневмония   | 6 11 18         | 4,3 7,9 13,7   |

По результатам посева мокроты на патогенную флору с чувствительностью к антибактериальным препаратам у 56 человек из 111 (40%) не был выделен возбудитель, что может быть связано с неправильным сбором мокроты (маленький возраст пациентов). У Результаты таблицы 8 и рисунка 8 показывают, что в основном у пациентов в мокроте либо не находят возбудителя, либо находят возбудителя 1-ого штамма (доли обеих подгрупп одинаковые). 2 и 3 возбудителя встречаются реже, с одинаковой частотой. Больше 3-х возбудителей в мокроте у 1 пациента одновременно не найдено.

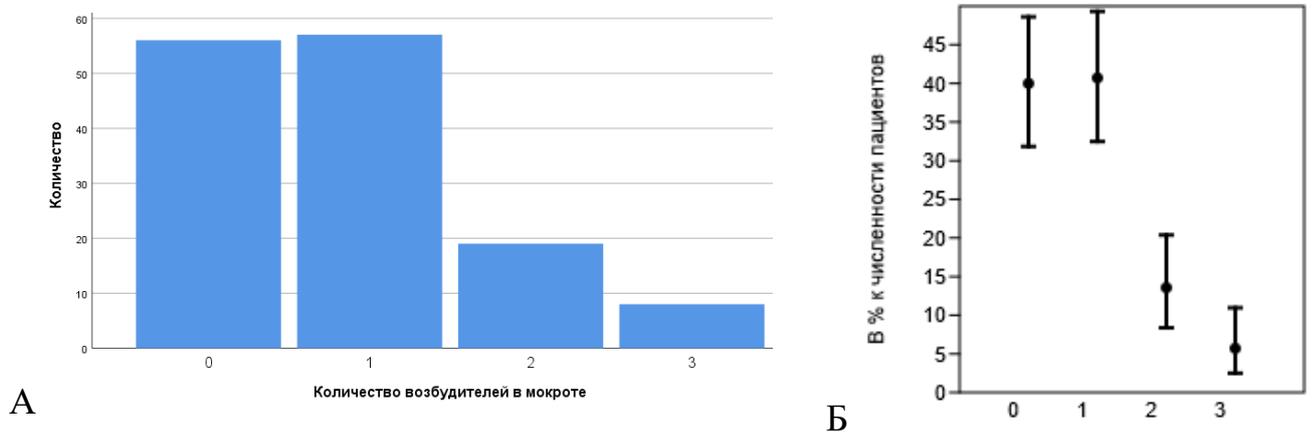


Рисунок 8 – Численность пациентов с разным числом возбудителей в мокроте и структура пациентов по количеству возбудителей в мокроте с 95%-ыми ДИ для долей

Таблица 8 – Частота встречаемости разных возбудителей в посеве мокроты

| № п/п | Вид возбудителя                    | Число пациентов |  |
|-------|------------------------------------|-----------------|--|
|       |                                    | Человек         | В % к числу пациентов с возбудителями в мокроте (84) |
| 1.    | <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 0 1 5           | 0 1 5  |
| 2.    | <i>Streptococcus mitis</i>         | 1 4 9           | 2 5 11   |
| 3.    | <i>Neisseria mucosa</i>            | 0 2 6           | 0 2 7  |
| 4.    | <i>Haemophilus parainfluenzae</i>  | 0 2 6           | 0 2 7  |
| 5.    | <i>Neisseria subflava</i>          | 1 3 8           | 1 4 9  |
| 6.    | <i>Streptococcus pneumoniae</i>    | 26 34 43        | 30 40 51   |
| 7.    | <i>Haemophilus influenzae</i>      | 12 19 27        | 15 23 32   |
| 8.    | <i>Streptococcus parasanguinis</i> | 0 1 5           | 0 1 5  |
| 9.    | <i>Staphylococcus hominis</i>      | 1 3 8           | 1 4 9  |
| 10.   | <i>Streptococcus viridans</i>      | 14 21 29        | 17 25 35   |
| 11.   | <i>Staphylococcus aureus</i>       | 13 20 28        | 16 24 34   |
| 12.   | <i>Streptococcus pyogenes</i>      | 3 6 12          | 3 7 14   |
| 13.   | <i>Moraxella catarrhalis</i>       | 1 3 8           | 1 4 9  |

Результаты таблицы 8 и рисунков 9, 10 показывают, что по частоте встречаемости возбудители, найденные в мокроте, можно разделить на 2 группы: более часто встречаются (и с одинаковой частотой) *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*. Вторая группа – остальные возбудители, встречаются реже (также с одинаковой частотой).

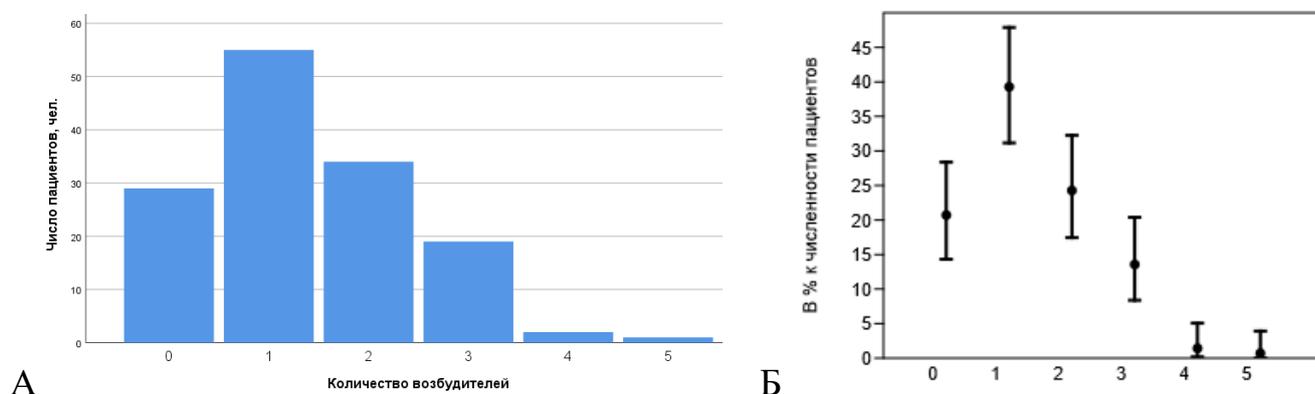


Рисунок 9 – Численность пациентов с разным общим числом возбудителей и структура пациентов по общему количеству возбудителей с 95%-ыми ДИ для долей

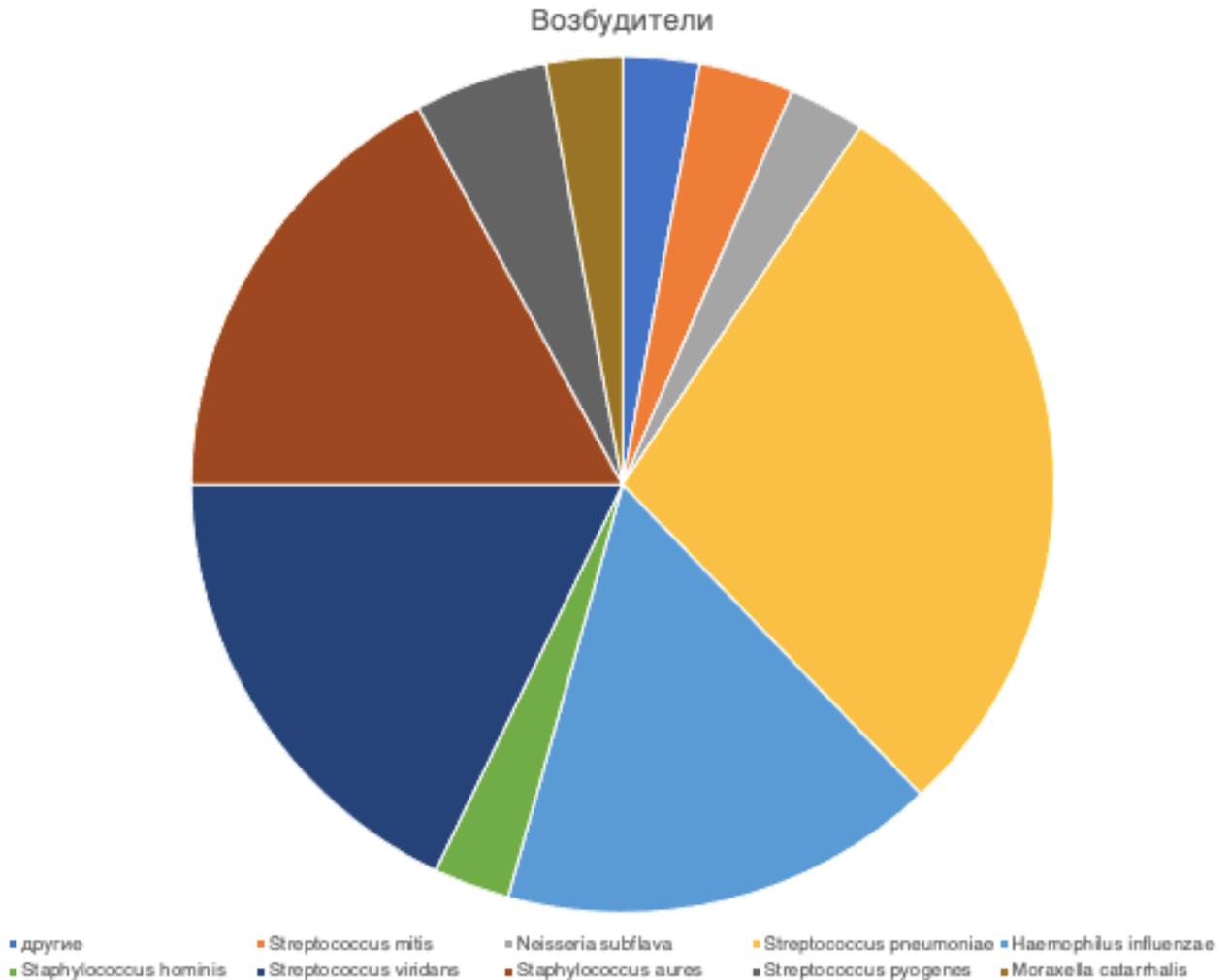


Рисунок 10 – Численность возбудителей, обнаруженных в мокроте

Результаты таблицы 9 и рисунка 11 и 12 показывают, что распределение пациентов по общему количеству возбудителей пневмонии отличается от равномерного на уровне значимости 0,05 ( $MPR=4,3$ , т.е. свидетельство в пользу альтернативной гипотезы слабое), таким образом, результат неопределенный. Можно только сказать, что одновременно 4-5 возбудителей встречаются реже остальных вариантов; частота встречаемости пациентов без возбудителя, а также с 2-мя и 3-мя возбудителями одновременно статистически значимо не различается. Доли пациентов с 1 и 2-мя возбудителями одновременно различаются на уровне 0,05 ( $MPR=8$ , т.е. свидетельство в пользу альтернативной гипотезы умеренное (слабое)), нельзя однозначно утверждать, что пациенты с 1 возбудителем

встречаются чаще, чем с 2-мя. Среднее и медианное количество возбудителей – 1 (95% ДИ 1-2). Более 5-ти возбудителей одновременно не найдено.

Таблица 9 – Частота встречаемости возбудителей разных видов

| № п/п | Вид возбудителя                  | Количество случаев выявления с 95%-ыми ДИ |                                    |
|-------|----------------------------------|---|------------------------------------|
|       |                                  | Единиц                                    | В % к общему числу пациентов (140) |
| 1.    | Mycoplasma pneumonia             | 44 54 64                                  | 30,9 38,6 46,8                     |
| 2.    | Streptococcus pneumoniae         | 25 34 44                                  | 17,9 24,3 32,0                     |
| 3.    | Streptococcus viridans           | 14 21 30                                  | 10,0 15,0 21,9                     |
| 4.    | Staphylococcus aureus            | 13 20 29                                  | 9,4 14,3 21,1                      |
| 5.    | Haemophilus influenzae           | 12 19 28                                  | 8,8 13,6 20,3                      |
| 6.    | Chlamydia pneumonia              | 6 11 18                                   | 4,3 7,9 13,7                       |
| 7.    | Streptococcus pyogenes           | 3 6 12                                    | 2,8 4,3 9,2                        |
| 8.    | Streptococcus mitis              | 1 4 9                                     | 0,9 2,9 7,4                        |
| 9.    | Риновирус                        | 1 3 8                                     | 0,4 2,1 6,4                        |
| 10.   | Neisseria subflava               | 1 3 8                                     | 0,4 2,1 6,4                        |
| 11.   | Staphylococcus hominis           | 1 3 8                                     | 0,4 2,1 6,4                        |
| 12.   | Moraxella catarrhalis            | 1 3 8                                     | 0,4 2,1 6,4                        |
| 13.   | Респираторно-синцитиальный вирус | 0 2 6                                     | 0,1 1,4 5,4                        |
| 14.   | Аденовирус                       | 0 2 6                                     | 0,1 1,4 5,4                        |
| 15.   | Neisseria mucosa                 | 0 2 6                                     | 0,1 1,4 5,4                        |
| 16.   | Haemophilus parainfluenzae       | 0 2 6                                     | 0,1 1,4 5,4                        |
| 17.   | Бокавирус                        | 0 1 5                                     | 0,0 0,7 4,3                        |
| 18.   | Парвовирус                       | 0 1 5                                     | 0,0 0,7 4,3                        |
| 19.   | Staphylococcus haemolyticus      | 0 1 5                                     | 0,0 0,7 4,3                        |
| 20.   | Streptococcus parasanguinis      | 0 1 5                                     | 0,0 0,7 4,3                        |

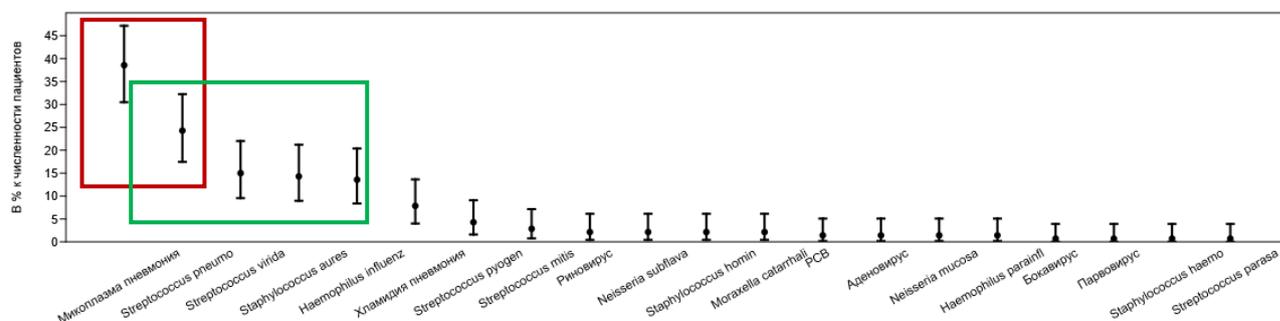


Рисунок 11 – Относительная частота встречаемости отдельных возбудителей с 95%-ыми ДИ для долей

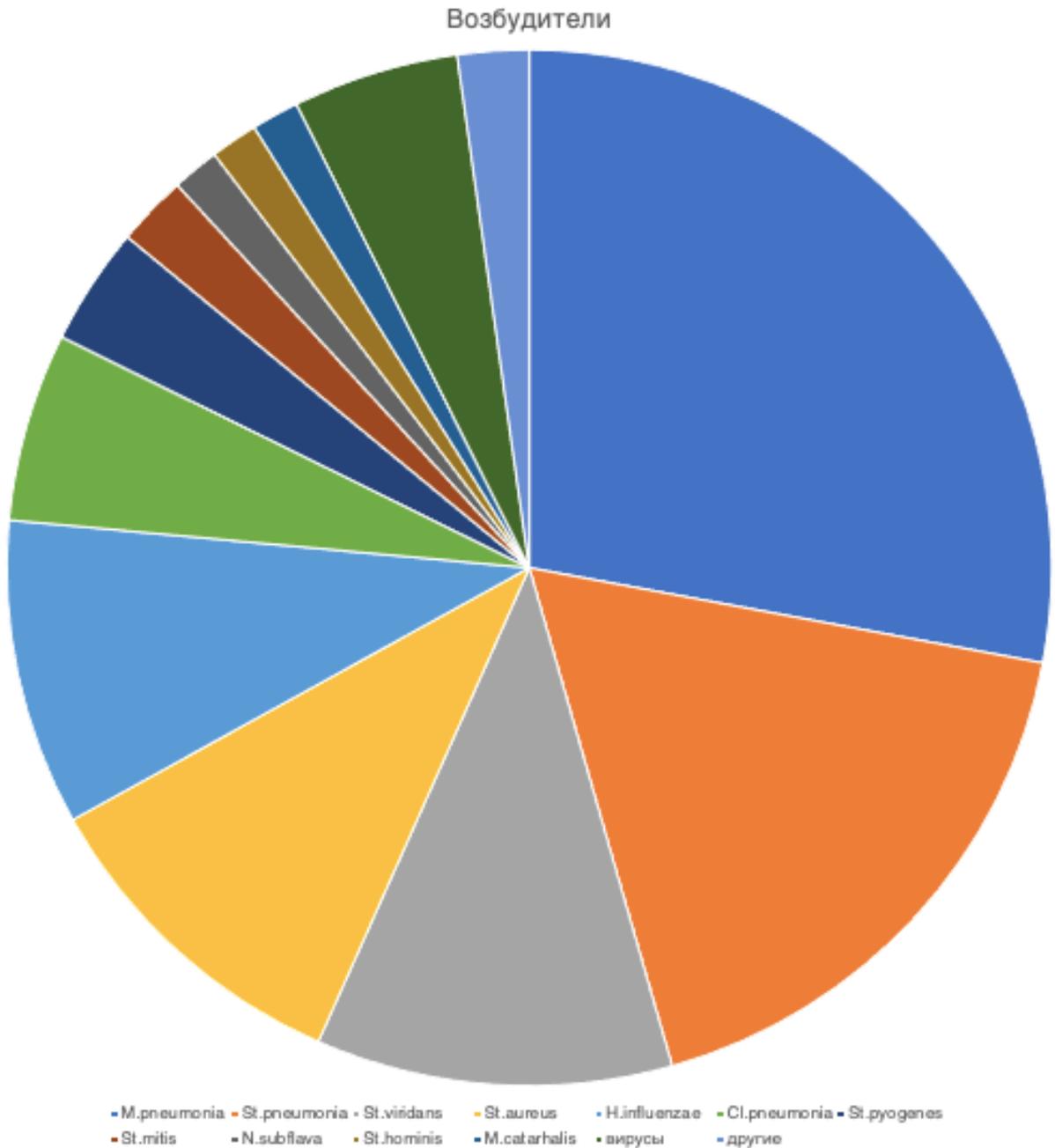


Рисунок 12 – Численность всех возбудителей, обнаруженных всеми методами лабораторной диагностики

Таким образом, можно сделать вывод, что Микоплазма пневмония встречалась чаще (38,6%), чем остальные возбудители, за исключением Streptococcus pneumoniae (24,3%). Самым частым вариантом микст-инфекции было сочетание микоплазмы и пневмококка (8,1%) и гемофильной палочки и золотистого стафилококка (4,5%). Оставшуюся часть возбудителей составили другие бактерии и вирусы (37,1%), при этом наиболее часто из них встречались

золотистый стафилококк (14,3%) и гемофильная палочка (13,6%). Результаты представлены в Таблице 10 и на Рисунке 13.

При анализе возрастных групп пациентов 5-7 лет и 0-4 года наиболее часто встречалась микоплазма среди детей от 5 до 7 лет (n=42 из 54, 77,7%), в группе от 0 до 4х лет микоплазма встречалась реже – n=12 из 54, 22,3%. При этом наиболее частая встречаемость возбудителя отмечалась именно в 2023 г (2023 г – n=36, 66,6%, 2022 г – n=18, 33,4%). Что также подтверждается государственным докладом «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» в 2023 г. Так, в 2023 году было зарегистрировано 96 очагов групповой заболеваемости пневмонией, с общей численностью – 1172 человека, из них детей – 1153 человека. В этиологии очагов ВП в 2023 году преобладали *Mycoplasma pneumoniae* (65 очагов), микст-инфекции (27 очагов) и отмечаются единичные вспышки *S. aureus*, *Streptococcus viridans* [10, 11, 99, 100, 101, 103].

*Streptococcus pneumoniae* встречается статистически значимо чаще, чем другие возбудители. Частота встречаемости *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* статистически значимо не различается. Рост пневмококка статистически значимо не различался в зависимости от года набора пациентов (2022-2023 гг). Также остальные не было выявлено статистически значимых данных о частоте встречаемости всех других возбудителей, за исключением микоплазмы, среди возрастных групп 5-7 лет и 0-4 лет.

Различия частоты встречаемости *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes* значимы на уровне 0,05 (Р-значение точного критерия Фишера 0,011), т.е. результат неопределенный, нельзя однозначно утверждать, что *Haemophilus influenzae* встречается чаще. *Haemophilus influenzae* встречается статистически значимо чаще, чем *Streptococcus mitis* и варианты далее.

Частота встречаемости *Streptococcus pyogenes* и последующих вариантов статистически значимо не различается.

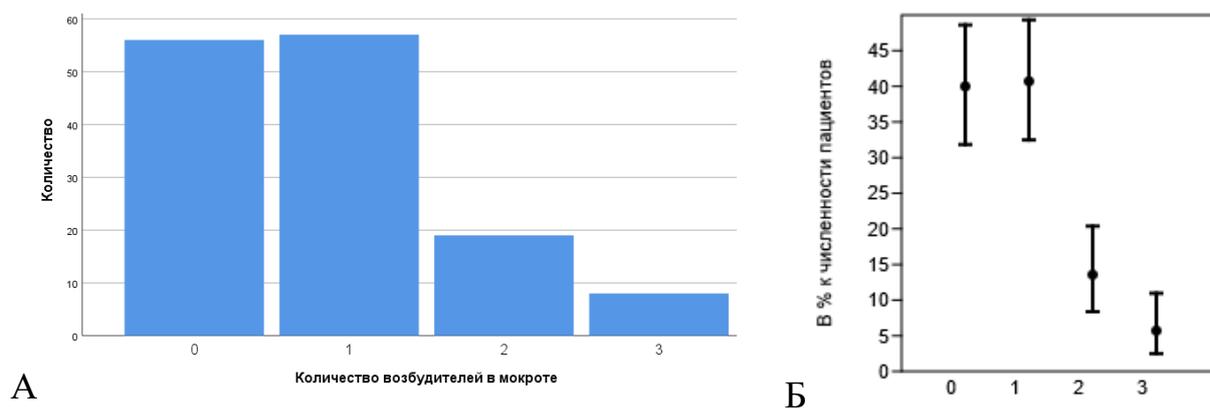


Рисунок 1 – Численность пациентов с разным числом возбудителей в мокроте и структура пациентов по количеству возбудителей в мокроте с 95%-ыми ДИ для долей

Таблица 10 – Структура пациентов с возбудителями по различным сочетаниям всех возбудителей

| № п/п | Вид возбудителя   | Число пациентов с 95%-ыми ДИ |   |
|-------|---|------------------------------|---|
|       |   | Человек                      | В % к числу пациентов с наличием возбудителей (111) |
| 1.    | Микоплазма  | 15 22 31                     | 13,2 19,8 28,0                                      |
| 2.    | Streptococcus pneumoniae  | 10 16 24                     | 8,8 14,4 21,8                                       |
| 3.    | Микоплазма+Streptococcus pneumoniae   | 5 9 16                       | 4,1 8,1 14,3  |
| 4.    | Streptococcus viridans  | 5 9 16                       | 4,1 8,1 14,3  |
| 5.    | Haemophilus influenzae+Staphylococcus aureus  | 2 5 11                       | 1,7 4,5 9,6   |
| 6.    | Микоплазма+Streptococcus viridans   | 1 4 9                        | 1,2 3,6 8,3   |
| 7.    | Staphylococcus aureus   | 1 3 8                        | 0,8 2,7 7,0   |
| 8.    | Микоплазма+Хламидия   | 0 2 6                        | 0,4 1,8 5,7   |
| 9.    | Микоплазма+Хламидия+Streptococcus pneumoniae  | 0 2 6                        | 0,4 1,8 5,7   |
| 10.   | Микоплазма+Хламидия+Streptococcus viridans  | 0 2 6                        | 0,4 1,8 5,7   |
| 11.   | Микоплазма+Haemophilus influenzae   | 0 2 6                        | 0,4 1,8 5,7   |
| 12.   | Микоплазма+Haemophilus influenzae+Staphylococcus aureus                                 | 0 2 6                        | 0,4 1,8 5,7   |
| 13.   | Haemophilus influenzae  | 0 2 6                        | 0,4 1,8 5,7   |
| 14.   | Микоплазма+Хламидия+Парвовирус+Streptococcus viridans                                   | 0 1 5                        | 0,1 0,9 4,1   |
| 15.   | Микоплазма+Хламидия+Streptococcus viridans+Staphylococcus aureus+Streptococcus pyogenes | 0 1 5                        | 0,1 0,9 4,1   |
| 16.   | Микоплазма+Риновирус  | 0 1 5                        | 0,1 0,9 4,1   |
| 17.   | Микоплазма+Риновирус+Staphylococcus aureus  | 0 1 5                        | 0,1 0,9 4,1   |
| 18.   | Микоплазма+Аденовирус   | 0 1 5                        | 0,1 0,9 4,1   |
| 19.   | Микоплазма+Neisseria subflava+Streptococcus viridans                                    | 0 1 5                        | 0,1 0,9 4,1   |

## Продолжение Таблицы 10

|     |   |       |             |
|-----|---|-------|-------------|
| 20. | Микоплазма+Streptococcus viridans+Streptococcus pyogenes                    | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 21. | Микоплазма+Staphylococcus aureus+Streptococcus pyogenes                     | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 22. | Микоплазма+Moraxella catarrhalis  | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 23. | Хламидия+Haemophilus influenzae   | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 24. | Хламидия+Haemophilus influenzae+Staphylococcus aureus                       | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 25. | Хламидия+Haemophilus influenzae+Staphylococcus aureus+Moraxella catarrhalis | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 26. | РСВ+Streptococcus mitis+Streptococcus pneumoniae                            | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 27. | РСВ+Streptococcus pneumoniae+Staphylococcus hominis                         | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 28. | Риновирус+Streptococcus pyogenes  | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 29. | Бокавирус   | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 30. | Аденовирус+Staphylococcus aureus  | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 31. | Staphylococcus haemolyticus   | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 32. | Streptococcus mitis   | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 33. | Streptococcus mitis+Neisseria mucosa+Haemophilus parainfluenzae             | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 34. | Streptococcus mitis+Haemophilus influenzae                                  | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 35. | Neisseria mucosa+Haemophilus influenzae+Streptococcus parasanguinis         | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 36. | Haemophilus parainfluenzae+Neisseria subflava+Haemophilus influenzae+       | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 37. | Neisseria subflava+Streptococcus pneumoniae                                 | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 38. | Streptococcus pneumoniae+Staphylococcus hominis                             | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 39. | Streptococcus pneumoniae+Streptococcus viridans+Staphylococcus aureus       | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 40. | Streptococcus pneumoniae+Staphylococcus aureus+Streptococcus pyogenes       | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 41. | Streptococcus pneumoniae+Moraxella catarrhalis                              | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 42. | Haemophilus influenzae+Staphylococcus hominis                               | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 43. | Haemophilus influenzae+Staphylococcus aureus+Streptococcus pyogenes         | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
| 44. | Streptococcus viridans+Staphylococcus aureus                                | 0 1 5 | 0,1 0,9 4,1 |
|     | Всего   | 111   | 100         |

Результаты Таблицы 10 показывают, что 72 % случаев дают первые 13 вариантов сочетаний возбудителей.

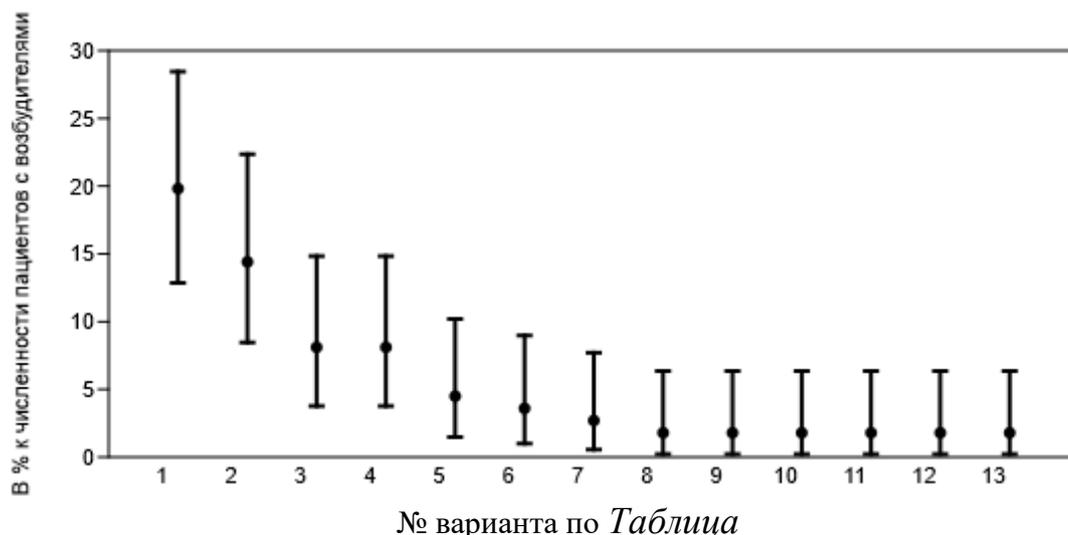


Рисунок 14 – Доли основных вариантов сочетаний возбудителей с 95%-ыми ДИ для долей

Рисунок 14 отражает основные варианты сочетаний возбудителей; можно сказать, что сочетание №1 встречается чаще, чем сочетания с номерами, большими 4 (№5 и далее).

Различие долей вариантов №1 и №3 (4) значимо на уровне 0,05 (P-значение точного критерия Фишера=0,019), т.е. результат неопределенный, нельзя однозначно утверждать, что вариант №1 встречается чаще вариантов №3 (4). Доли вариантов №2 и №3 (4) статистически значимо не различаются.

Доля варианта №2 встречается чаще, чем доли вариантов №7 и далее. Доли вариантов №2 и №5, №6 различаются на уровне 0,05 (P-значение точного критерия Фишера=0,020 и 0,008 соответственно), т.е. результат неопределенный.

### 3.3. Анализ качества экспресс диагностики пневмококка и гемофильной палочки

В данном случае референс-тестом является тест на *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* в мокроте. Индекс-тест – пневмококк в крови (гемофильная палочка в крови не была обнаружена ни у кого из пациентов), ПЦР - пневмококк и ПЦР - гемофильная палочка.

Таблица 11 – Таблица сопряженности результатов посева мокроты и теста ПЦР (Пневмококк)

|         | Мокрота                  |     |       |
|---------|--------------------------|-----|-------|
|         | Streptococcus pneumoniae |     | Всего |
|         | Есть                     | Нет |       |
| Позитив | 34                       | 0   | 34    |
| Негатив | 0                        | 106 | 106   |
| Всего   | 34                       | 106 | 140   |

Таблица 12 – Таблица сопряженности результатов посева мокроты и теста ПЦР (Гемофильная палочка)

|         | Мокрота                |     |       |
|---------|------------------------|-----|-------|
|         | Haemophilus influenzae |     | Всего |
|         | Есть                   | Нет |       |
| Позитив | 19                     | 0   | 19    |
| Негатив | 0                      | 121 | 121   |
| Всего   | 19                     | 121 | 140   |

Таблица 13 – Результаты анализа качества диагностических тестов с вероятностью 95%

| Тест                      | Чувствительность | Специфичность  | Предсказательность позитивов | Предсказательность негативов | Отношение правдоподобий для позитивов | Отношение правдоподобий для негативов | Распространенность патологии |
|---------------------------|------------------|----------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
|                           | Se               | Sp             | PPV                          | NPV                          | LR[+]                                 | LR[-]                                 | Prev                         |
| ПЦР пневмококк            | 0,90 0,97 0,999  | 0,97 0,99 1,0  | 0,90 0,97 0,999              | 0,97 0,99 1,0                | 29 105 4109                           | 10 36 1370                            | 0,18 0,25 0,32               |
| ПЦР - гемофильная палочка | 0,83 0,95 0,999  | 0,97 0,99 1,0  | 0,83 0,95 0,999              | 0,97 0,99 1,0                | 32 117 4590                           | 6 21 784                              | 0,09 0,14 0,20               |
| Пневмококк в крови        | 0,01 0,06 0,15   | 0,92 0,96 0,99 | 0,05 0,33 0,72               | 0,68 0,75 0,82               | 1 1 1,1                               | 0,2 2 7                               | 0,18 0,25 0,32               |

Содержательная интерпретация результатов оценки качества ПЦР как диагностического теста приведена в таблице ниже (по нижней границе доверительного интервала).

Таблица 14 – Содержательная интерпретация результатов оценки качества ПЦР

| Показатель                              | ПЦР пневмококк                                     | ПЦР гемофильная палочка                               | Пневмококк в крови                        |
|---|--|---|---|
| Se Чувствительность                     | Высокая  | Умеренная   | Практически бесполезная                   |
| Sp Специфичность                        | Высокая  | Высокая   | Высокая                                   |
| PPV<br>Предсказательность позитива      | Статистически значимая.<br>Высокая                 | Статистически значимая.<br>Средняя                    | Статистически незначимая                  |
| NPV<br>Предсказательность негатива      | Статистически значимая.<br>Высокая                 | Статистически значимая.<br>Высокая                    | Статистически незначимая                  |
| LR[+] Отношение правдоподобий позитивов | Информативность высокая. Тест практически полезный | Информативность высокая.<br>Тест практически полезный | Практически ничтожное.<br>Неинформативное |
| LR[-] Отношение правдоподобий негативов | Информативность высокая. Тест практически полезный | Информативность средняя                               | Практически ничтожное.<br>Неинформативное |

Таким образом, было установлено, что метод ПЦР диагностики пневмококка и гемофильной палочки в мокроте обладает высокой специфичностью 0,99% и чувствительностью 0,97 и 0,95% соответственно. Полученные результаты говорят о высокой достоверности теста и возможности его использования в первые дни заболевания ВП для выявления этиологии и грамотного подбора антибактериальной терапии. Метод ПЦР для обнаружения пневмококка в крови показал низкую чувствительность 0,06%, но высокую специфичность 0,96%, что на самом деле, вероятнее всего было связано с отсутствием бактериемии у обследованных пациентов.

### **Заключение**

Проведен подсчет чувствительности и специфичности различных экспресс-методов лабораторной диагностики этиологии ВП. Было установлено, что наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает метод ПЦР диагностики пневмококка и гемофильной палочки в мокроте. Однако, метод ПЦР для обнаружения пневмококка в крови показал низкую чувствительность, но высокую специфичность. Экспресс-тест для обнаружения антигена пневмококка в

моче показал низкую специфичность и чувствительность, так как не было выявлено ни одного положительного результата из всех 140 пациентов. Однако, данные результаты также могут быть объяснены недостаточной выборкой пациентов и/или отсутствием инфекционно-токсического шока и/или сепсиса, а также других форм генерализации инфекционного процесса.

По данным проведенного анализа этиологии ВП наиболее частыми возбудителями явились микоплазма (38,6%) и пневмококк (24,3%). Полученные результаты находят подтверждение и в зарубежной литературе [10, 11, 99-101]. Реже всего встречались вирусы и *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus parasanguinis* по 0.7%. Наиболее частым сочетанием возбудителей у пациентов (микст-инфекции) явились сочетание микоплазмы и пневмококка 8.1% и гемофильной палочки и золотистого стафилококка 4,5%.

#### **3.4. Ретроспективный анализ демографических данных, анамнеза заболевания и жизни, сопутствующих патологий, вакцинации, амбулаторной терапии у детей с внебольничной пневмонией**

При проведенном ретроспективном анализе историй болезни, возраст обследуемых детей с диагнозом ВП варьировал от 0 до 7 лет, средний возраст составил 33 месяца жизни (2,75 года), что, скорее всего обусловлено началом организации детей в детские дошкольные образовательные учреждения (ДДОУ). Всего изучены 291 история болезни детей с диагнозом ВП, из них: мальчики – 170 (58,4%), девочки – 121 (41,6%) (ранее часть результатов собственного исследования были опубликованы в научных статьях [18, 104-106]).

Надо отметить, что практически в половине семей, имеющих несколько детей, старшие или младшие дети посещали ДДОУ или школу (Таблица 15). Родители обычно связывали начало заболевания с распространением инфекции от другого ребенка в семье, посещающего детское образовательное учреждение.

Таблица 15 – Демографические данные пациентов с внебольничной пневмонией

| Признак   |     | Число пациентов с 95% ДИ*, n = 291 |                     |
|---|-----|------------------------------------|---------------------|
|   |     | Абсолютное, n                      | Относительное, %    |
| Количество детей в семье, n                           | 1   | 133 (ДИ 117–150)                   | 45,7 (ДИ 40,0–51,4) |
|   | 2   | 129 (ДИ 113–146)                   | 44,3 (ДИ 38,7–50,1) |
|   | 3   | 20 (ДИ 13–30)                      | 6,9 (ДИ 4,4–10,2)   |
|   | 4   | 9 (ДИ 4–16)                        | 3,1 (ДИ 1,5–5,6)    |
| Наличие других детей в семье, посещающих ДДОУ**/школу | нет | 147 (ДИ 130–164)                   | 50,5 (ДИ 44,8–56,2) |
|   | да  | 144 (ДИ 127–161)                   | 49,5 (ДИ 43,8–55,2) |

В основном дети госпитализировались экстренно, бригадой скорой медицинской помощи (СМП). Часть из них уже получали амбулаторно антибактериальную терапию, у остальных лечение было симптоматическим. Период от начала заболевания до госпитализации составлял от 1 до 30 дней, но чаще всего дети госпитализировались на 4–6-е сут. заболевания (среднее М с 95% ДИ [5 (5:6) дней], медиана Ме с 95% ДИ [4 (4:5) дней]).

Как правило, начало заболевания было острым (n = 206; 71,3%). Исходно в клинической картине пациентов с ВП преобладали слабость, лихорадка (субфебрильная у 106; 36,5%, фебрильная у 185; 63,5%), одышка, кашель, тахикардия. Объективный осмотр пациентов при поступлении в стационар выявил аускультативные изменения у 234 пациентов (81%): локальное ослабление дыхания с отсутствием хрипов – у 66 (23%), локальные влажные среднепузырчатые и/или мелкопузырчатые хрипы – у 156 (54%), крепитация – у 11 (4%). У остальных детей дыхательных шумов не отмечалось. Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия при первичном осмотре, из них десатурация отмечалась у 58 (20%) больных: сатурация 90–94% у 41 (14,1%), 85–89% у 14 (4,8%) и уровень сатурации ниже 85% отмечался лишь у 3 (1%) заболевших. ДН отмечалась у 58 (20%) больных: 1-й степени – у 26 (9%), 2-й и 3-й степени – у 32 (11%). В 1-е сутки госпитализации 63 ребенка (21%) были экстренно переведены в ОРИТ в связи с нарастающей ДН.

Практически никому из детей (свыше 80%) на амбулаторном этапе не проводились общий анализ крови и рентген ОГК, даже при наличии жалоб на фебрилитет, кашель и острое начало заболевания, что является ведущими клиническими проявлениями внебольничной пневмонии.

На госпитальном этапе рентгенография органов грудной клетки была выполнена всем обследуемым детям в 1-е сут. госпитализации (100%). При этом долевые пневмонии составили большую часть ( $n = 147$ ; 51%), двусторонние полисегментарные пневмонии диагностированы у 108 детей (37,1%), сегментарные пневмонии – у 36 (12,4%). Исследование развернутого общего анализа крови проводилось также у всех поступивших детей с диагнозом ВП (100%), из них лейкоцитоз наблюдался у 56 (19%) больных и варьировал от 15 до  $53,7 \times 10^9/\text{л}$ . Среднее значение  $M$  с 95% ДИ составило 20,37 тыс. [18,47 : 22,38 тыс.], а медиана  $Me$  с 95% ДИ 17,3 тыс. [16,4 : 19,9 тыс.].

Заболевания ЛОР-органов были выявлены у 74 детей (69,6%) из 117, чьи родители приняли участие в анкетировании. Наиболее часто выявлялся отит (как сопутствующее заболевание) и гипертрофия аденоидов (Таблица 16).

Таблица 16 – Наличие патологии ЛОР-органов у детей с внебольничной пневмонией

| Признак           | Число пациентов с 95% ДИ*, $n = 117$ |                     |
|-------------------|--------------------------------------|---------------------|
|                   | Абсолютное, $n$                      | Относительное, %    |
| Без лор-патологии | 43 (ДИ 33–53)                        | 36,8 (ДИ 28,4–45,7) |
| Ринит             | 14 (ДИ 8–22)                         | 12,0 (ДИ 7,0–18,8)  |
| Ларингит          | 9 (ДИ 5–16)                          | 7,7 (ДИ 3,9–13,6)   |
| Аденоидит         | 27 (ДИ 19–37)                        | 23,1 (ДИ 16,2–31,3) |
| Отит              | 24 (ДИ 16–33)                        | 20,5 (ДИ 14,0–28,5) |

*Примечание:* \*ДИ – доверительный интервал

Среди госпитализированных пациентов часто болеющие дети (острые респираторные инфекции (ОРИ) более 6 раз за последний год), встречались крайне

редко (5 из 188 опрошенных), в основном за последний год дети переносили респираторные инфекции не более 3 раз в год ( $n = 158$ ; 84%), редко – 4–6 раз в год ( $n = 30$ ; 16%). Однако достаточно часто ( $n = 55$ ; 29,3%) встречались дети с рекуррентным течением обструктивного бронхита (Таблица 17).

Таблица 17 – Повторные эпизоды ОРИ и бронхиальной обструкции у пациентов с внебольничной пневмонией

| Признак  |                   | Число пациентов с 95% ДИ*, $n = 188$ |                     |
|--|-------------------|--------------------------------------|---------------------|
|  |                   | Абсолютное, $n$                      | Относительное, %    |
| Повторные эпизоды бронхиальной обструкции в течение года | 0–2 эпизода       | 133 (ДИ 120–145)                     | 70,7 (ДИ 64,0–76,9) |
|  | $\geq 3$ эпизодов | 55 (ДИ 43–68)                        | 29,3 (ДИ 23,1–36,0) |
| Повторные эпизоды ОРИ** в течение года                   | 1–3 эпизода       | 158 (ДИ 147–167)                     | 84,0 (ДИ 78,3–88,7) |
|  | $\geq 4$ эпизодов | 30 (ДИ 21–41)                        | 16,0 (ДИ 11,3–21,7) |

*Примечание:* \* ДИ – доверительный интервал. \*\*ОРИ – острая респираторная инфекция

Проведен анализ раннего анамнеза жизни ребенка и осложненного течения беременности как возможных факторов риска тяжелого течения ВП. Учитывались следующие показатели: осложненное течение беременности (ОРИ и заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), во время беременности, эклампсия/преэклампсия, гестационный сахарный диабет, артериальная гипертензия), задержка роста и развития плода, гипоксия плода во время беременности и/или родов, количество баллов по шкале Апгар, необходимость в реанимационных мероприятиях в первые сутки после родов, в том числе нахождение новорожденного на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), длительность грудного вскармливания, физическое развитие на первом году жизни. Статистически значимых различий частоты встречаемости разных уровней длительности грудного вскармливания не выявлено (точная двусторонняя значимость критерия Хи-квадрат Фишера равна 0,238), т. е. нет оснований считать, что среди пациентов преобладают дети с более или менее длительным периодом грудного вскармливания (или наоборот). У таких параметров, как течение

беременности у матери, задержка роста и развития плода, гипоксия плода во время беременности и/ или родов, количество баллов по шкале Апгар, необходимость в реанимационных мероприятиях в первые сутки после родов, статистически значимые различия частот отдельных уровней признака отсутствуют (значения двустороннего точного критерия Фишера 0,860, 0,639, 0,863 соответственно). По этим параметрам также нет оснований считать, что тот или иной уровень признака встречается среди данных пациентов чаще. Таким образом, данные сопоставления влияния раннего анамнеза жизни ребенка и течения беременности матери на тяжесть течения ВП и риск госпитализации в ОРИТ не оказались значимыми. Такие факторы риска, как течение беременности у матери, задержка роста и развития плода, гипоксия плода во время беременности и/или родов, количество баллов по шкале Апгар, необходимость в реанимационных мероприятиях в первые сутки после родов, не показали статистически значимых различий у детей с различной степенью тяжести ВП.

Также анализировалась роль амбулаторной терапии в течении внебольничной пневмонии и ее влияние на тяжесть течения заболевания и длительность госпитализации. Учитывалась жаропонижающая и антибактериальная терапия. Частота использования ибупрофена и парацетамола на амбулаторном этапе была примерно одинаковой и не влияла на тяжесть течения заболевания или необходимость в переводе в ОРИТ. Так, количество детей, получавших ибупрофен, составило 68 человек (50,7%), а парацетамол – 66 человек (49,3%). Статистически значимые различия частот отдельных уровней признака отсутствовали (значения двустороннего точного критерия Фишера 0,860; 0,639; 0,863 соответственно). Таким образом, нет оснований считать, что тот или иной уровень признака встречался среди данных пациентов чаще и приводил к более тяжелому течению заболевания и/или госпитализации в ОРИТ. Антибактериальную терапию на этапе амбулаторного лечения 217 пациентов (74,8%) из 290 (100%) не получали. Из 73 (25,2%) пациентов, получавших антибиотики до госпитализации, чаще всего назначался амоксиклав ( $n = 36$ ; 12,4%), реже – цефалоспорины III поколения ( $n = 27$ ; 9,3%) и очень редко макролиды ( $n =$

10; 3,4%). Надо отметить, что все дети, получавшие а/б терапию амбулаторно, были госпитализированы в связи с ее недостаточной эффективностью. В связи с этим, в один из «откликов» тяжелого течения пневмонии была включена антибактериальная терапия, а именно наличие смены а/б, одновременный прием нескольких препаратов, наличие а/б терапии на амбулаторном этапе лечения. Полученные результаты представлены далее в следующем разделе.

Также проведен анализ данных бактериологического исследования мокроты. В связи с ранним возрастом обследуемых детей сбор мокроты был затруднен, всего из 290 пациентов посев мокроты был проведен у 62 (21,3%) человек (Рисунок 15).

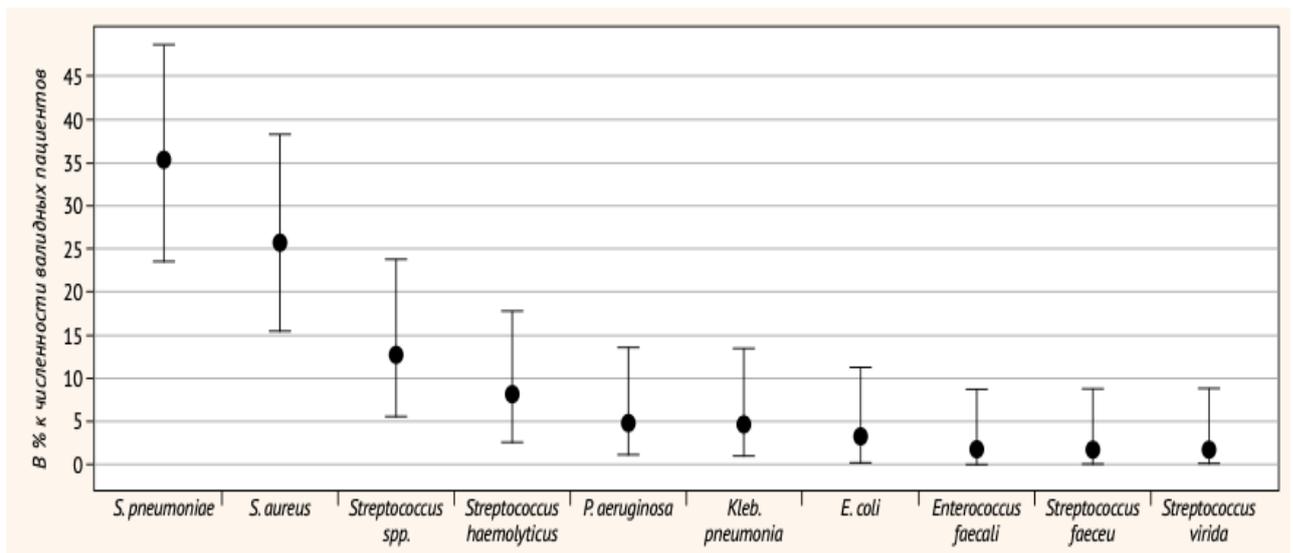


Рисунок 15 – Спектр выделенных возбудителей в мокроте (n=62)

Доля *S. pneumoniae* (n = 62; 36%) статистически значимо выше остальных долей, кроме доли *S. aureus* (n = 16; 26%). Статистически значимо не различаются доли *Streptococcus spp* (n = 8; 13%) и *Streptococcus haemolyticus* (n = 5; 8%). Безусловно, такие результаты подтверждают важность и необходимость вакцинации уже имеющимися вакцинами против пневмококковой и гемофильной инфекций и подтверждают актуальность проблемы разработки новых вакцин.

### 3.5. Факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста

Значимым фактором риска более тяжелого течения ВП и требующего госпитализации в стационар явился мужской пол. Так, из 291 госпитализированного ребенка с диагнозом ВП, чаще встречались мальчики – 170 (58,4%), чем девочки – 121 (41,6%).

Также прогностически важным фактором риска явилось отсутствие вакцинации против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа. Согласно данным медицинской документации (прививочные сертификаты, амбулаторные карты), меньше трети пациентов с ВП были вакцинированы против пневмококковой инфекции ( $n = 75$ ; 28,6%) и против гемофильной палочки ( $n = 67$ ; 25,6%). Число детей, вакцинированных против гриппа, было незначительным ( $n = 8$ ; 3,1%) (Таблица 18). Такие полученные данные позволяют сделать вывод о том, что наиболее часто госпитализировались дети, не имеющие вакцинацию против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа. Вместе с этим было обнаружено, что дети без вакцинации нуждались в переводе в ОРИТ чаще, чем вакцинированные.

Таблица 18 – Сведения об иммунизации против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа у пациентов с внебольничной пневмонией

| Признак                               |     | Число пациентов с 95% ДИ*, $n = 262$ |                     |
|---------------------------------------|-----|--------------------------------------|---------------------|
|                                       |     | Абсолютное, $n$                      | Относительное, %    |
| Вакцинации против пневмококка         | Нет | 187 (ДИ 172–201)                     | 71,4 (ДИ 65,7–76,6) |
|                                       | Да  | 75 (ДИ 61–90)                        | 28,6 (ДИ 23,4–34,3) |
| Вакцинации против гемофильной палочки | Нет | 195 (ДИ 181–208)                     | 74,4 (ДИ 68,9–79,4) |
|                                       | Да  | 67 (ДИ 54–81)                        | 25,6 (ДИ 20,6–31,1) |
| Вакцинация против гриппа              | Нет | 254 (ДИ 247–258)                     | 96,9 (ДИ 94,3–98,5) |
|                                       | Да  | 8 (ДИ 4–15)                          | 3,1 (ДИ 1,5–5,7)    |

*Примечание:* \* ДИ – доверительный интервал

Прогностически значимым фактором риска более тяжелого течения пневмонии явилось наличие бронхиальной обструкции у ребенка с ВП. Результаты показывают, что имеется статистически значимая на уровне 0,005 прямая взаимосвязь между пневмонией, сопровождающейся бронхиальной обструкцией, и переводом в ОРИТ. Встречаемость пневмонии с бронхиальной обструкцией в группе госпитализированных в реанимацию была в 3,7 раза выше, чем в группе не нуждавшихся в реанимационных мероприятиях. Коэффициент V-Крамера и отношение шансов (нижняя граница ДИ) говорят о средней силе связи данного фактора и попадания в реанимацию. Шанс найти пневмонию с бронхиальной обструкцией в группе госпитализированных в реанимацию в 3,7 раза выше, чем в группе не попавших в реанимацию. Результаты представлены на Рисунке 16.

Пациенты, получавшие амбулаторно антибактериальную терапию, реже требовали перевода в ОРИТ в связи с нарастающей ДН на фоне течения ВП. Связи между группой применявшихся антибактериальных препаратов (цефалоспорины, макролиды или защищенные пенициллины) и риском госпитализации в реанимацию не выявлено.

Выявлена статистически значимая на уровне 0,005 взаимосвязь между наличием / отсутствием антибактериальной терапии амбулаторно и госпитализацией в ОРИТ. При отсутствии антибактериальной терапии доля госпитализированных в реанимацию выше, чем при ее наличии. Связь между типом амбулаторной антибактериальной терапии и пребыванием в реанимации статистически значима на уровне 0,05. Статистически значимых отличий в частоте госпитализацией в ОРИТ при разных типах антибактериальных средств нет (*Рисунок 16*). На уровне значимости 0,05 выше доля попавших в реанимацию без антибактериальной терапии, чем при терапии, как цефалоспоридами, так и амоксициклом.

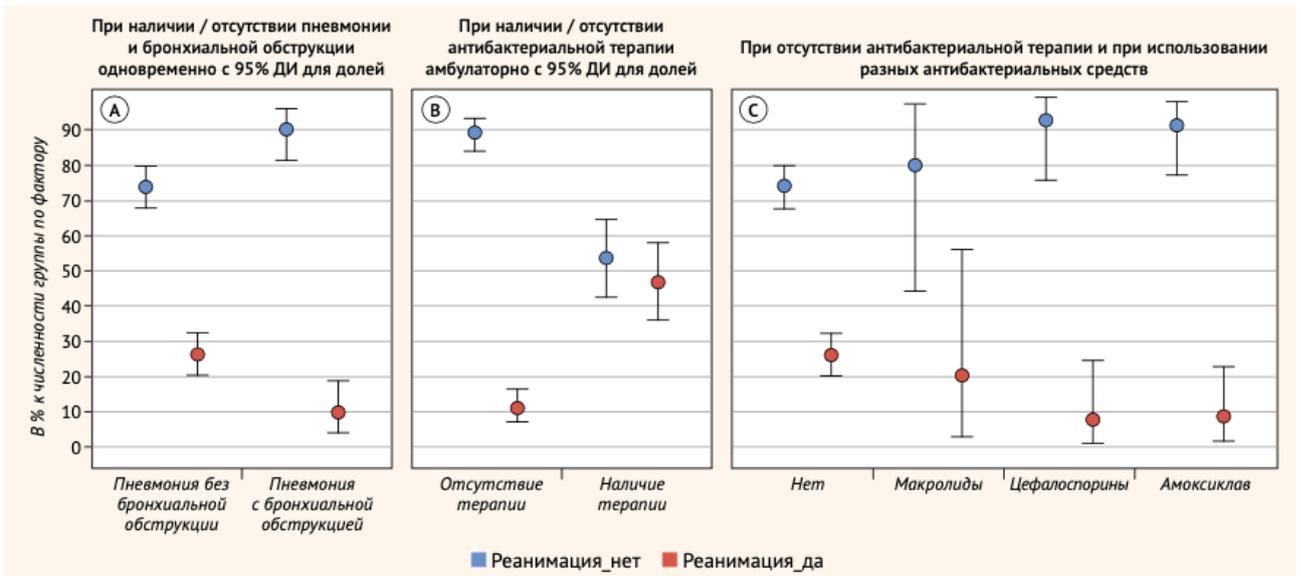


Рисунок 16 – Частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии

При анализе влияния «дня заболевания» на риск госпитализации в ОРИТ – значимой взаимосвязи получено не было. В среднем пациенты госпитализировались на 3-и–4-е сут. заболевания как при нетяжелом течении ВП, так и при тяжелом, требующем нахождения в ОРИТ, течении заболевания.

Так как степень ДН имела прямую корреляцию с тяжелым течением внебольничной пневмонии и риском перевода в ОРИТ, следующим «показателем» для анализа факторов риска тяжелого течения ВП явилась дыхательная недостаточность.

Основными прогностически важными факторами риска развития ДН 1-й степени и выше явились ранний возраст детей и лейкоцитоз. Средний возраст детей, госпитализированных в ОРИТ, составил 24 мес., в отличие от среднего возраста заболевших пневмонией детей (33 мес.). Медианный возраст на момент госпитализации статистически значимо (на уровне 0,05) различался в группах без ДН и с ДН 1-й степени и выше: в группе без ДН медианный возраст выше, чем в группе с ДН. Других статистически значимых различий не обнаружено. Лейкоцитоз статистически значимо (на уровне 0,005) различался только в группах без ДН и с ДН 2-й степени: в группе без ДН медианный лейкоцитоз ниже, чем в группе с ДН 2-й степени (Таблица 19).

Таблица 19 – Парные апостериорные сравнения количественных признаков в группах с разным уровнем дыхательной недостаточности

| Группа                                 | Медианное значение с 95% ДИ* | Сравниваемые группы | Разность медиан с 95% ДИ* | Скорректированная значимость |
|--|------------------------------|---------------------|---------------------------|------------------------------|
| Возраст на момент госпитализации, мес. |                              |                     |                           |                              |
| 0                                      | 36 (ДИ 34-36)                | 0 и 1               | 12 (ДИ 2-21)              | 0,020                        |
| 1                                      | 24 (ДИ 0-35)                 | 0 и 2               | 10 (ДИ 0-15)              | 0,091                        |
| 2                                      | 24 (ДИ 12-36)                | 1 и 2               | 0 (ДИ 12-8)               | 0,842                        |
| Лейкоцитоз                             |                              |                     |                           |                              |
| 0                                      | 16,8 (ДИ 15,6-18,6)          | 0 и 1               | -2 (ДИ 7...-1)            | 0,274                        |
| 1                                      | 20,5 (ДИ 15,9-22,5)          | 0 и 2               | 6 (ДИ 2-8)                | 0,004                        |
| 2                                      | 23,0 (ДИ 18,7-26,5)          | 1 и 2               | -3 (ДИ 10...-6)           | 0,636                        |

Медианные значения суток госпитализации в группах с разным уровнем ДН статистически значимо не различались, т. е. взаимосвязи между сутками госпитализации и ДН обнаружено не было.

Таким образом, имеются взаимосвязи с уровнем ДН и возраста на момент госпитализации, а также лейкоцитоза, но различия количественных признаков проявляются не во всех группах ДН. Связь лейкоцитоза и госпитализации в реанимацию присутствует, но слабая. Для более точных выводов необходима большая выборка пациентов.

Учитывая увеличение количества резистентных штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам в последние годы, актуальным направлением остается анализ факторов, влияющих на «наличие переключения / смены» антибактериальных препаратов во время госпитализации, особенно у тяжелых больных. Однако наши результаты показали, что никакие из приведенных категориальных факторов не влияют на наличие переключения а/б препаратов (для каждого фактора наблюдаемое р-значение точного критерия  $>0,05$ ).

## **Заключение**

Таким образом, факторами риска тяжелого течения ВП у детей раннего и дошкольного возраста, на которых необходимо акцентировать внимание и учитывать при поступлении в стационар в первые сутки госпитализации, являлись:

- мужской пол;
- возраст младше 24 мес. жизни;
- отсутствие вакцинации против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа;
- течение ВП в сочетании с бронхиальной обструкцией;
- отсутствие проводимой АБТ на догоспитальном этапе.

Основными путями, которые позволят избежать тяжелого течения внебольничной пневмонии или снизить количество возможных осложнений, являются строгое следование клиническим рекомендациям и активные профилактические мероприятия (приверженность здоровому образу жизни, вакцинация против гриппа, пневмококка и гемофильной палочки, организация детей в ДДОУ не раньше 3 лет жизни), диагностика и лечение хронических заболеваний.

Несмотря на имеющиеся недочеты в ведении пациентов с ВП, показатель летальности среди детей с ВП имеет тенденцию к снижению за последние несколько лет, также уменьшился процент детей с осложненным течением ВП, что можно связать с улучшением приверженности врачей рекомендациям по диагностике и лечению ВП, а также своевременной госпитализации пациентов с подозрением или верифицированной ВП.

Однако, проблема тяжелого и осложненного течения ВП остается актуальной, поскольку высокая социально-экономическая и медицинская значимость ВП требуют информированности лечащих врачей, как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах, о значимости прогностических факторов, лабораторных и инструментальных данных, идентификации возбудителя у пациентов с ВП с целью оптимизации оказания медицинской помощи и снижения смертности при ВП у детей.

### 3.6. Особенности инструментальной диагностики внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста: рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования легких

#### Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенография грудной клетки была выполнена у 105 пациентов, или у 75 % от общего числа пациентов, повторная рентгенография — у 64 пациентов (61 % от численности пациентов с 1-ой рентгенографией). Чаще всего на рентгенографии встречалась инфильтрация как справа, так и слева. Остальные патологические изменения встречались реже (участки консолидации, плеврит) и с одинаковой частотой (Рисунок 17, Таблица 20).

Таблица 20 – Результаты рентгенографии

| № п/п | Признак                     | Уровни           | Число валидных пациентов с 95%-ным ДИ |                            | Р-значение точного критерия Хи-квадрат сравнения с равномерным распределением |
|-------|-----------------------------|------------------|---------------------------------------|----------------------------|---|
|       |                             |                  | Человек                               | В % к численности валидных |   |
| 1.    | Рентгенография I            | Нет              | 26 35 46                              | 18,4 25,0 32,6             | 2,6×10 <sup>-09</sup>   |
|       |                             | Есть             | 94 105 114                            | 67,4 75,0 81,6             |   |
| 2.    | Инфильтрация справа         | Нет              | 21 29 39                              | 19,8 27,6 36,7             | 5,1×10 <sup>-06</sup>   |
|       |                             | Есть             | 66 76 84                              | 63,3 72,4 80,2             |   |
|       |                             | Всего            | 105                                   | 100                        |   |
| 3.    | Участок инфильтрации справа | Нижняя доля      | 34 43 51                              | 45 57 67                   | 1,6×10 <sup>-08</sup>   |
|       |                             | Средняя доля     | 5 10 17                               | 7 13 22                    |   |
|       |                             | Верхняя доля     | 5 9 16                                | 6 12 20                    |   |
|       |                             | Полисегментарная | 8 14 21                               | 11 18 28                   |   |
|       |                             | <b>Всего</b>     | <b>76</b>                             | <b>100</b>                 |   |
| 4.    | Консолидация справа         | Нет              | 94 100 103                            | 89,9 95,2 98,2             | 5,0×10 <sup>-24</sup>   |
|       |                             | Есть             | 2 5 11                                | 1,8 4,8 10,1               |   |
|       |                             | Всего            | 105                                   | 100                        |   |

## Продолжение Таблицы 20

|     |   |                  |             |                |                       |
|-----|---|------------------|-------------|----------------|-----------------------|
| 5.  | Участок консолидации справа                 | Нижняя доля      | 0 2 4       | 9 40 79        | 1,0                   |
|     |   | Средняя доля     | 0 1 3       | 2 20 63        |                       |
|     |   | Верхняя доля     | 0 0 2       | 0 0 40         |                       |
|     |   | Полисегментарная | 0 2 4       | 9 40 79        |                       |
|     |   | <b>Всего</b>     | <b>5</b>    | <b>100,0</b>   |                       |
| 6.  | Плеврит справа                              | Нет              | 99 103 105  | 94,0 98,1 99,6 | 2,7×10 <sup>-28</sup> |
|     |   | Есть             | 0 2 6       | 0,4 1,9 6,0    |                       |
|     |   | Всего            | 105         | 100            |                       |
| 7.  | Инфильтрация слева                          | Нет              | 56 66 75    | 53,4 62,9 71,6 | 0,011                 |
|     |   | Есть             | 30 39 49    | 28,4 37,1 46,6 |                       |
|     |   | Всего            | 105         | 100            |                       |
| 8.  | Участок инфильтрации слева                  | Нижняя доля      | 27 32 36    | 68 82 92       | 1,6×10 <sup>-09</sup> |
|     |   | Средняя доля     | 0 0 3       | 0 0 8          |                       |
|     |   | Верхняя доля     | 1 4 9       | 4 10 23        |                       |
|     |   | Полисегментарная | 1 3 7       | 2 8 19         |                       |
|     |   | <b>Всего</b>     | <b>39</b>   | <b>100</b>     |                       |
| 9.  | Консолидация слева                          | Нет              | 94 100 103  | 89,9 95,2 98,2 | 5,0×10 <sup>-24</sup> |
|     |   | Есть             | 2 5 11      | 1,8 4,8 10,1   |                       |
|     |   | Всего            | 105         | 100,00         |                       |
| 10. | Участок консолидации слева                  | Нижняя доля      | 2 4 5       | 37 80 98       | 0,375                 |
|     |   | Средняя доля     | 0 0 2       | 0 0 40         |                       |
|     |   | Верхняя доля     | 0 0 2       | 0 0 40         |                       |
|     |   | Полисегментарная | 0 1 3       | 2 20 63        |                       |
|     |   | <b>Всего</b>     | <b>5</b>    | <b>100</b>     |                       |
| 11. | Плеврит слева                               | Нет              | 96 101 104  | 91,2 96,2 98,7 | 2,5×10 <sup>-25</sup> |
|     |   | Есть             | 1 4 9       | 1,3 3,8 8,8    |                       |
|     |   | Всего            | 105         | 100            |                       |
| 12. | Ателектаз слева                             | Нет              | 100 104 105 | 95,6 99,0 99,9 | 5,2×10 <sup>-30</sup> |
|     |   | Есть             | 0 1 5       | 0,1 1,0 4,4    |                       |
|     |   | Всего            | 105         | 100            |                       |
| 13. | Количество рентгенографий у одного пациента | 0                | 26 35 46    | 15,4 25,0 32,6 | 6,3×10 <sup>-05</sup> |
|     |   | 1                | 31 41 52    | 22,2 29,3 37,2 |                       |
|     |   | 2                | 40 51 62    | 28,8 36,6 44,6 |                       |
|     |   | 3                | 7 13 21     | 5,3 9,3 14,9   |                       |

## Продолжение Таблицы 20

|     |                              |               |           |            |                       |
|-----|------------------------------|---------------|-----------|------------|-----------------------|
| 14. | Динамика на рентгенографии 2 | Отрицательная | 3 7 13    | 5 11 20    | 8,0×10 <sup>-13</sup> |
|     |                              | Без динамики  | 3 7 13    | 5 11 20    |                       |
|     |                              | Положительная | 43 50 56  | 67 78 87   |                       |
|     |                              | <b>Всего</b>  | <b>64</b> | <b>100</b> |                       |
| 15. | Динамика на рентгенографии 3 | Отрицательная | 0 0 2     | 0,0 0,0 20 | 0,003                 |
|     |                              | Без динамики  | 0 1 4     | 1 8 31     |                       |
|     |                              | Положительная | 9 12 13   | 69 92 99   |                       |
|     |                              | <b>Всего</b>  | <b>13</b> | <b>100</b> |                       |

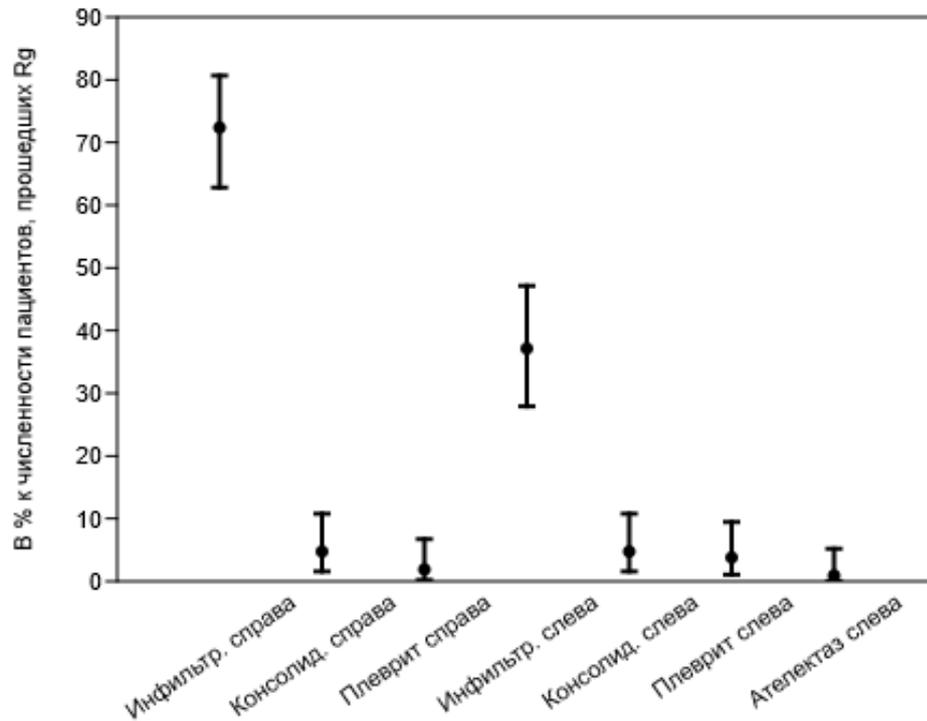


Рисунок 17 – Относительная частота встречаемости различных патологических изменений на первой рентгенографии с 95%-ыми ДИ для долей

Результаты Таблицы 20 показывают, наличие инфильтрации справа встречалось чаще, чем слева. Распределение пациентов по наличию инфильтрации слева отличается от равномерного на уровне значимости 0,05 (MPR=7,4, свидетельство в пользу альтернативной гипотезы умеренное (слабое)). Таким образом, результат неопределенный, т.е. нельзя однозначно утверждать, что чаще

встречаются пациенты без инфильтрации слева и с инфильтративными изменениями справа, соответственно. При наличии инфильтративных изменений, чаще всего они встречались в нижней доле, как справа, так и слева.

Для остальных признаков отличия от равномерного распределения статистически значимые на уровне 0,005. Можно утверждать, что чаще встречаются пациенты без участков консолидации, без плеврита и без ателектаза как справа, так и слева. Соответственно, дынные изменения у детей дошкольного возраста с ВП встречаются реже.

На повторных рентгенографиях чаще отмечалась положительная динамика. Из 14-ти пациентов с отрицательной динамикой или отсутствием динамики на второй рентгенографии, при проведении 3-ей рентгенографии в 10 случаях выявлена положительная динамика. У одного пациента не наблюдалась динамика ни на 2-ой, ни на 3-ей рентгенографии, в связи с чем было проведено КТ ОГК, по результатам которой ребенок был направлен в отделение торакальной хирургии с направляющим диагнозом деструктивной пневмонии (Рисунок 18, Таблица 20).

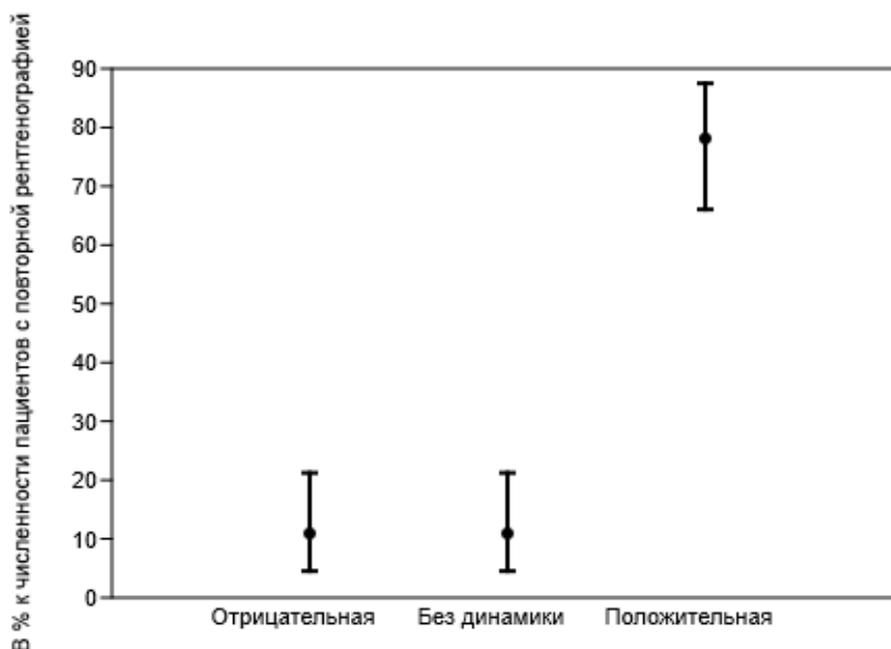


Рисунок 18 – Структура пациентов по динамике на повторной рентгенографии с 95%-ыми ДИ для долей

## Компьютерная томография органов грудной клетки

Компьютерная томография органов грудной клетки была сделана 38-ми пациентам (27 % от общей численности пациентов). У 23-ех пациентов из этих 38-и была проведена повторная томография (60 %). Результаты представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Результаты компьютерной томографии

| № п/п        | Признак  | Уровни           | Число валидных пациентов с 95%-ным ДИ |                            | Р-значение точного критерия Хи-квадрат сравнения с равномерным распределением |
|--------------|--|------------------|---------------------------------------|----------------------------|---|
|              |  |                  | Человек                               | В % к численности валидных |   |
| 1.           | Компьютерная томография органов грудной клетки | Нет              | 91 102 112                            | 65 73 80                   | 6,0×10 <sup>-08</sup>   |
|              |  | Есть             | 28 38 49                              | 20 27 35                   |   |
| 2.           | Инфильтрация справа                            | Нет              | 23 29 33                              | 61 76 88                   | 0,002   |
|              |  | Есть             | 5 9 15                                | 12 24 39                   |   |
|              |  | <b>Всего</b>     | <b>38</b>                             | <b>0 100 0</b>             |   |
| 3.           | Сегмент инфильтрации справа                    | 2-ой             | 0 1 4                                 | 1 11 41                    | 0,146   |
|              |  | 6-ой             | 0 1 4                                 | 1 11 41                    |   |
|              |  | 9-ый             | 0 1 4                                 | 1 11 41                    |   |
|              |  | 10-ый            | 0 1 4                                 | 1 11 41                    |   |
|              |  | Полисегментарная | 2 5 7                                 | 25 56 83                   |   |
|              |  | <b>Всего</b>     | <b>9</b>                              | <b>100</b>                 |   |
| 4.           | Консолидация справа                            | Нет              | 2 5 10                                | 5 13 26                    | 4,3×10 <sup>-06</sup>   |
|              |  | Есть             | 28 33 36                              | 74 87 95                   |   |
|              |  | <b>Всего</b>     | <b>38</b>                             | <b>100</b>                 |   |
| 5.           | Сегмент консолидации справа                    | 2-ой             | 1 4 9                                 | 4 12 26                    | 0,424   |
|              |  | 3-ий             | 1 4 9                                 | 4 12 26                    |   |
|              |  | 5-ый             | 2 5 10                                | 6 15 30                    |   |
|              |  | 9-ый             | 1 3 7                                 | 3 9 22                     |   |
|              |  | 10-ый            | 3 7 12                                | 10 21 37                   |   |
|              |  | Полисегментарная | 6 10 16                               | 17 30 47                   |   |
| <b>Всего</b> | <b>33</b>                                      | <b>100</b>       |                                       |                            |   |
| 6.           | Деструкция справа                              | Нет              | 26 31 35                              | 67 82 91                   | 1,2×10 <sup>-04</sup>   |
|              |  | Есть             | 3 7 12                                | 9 18 33                    |   |
|              |  | <b>Всего</b>     | <b>38</b>                             | <b>0 100 0</b>             |   |

## Продолжение Таблицы 21

|     |                                  |                  |           |            |                       |
|-----|----------------------------------|------------------|-----------|------------|-----------------------|
| 7.  | Сегмент<br>деструкции<br>справа  | 2-ой             | 0 1 4     | 2 14 50    | 0,846                 |
|     |                                  | 5-ый             | 0 2 5     | 6 29 65    |                       |
|     |                                  | 6-ой             | 1 3 5     | 14 43 77   |                       |
|     |                                  | 10-ый            | 0 1 4     | 2 14 50    |                       |
|     |                                  | <b>Всего</b>     | <b>7</b>  | <b>100</b> |                       |
| 8.  | Плеврит справа                   | Нет              | 29 34 37  | 77 89 96   | 6,0×10 <sup>-07</sup> |
|     |                                  | Есть             | 1 4 9     | 4 11 23    |                       |
|     |                                  | <b>Всего</b>     | <b>38</b> | <b>100</b> |                       |
| 9.  | Инфильтрация<br>слева            | Нет              | 29 34 37  | 77 89 96   | 6,0×10 <sup>-07</sup> |
|     |                                  | Есть             | 1 4 9     | 4 11 23    |                       |
|     |                                  | <b>Всего</b>     | <b>38</b> | <b>100</b> |                       |
| 10. | Сегмент<br>инфильтрации<br>слева | Полисегментарная | 2 4 4     | 54 100 100 | -                     |
|     |                                  | <b>Всего</b>     | <b>4</b>  | <b>100</b> |                       |
| 11. | Консолидация<br>слева            | Нет              | 19 25 30  | 50 66 79   | 0,073                 |
|     |                                  | Есть             | 8 13 19   | 21 34 50   |                       |
|     |                                  | <b>Всего</b>     | <b>38</b> | <b>100</b> |                       |
| 12. | Сегмент<br>консолидации<br>слева | 3-ий             | 0 1 4     | 1 8 31     | 0,664                 |
|     |                                  | 5-ый             | 0 1 4     | 1 8 31     |                       |
|     |                                  | 6-ой             | 0 1 4     | 1 8 31     |                       |
|     |                                  | 8-ой             | 0 2 5     | 3 15 41    |                       |
|     |                                  | 9-ый             | 0 1 4     | 1 8 31     |                       |
|     |                                  | 10-ый            | 1 3 6     | 7 23 50    |                       |
|     |                                  | <b>Всего</b>     | <b>13</b> | <b>100</b> |                       |
| 13. | Деструкция слева                 | Нет              | 32 36 38  | 84 95 99   | 5,4×10 <sup>-09</sup> |
|     |                                  | Есть             | 0 2 6     | 1 5 16     |                       |
|     |                                  | <b>Всего</b>     | <b>38</b> | <b>100</b> |                       |
| 14. | Сегмент<br>деструкции слева      | 6-ой             | 0 1 2     | 6 50 94    | 1                     |
|     |                                  | 10-ый            | 0 1 2     | 6 50 94    |                       |
|     |                                  | <b>Всего</b>     | <b>2</b>  | <b>100</b> |                       |
| 15. | Плеврит слева                    | Нет              | 32 36 38  | 84 95 99   | 5,4×10 <sup>-09</sup> |
|     |                                  | Есть             | 0 2 6     | 1 5 16     |                       |
|     |                                  | <b>Всего</b>     | <b>38</b> | <b>100</b> |                       |

Продолжение Таблицы 21

|     |  |               |            |            |                       |
|-----|--|---------------|------------|------------|-----------------------|
| 16. | Динамика повторной компьютерной томографии | Отрицательная | 0 1 4      | 0 4 19     | $3,3 \times 10^{-06}$ |
|     |  | Без динамики  | 1 3 7      | 4 13 31    |                       |
|     |  | Положительная | 15 19 22   | 64 83 94   |                       |
|     |  | <b>Всего</b>  | <b>23</b>  | <b>100</b> |                       |
| 17. | Количество томографий одного пациента      | 0             | 91 102 112 | 65 73 80   | $1,7 \times 10^{-21}$ |
|     |  | 1             | 9 15 23    | 6 11 17    |                       |
|     |  | 2             | 15 23 33   | 11 16 23   |                       |

На Рисунке 19 можно увидеть, что на первой КТ наиболее частой патологией была консолидация справа. Остальные патологии встречались реже и практически с одинаковой частотой, за исключением консолидации слева – она встречалась чаще, чем деструкция и плеврит слева.

Поскольку распределение пациентов отличается от равномерного на уровне значимости 0,005, можно считать, что на первой томографии отсутствие инфильтрации справа, отсутствие участков деструкции и плеврита справа и деструкции и плеврита слева встречается чаще, чем наличие этих патологий. При плевритах толщина плевральной полости справа (4 пациента) составляла от 2 до 11 мм, слева (2 пациента) — 10 и 16 мм (в норме не более 1 мм).

Распределение пациентов по консолидации слева статистически значимо не отличается от равномерного, т.е. нельзя сказать, что отсутствие консолидации слева встречается чаще, чем ее наличие.

Из-за малой численности пациентов с КТ распределение пациентов по местоположению инфильтрации, деструкции, консолидации как справа, так и слева статистически значимо не отличается от равномерного.

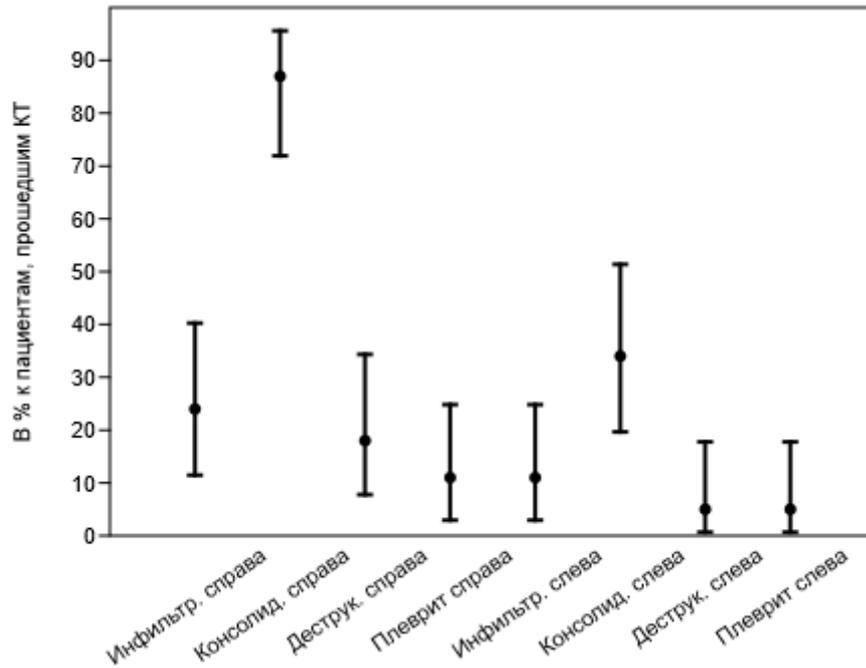


Рисунок 19 – Относительная частота встречаемости различных патологий на первой томографии с 95%-ыми ДИ для долей

На повторной томографии чаще встречается положительная динамика, чем отрицательная или отсутствие динамики (Таблица 21, Рисунок 20).

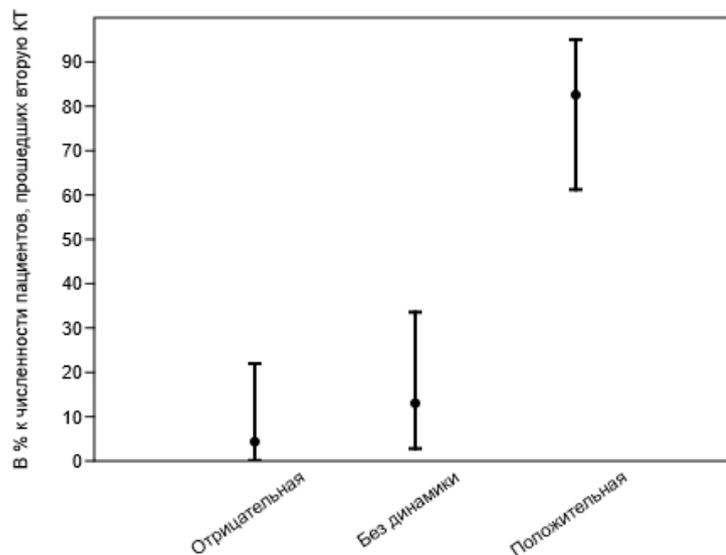


Рисунок 20 – Структура пациентов по динамике на повторной компьютерной томографии с 95%-ыми ДИ для долей

## Ультразвуковое исследование легких

В нашем исследовании мы оценивали следующие основные УЗИ-признаки нормального легкого (у детей без признаков течения инфекции нижних дыхательных путей; ранее часть результатов собственного исследования была опубликована в научных статьях [18, 105, 106]):

**Плевральная линия** – тонкая гиперэхогенная линия, возникающая из-за отражения воздуха в субплевральных альвеолах. При отсутствии патологии легких она сливается с париетальной и висцеральной плеврой. В норме плевральная линия тонкая, ровная и четкая. Ее надо оценивать при каждом исследовании легких (Рисунок 21).

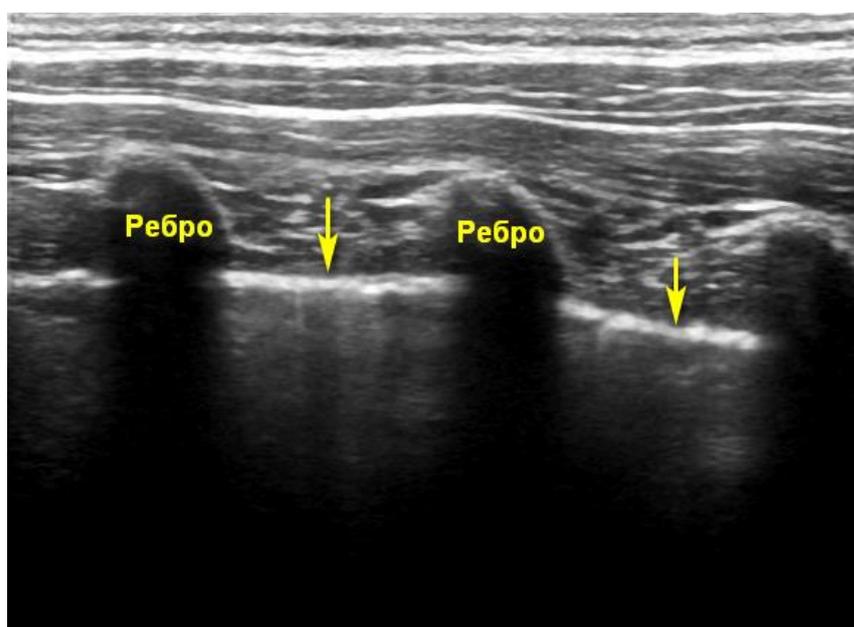


Рисунок 21 – Изображение плевральной линии в здоровом легком (Из личного архива авторов)

Помимо визуализации определенных, реально существующих структур легочной ткани при проведении УЗИ возможна регистрация дополнительных УЗ-эффектов, которые представляют собой акустические артефакты.

**А-линии** представляют собой повторяющиеся горизонтальные гиперэхогенные линии, образующиеся в результате множественного отражения

плевральной линии (артефакты реверберации). Расстояние от плевральной линии до первой А-линии и между остальными А-линиями равно расстоянию от кожи до плевральной линии. А-линии это признак нормального легкого, их визуализация позволяет определить, что воздушность легкого не нарушена (Рисунок 22).

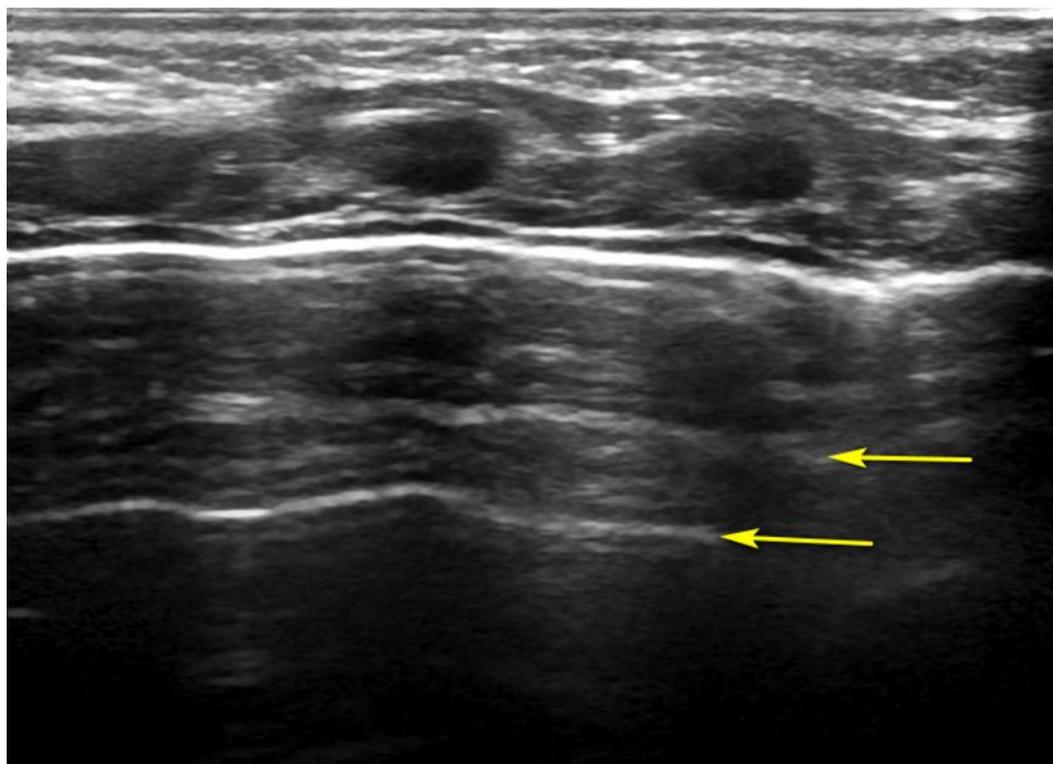


Рисунок 22 – А-линии в здоровом легком (Из личного архива авторов)

**Легочное скольжение** – это видимое движение плевральной линии, которое происходит в норме за счет изменения объема легкого при дыхании. Иногда в В-режиме не удастся четко визуализировать движение плевры и понять есть ли скольжение плевры. В таком случае при применении М-режима неподвижные структуры (мягкие ткани) визуализируются в виде параллельных линий, а подвижная плевральная линия в виде множественных точек или ряби, такая картина получила название «песчаного берега» Seashore Sign. Данный признак указывает на нормальное «скольжение легкого» и исключает пневмоторакс (Рисунок 23).

Признак штрихкода Barcode Sign (просматривается в М-режиме) указывает на отсутствие «скольжения» легкого и означает наличие пневмоторакса (Рисунок 24).

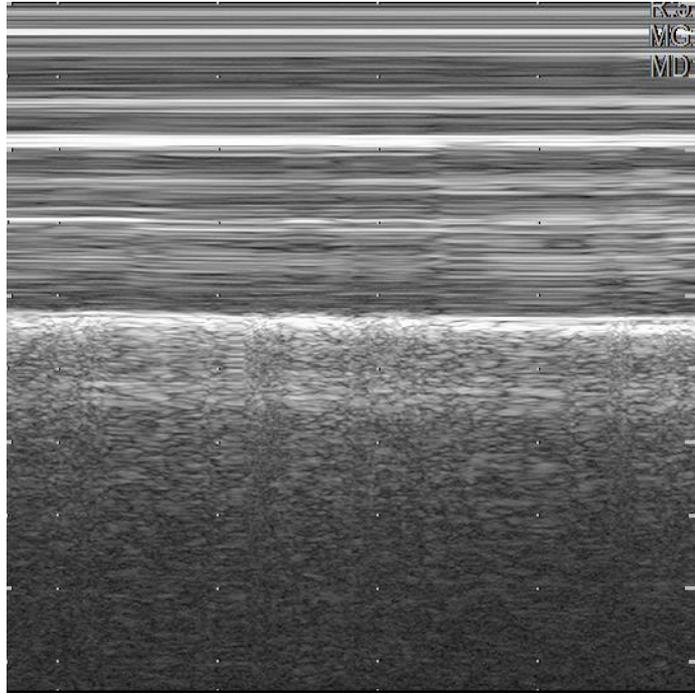


Рисунок 23 – ЭХО-картина «песчаного берега» (Из личного архива авторов)

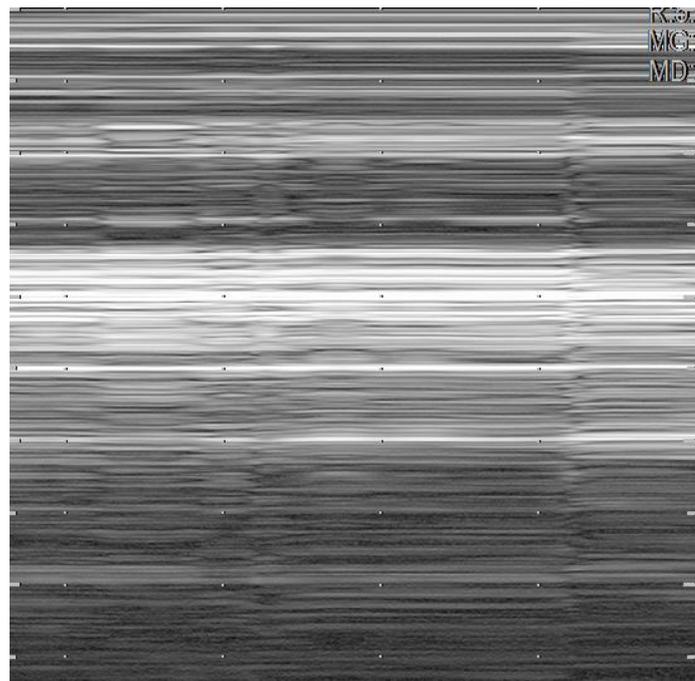


Рисунок 24 – Признак «штрихкода» (Из личного архива авторов)

**Патологические изменения легких (у детей с подтвержденной внебольничной пневмонией по данным лучевой диагностики):**

**В-линии**

При нарушении воздушности легочной ткани, появлении внесосудистой жидкости, фиброзе, воспалении происходит утолщение межальвеолярных перегородок и интерстиция, что позволяет ультразвуковой волне проникать в легочную ткань с формированием особых сигналов – В-линий (Рисунок 25). В – линии это гиперэхогенные вертикальные линии, которые всегда отходят от плевральной линии. Одни исследователи считают, что появление В-линий - это всегда патология, другие - что в одном межреберном промежутке допустимо наличие двух В-линий. Из нашего опыта, при сопоставлении с картиной КТ легких, единичные широкие В-линии соответствовали областям матового стекла или фиброзным изменениям на КТ. Единичные, невыраженные В-линии не соответствовали каким-либо изменениям на КТ и при осмотре в динамике уже не определялись. В-линии очень важны так как являются признаком интерстициальных изменений (минимальных, умеренных, выраженных). Необходимо отметить характеристику В-линий: В-линии двигаются вместе с плевральной линией, достигают нижней границы экрана без снижения своей интенсивности, стирают горизонтальные А-линии. Данные характеристики помогут дифференцировать их от других вертикальных линий (I-линии, E-линии, Z-линии), которые не имеют диагностического значения при заболеваниях легких.

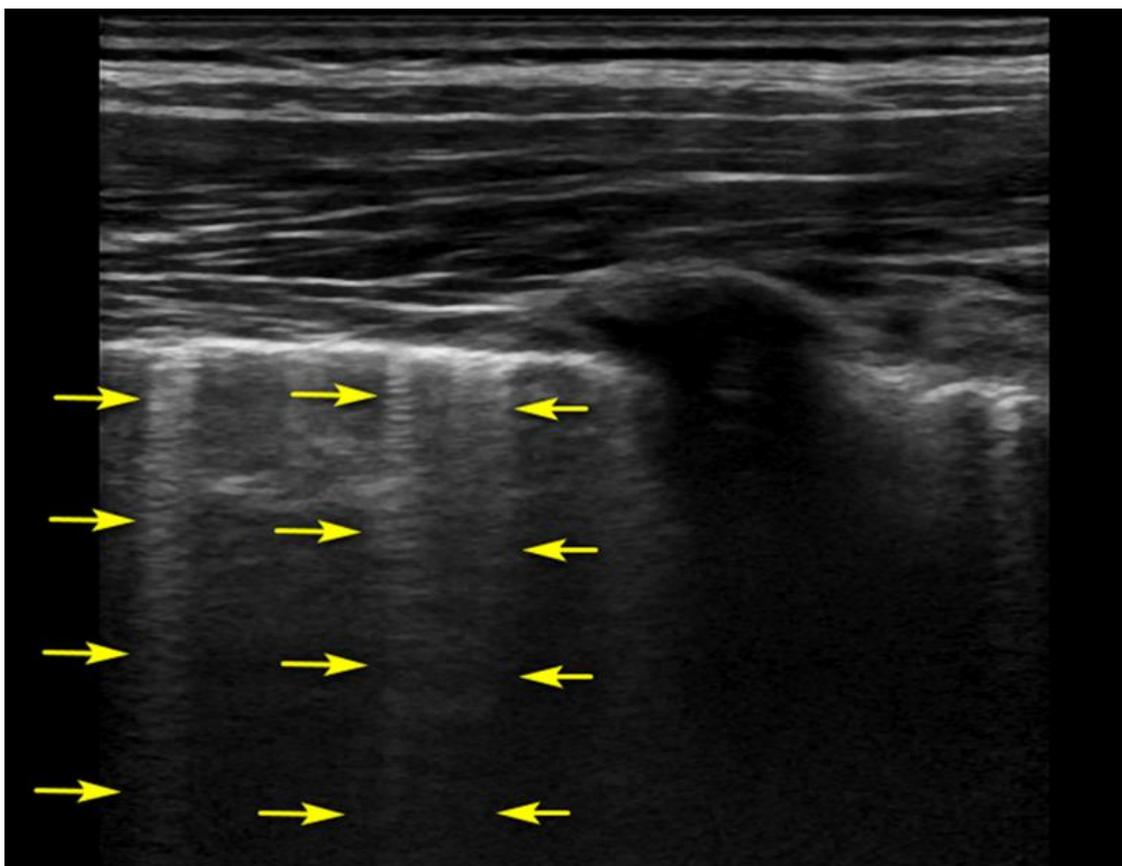


Рисунок 25 – В-линии у ребенка с внебольничной пневмонией (Из личного архива авторов)

При прогрессировании интерстициальных изменений количество В-линий увеличивается, они сливаются друг с другом вплоть до появления единого эхопозитивного изображения. Данное явление получило название «белое легкое» (white lung) (при продольном сканировании перпендикулярно ребрам – признак водопада (waterfall sign)) и является отражением альвеолярно-интерстициального синдрома (Рисунок 26, Рисунок 27).

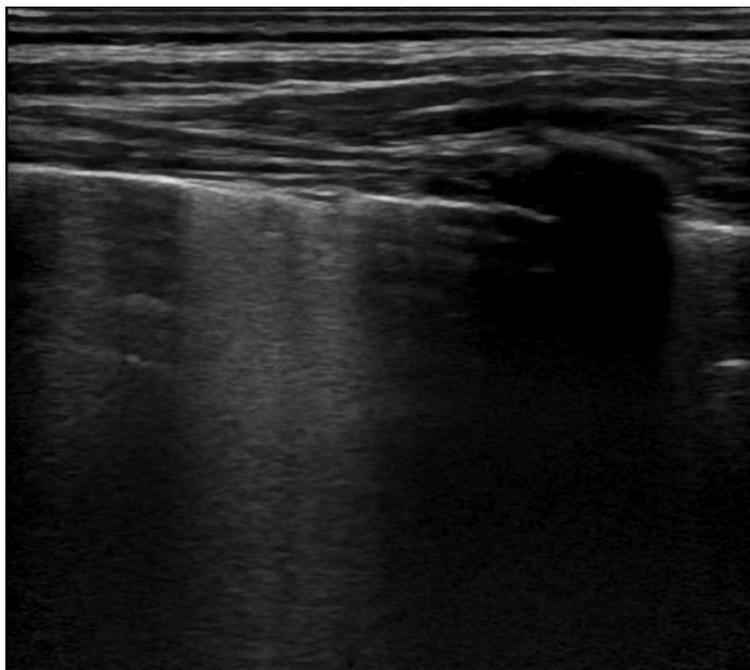


Рисунок 26 – Слияние В-линий по типу «белого легкого» (Из личного архива авторов)

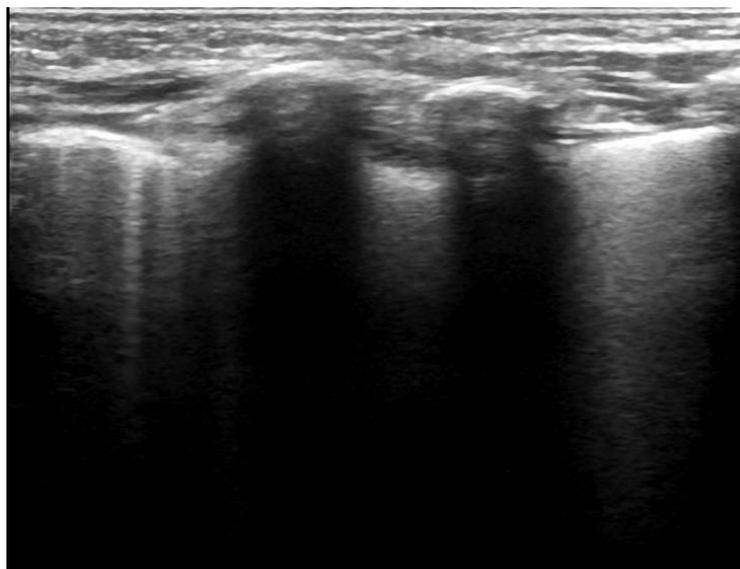


Рисунок 27 – Множественные В-линии и слияние В-линий по типу «белого легкого» (Из личного архива авторов)

Множественные или сливные В-линии являются следствием инфекционно-воспалительного процесса, поражающего интерстиций и соответствуют феномену "матового стекла" на КТ.

## Консолидация

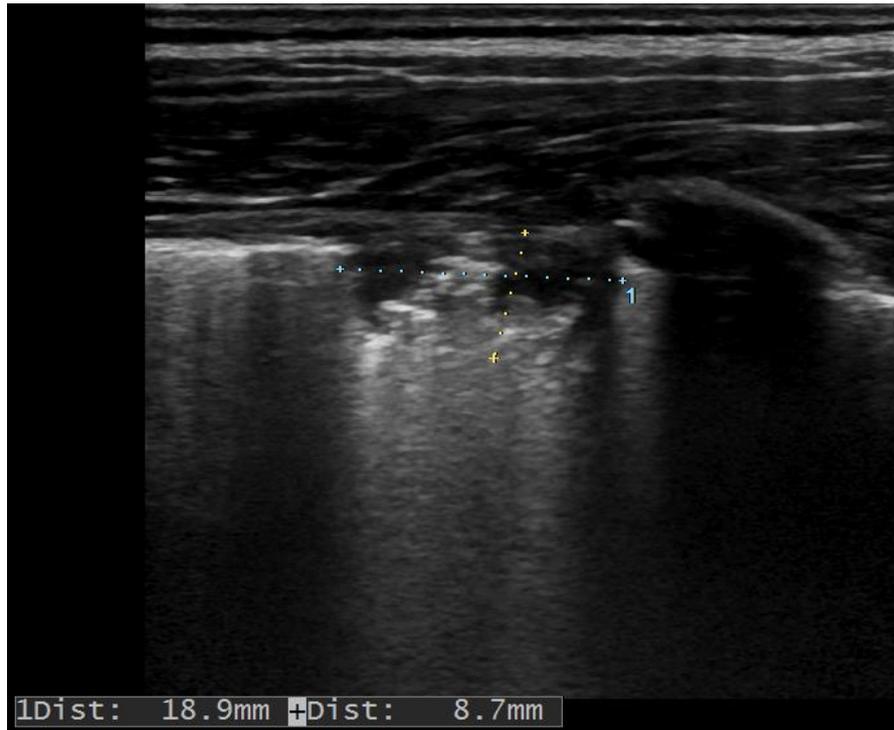


Рисунок 28 (из личного архива авторов) – Участок консолидации у ребенка с внебольничной пневмонией, размером 18.9x8.7мм

При полном замещении воздуха внутри альвеол какой-либо жидкостью, клетками или другим материалом при УЗИ выявляются зоны консолидации легочной ткани (Рисунок 28). Однако при УЗИ нельзя обнаружить участки консолидации, которые не достигают плевры, поскольку прослойка неизменной, воздушной легочной ткани, как было сказано выше, отражает УЗ-волны. Участок консолидации напоминает ткань печени (признак гепатизации ткани легкого). Размеры и характеристики консолидаций совпадали с данными КТ.

Основные характеристики консолидаций:

1. Размер (кортикальные, сегментарные, долевые);
2. Визуализация бронхиального дерева в зоне консолидации (множественные линейные гиперэхогенные прерывистые сигналы, представленные остаточным воздухом внутри бронхиол - аэробронхограмма (динамическая и статическая, жидкостная);
3. Васкуляризация консолидаций.

Важный признак консолидации — это признак неровной, рваной линии на нижней границе зоны консолидации. Она имеет гиперэхогенный вид, так как обозначает зону консолидации на границе со здоровой тканью. Форма и размер участка консолидации могут быть различными, что имеет дифференциально-диагностическое значение. Так, при воспалительном характере форма консолидации неправильная в отличие от инфаркта легкого, карциномы, метастазов. Над участком консолидации плевральная линия может визуализироваться недостаточно отчетливо, фрагментарно, в виде гипоэхогенной линии. Внутриведочные границы между участком воспаления и воздушной неизменной легочной тканью неровные, нерегулярные, ступенчатые, несколько размытые.

Наряду с простотой выполнения, интерпретации результатов, отсутствием лучевой нагрузки метод ультразвукового исследования легких имеет недостатки. Одним из них является невозможность обнаружения поражений, которые находятся глубоко в легких. Кроме этого, ультразвуковое исследование легких менее информативно у людей с выраженной подкожно-жировой клетчаткой, а также ультразвуковое исследование предоставляет недостаточно данных для определения нозологической формы.

Следует отметить, поскольку выявляемые УЗ-признаки и артефакты не являются высокоспецифичными, то они должны быть оценены всесторонне и в комплексе, а также в контексте с клиническими, физикальными, лабораторными и инструментальными методами исследования.

Важно подчеркнуть, что УЗИ легких не заменяет и не может противопоставляться КТ легких, но является перспективным дополнительным методом диагностики патологических изменений легких, а также применяется в случаях необходимости многократного повторения исследования при динамическом наблюдении [107]. Особенности визуализации патологических признаков на КТ ОГК и УЗИ легких у детей с внебольничной пневмонией представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Особенности визуализации патологических признаков на КТ ОГК И УЗИ легких у детей с внебольничной пневмонией

| № п/п | Компьютерная томография   | Ультразвуковое исследование  |
|-------|---|--|
| 1.    | Утолщенная плевра   | Утолщенная, гиперэхогенная плевральная линия   |
| 2.    | «Матовое стекло»  | множественные широкие В-линии  |
| 3.    | Инфильтрация легкого  | множественные сливные В-линии  |
| 4.    | Субплевральное уплотнение легкого   | участок субплевральной консолидации  |
| 5.    | Транслобарное уплотнение  | субплевральная консолидация, визуализируемая в нескольких близлежащих долях легкого  |
| 6.    | Плевральный выпот   | Анэхогенное содержимое в плевральных синусах   |
| 7.    | Затронута более двух долей легкого  | Субплевральные консолидации в нескольких долях   |
| 8.    | На начальной стадии заболевания изображения на КТ легких нетипичные, по мере прогрессирования заболевания появляется картина диффузно рассеянных очагов в легких, в дальнейшем консолидация, инфильтрация легкого | Наличие единичных узких или широких В-линий – основной признак на ранней стадии и при легкой инфекции, а также в период выздоровления; основной особенностью на прогрессивной стадии и у тяжелобольных является визуализация множественных сливных В-линий; утолщенная плевральная линия, участки субплевральной консолидации. |

Всего УЗИ легких было сделано 104 пациентам (74,3 %), повторное УЗИ было сделано 44 пациентам (42 % от числа пациентов с первым УЗИ). Результаты представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Результаты ультразвукового исследования у пациентов ВП

| № п/п | Признак                                | Уровни                                 | Число валидных пациентов с 95%-ным ДИ |                            | Р-значение точного критерия Хи-квадрат сравнения с равномерным распределением |
|-------|--|--|---------------------------------------|----------------------------|---|
|       |  |  | Человек                               | В % к численности валидных |   |
| 1.    | Ультразвуковое исследование 1          | Нет                                    | 27 36 47                              | 19,0 25,7 33,4             | 7,6×10 <sup>-09</sup>   |
|       |  | Есть                                   | 93 104 113                            | 66,6 74,3 81,0             |   |
| 2.    | В-линии                                | Нет                                    | 0 1 5                                 | 0,1 1,0 4,4                | 1,0×10 <sup>-29</sup>   |
|       |  | Есть                                   | 99 103 104                            | 95,6 99,0 99,9             |   |
|       |  | Всего                                  | 104                                   | 100                        |   |
| 3.    | Участок В-линий                        | Правое легкое                          | 4 8 15                                | 3,7 7,8 14,1               | 3,0×10 <sup>-42</sup>   |
|       |  | Левое легкое                           | 1 3 8                                 | 0,8 2,9 7,6                |   |
|       |  | Оба легких                             | 84 91 96                              | 81,1 88,3 93,5             |   |
|       |  | Все перекрыто консолидациями           | 0 1 5                                 | 0,1 1,0 4,4                |   |
|       |  | Всего                                  | 103                                   | 100                        |   |
| 4.    | Консолидация в верхней доле справа     | Нет                                    | 70 79 87                              | 67,1 76,0 83,4             | 1,1×10 <sup>-07</sup>   |
|       |  | Есть                                   | 17 25 34                              | 16,6 24,0 32,9             |   |
|       |  | Всего                                  | 104                                   | 100                        |   |
| 5.    | Вид консолидации в верхней доле справа | Консолидация                           | 12 17 21                              | 48,5 68,0 83,6             | 3,3×10 <sup>-04</sup>   |
|       |  | Консолидация с воздушной бронхограммой | 3 7 12                                | 14 28 47                   |   |
|       |  | Белое легкое                           | 0 1 4                                 | 0 4 17                     |   |
|       |  | Всего                                  | 25                                    | 100                        |   |
| 6.    | Консолидация в средней доле справа     | Нет                                    | 62 72 81                              | 59,9 69,2 77,5             | 1,1×10 <sup>-04</sup>   |
|       |  | Есть                                   | 23 32 42                              | 22,5 30,8 40,1             |   |
|       |  | Всего                                  | 104                                   | 100                        |   |
| 7.    | Вид консолидации в средней доле справа | Консолидация                           | 7 12 18                               | 22 38 55                   | 0,215   |
|       |  | Консолидация с воздушной бронхограммой | 14 20 25                              | 45 62 78                   |   |
|       |  | Белое легкое                           | 0 0 3                                 | 0 0 9                      |   |
|       |  | Всего                                  | 32                                    | 100                        |   |

## Продолжение Таблицы 23

|     |                                       |  |            |                |                       |
|-----|---------------------------------------|--|------------|----------------|-----------------------|
| 8.  | Консолидация в нижней доле справа     | Нет                                    | 34 43 53   | 32,6 41,7 51,4 | 0,114                 |
|     |                                       | Есть                                   | 50 60 69   | 48,6 58,3 67,4 |                       |
|     |                                       | Всего                                  | 103        | 100            |                       |
| 9.  | Вид консолидации в нижней доле справа | Консолидация                           | 33 40 47   | 54 67 78       | 5,0×10 <sup>-09</sup> |
|     |                                       | Консолидация с воздушной бронхограммой | 13 19 26   | 21 32 44       |                       |
|     |                                       | Белое легкое                           | 0 1 5      | 02 2 8         |                       |
|     |                                       | Всего                                  | 60         | 100            |                       |
| 10. | Консолидация в верхней доле слева     | Нет                                    | 81 89 95   | 77,9 85,6 91,3 | 5,6×10 <sup>-14</sup> |
|     |                                       | Есть                                   | 9 15 23    | 8,7 14,4 22,1  |                       |
|     |                                       | Всего                                  | 104        | 100            |                       |
| 11. | Вид консолидации в верхней доле слева | Консолидация                           | 5 9 12     | 35,3 60,0 81,2 | 0,607                 |
|     |                                       | Консолидация с воздушной бронхограммой | 3 6 10     | 18,8 40,0 64,7 |                       |
|     |                                       | Белое легкое                           | 0          | 0,0 0,0 0,0    |                       |
|     |                                       | Всего                                  | 15         | 100            |                       |
| 12. | Консолидация в нижней доле слева      | Нет                                    | 58 68 77   | 55,9 65,4 74,0 | 0,002                 |
|     |                                       | Есть                                   | 27 36 46   | 26,0 34,6 44,1 |                       |
|     |                                       | Всего                                  | 104        | 0,0 100,0 0,0  |                       |
| 13. | Вид консолидации в нижней доле слева  | Консолидация                           | 15 21 26   | 42 58 73       | 0,405                 |
|     |                                       | Консолидация с воздушной бронхограммой | 10 15 21   | 27 42 58       |                       |
|     |                                       | Белое легкое                           | 0 0 3      | 0 0 8          |                       |
|     |                                       | Всего                                  | 36         | 100            |                       |
| 14. | Абсцесс справа                        | Нет                                    | 96 101 103 | 92,5 97,1 99,2 | 1,8×10 <sup>-26</sup> |
|     |                                       | Есть                                   | 1 3 8      | 0,8 2,9 7,5    |                       |
|     |                                       | Всего                                  | 104        | 100            |                       |
| 15. | Деструкция справа                     | Нет                                    | 93 99 102  | 89,8 95,2 98,1 | 9,5×10 <sup>-24</sup> |
|     |                                       | Есть                                   | 2 5 11     | 1,9 4,8 10,2   |                       |
|     |                                       | Всего                                  | 104        | 100            |                       |
| 16. | Абсцесс слева                         | Нет                                    | 99 103 104 | 95,6 99,0 99,9 | 1,0×10 <sup>-29</sup> |
|     |                                       | Есть                                   | 0 1 5      | 0,1 1,0 4,4    |                       |
|     |                                       | Всего                                  | 104        | 100            |                       |

Продолжение Таблицы 23

|     |  |               |           |                |                       |
|-----|--|---------------|-----------|----------------|-----------------------|
| 17. | Плеврит справа   | Нет           | 81 89 95  | 77,9 85,6 91,3 | $5,6 \times 10^{-14}$ |
|     |  | Есть          | 9 15 23   | 8,7 14,4 22,1  |                       |
|     |  | Всего         | 104       | 100            |                       |
| 18. | Плеврит слева  | Нет           | 81 89 95  | 77,9 85,6 91,3 | $5,6 \times 10^{-14}$ |
|     |  | Есть          | 9 15 23   | 8,7 14,4 22,1  |                       |
|     |  | Всего         | 104       | 100            |                       |
| 19. | Ультразвуковое исследование 2                            | Нет           | 85 96 106 | 60,6 68,6 75,8 | $1,3 \times 10^{-05}$ |
|     |  | Есть          | 34 44 55  | 24,2 31,4 39,4 |                       |
| 20. | В-линии динамика на УЗИ 2                                | Отрицательная | 0 0 3     | 0 0 7          | $3,9 \times 10^{-04}$ |
|     |  | Без динамики  | 28 34 39  | 63 77 88       |                       |
|     |  | Положительная | 5 10 16   | 12 23 37       |                       |
|     |  | Всего         | 44        | 100            |                       |
| 21. | Консолидация динамика на УЗИ 2                           | Отрицательная | 0 0 3     | 0 0 7          | $1,1 \times 10^{-10}$ |
|     |  | Без динамики  | 0 2 6     | 1 4 14         |                       |
|     |  | Положительная | 38 42 44  | 86 96 99       |                       |
|     |  | Всего         | 44        | 100            |                       |
| 22. | Плеврит динамика на УЗИ 2                                | Отрицательная | 0 0 3     | 0 0 7          | $1,1 \times 10^{-4}$  |
|     |  | Без динамики  | 29 35 39  | 66 80 89       |                       |
|     |  | Положительная | 5 9 15    | 11 20 34       |                       |
|     |  | Всего         | 44        | 100            |                       |
| 23. | Количество ультразвуковых исследований у одного пациента | 0             | 27 36 47  | 19,0 25,7 33,4 | 0,041                 |
|     |  | 1             | 49 60 72  | 34,9 42,9 51,1 |                       |
|     |  | 2             | 34 44 55  | 24,2 31,4 39,4 |                       |

Чаще всего на УЗИ встречались В-линии (они наблюдались у всех пациентов, кроме одного – консолидации перекрывали В-линии в связи с большой площадью поражения ими легочной ткани). Консолидации чаще встречались в нижней доле, как справа, так и слева. Остальные патологии встречались с одинаковой частотой (Таблица 23, Рисунок 29).

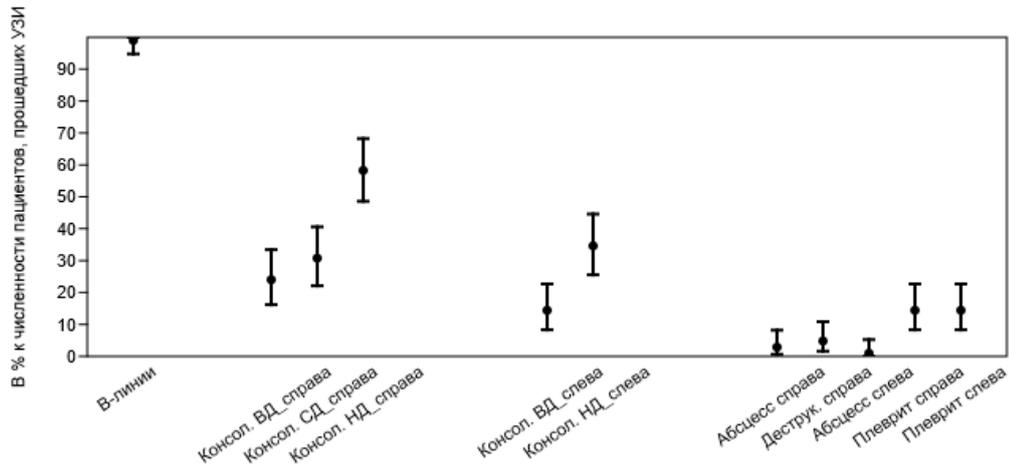


Рисунок 29 – Относительная частота встречаемости различных патологий на первом ультразвуковом исследовании с 95%-ыми ДИ для долей

Распределение пациентов по наличию консолидации в нижней доле справа не отличается от равномерного, т.е. можно считать, что пациенты с наличием/отсутствием консолидации в этой доле встречались одинаково часто.

Не отличается от равномерного распределение пациентов по виду консолидации в средней доле справа, нижней и верхней долях слева. Таким образом, нет оснований считать, что какой-то вид консолидации встречался чаще/реже.

По остальным признакам распределение пациентов статистически значимо отличается от равномерного (уровни признака, встречающиеся наиболее часто, выделены в таблице цветом). Можно утверждать, что В-линии чаще всего встречались в обоих легких. Пациенты без консолидации в верхней и средней доле справа встречались чаще, чем с наличием консолидации. Аналогично слева – чаще встречаются пациенты без консолидации. Отсутствие плеврита, абсцесса деструкции, как справа, так и слева встречалось чаще, чем наличие этих патологий.

Плеврит был найден у 28-ми пациентов (26,9% от пациентов с УЗИ), у двоих из них, как справа, так и слева. В таблице ниже приведены описательные статистики распределения пациентов по размеру плеврита. 95% доверительные интервалы вычислены методом бутстрап.

Таблица 24 – Описательные статистики размера плеврита по результатам УЗИ

| п/п | Показатель                  | Количество результатов УЗИ | Размах варьирования |     | Среднее, М с 95%-ным ДИ | Стандартное отклонение, SD | Медиана, Me с 95%-ным ДИ | Коэффициент вариации, CV, % |
|-----|-----------------------------|----------------------------|---------------------|-----|-------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|     |                             |                            | Min                 | Max |                         |                            |                          |                             |
| 1.  | Плеврит слева, мм           | 15                         | 3                   | 32  | 7 10 14                 | 7                          | 8 10 15                  | 70,0                        |
| 2.  | Плеврит справа, мм          | 15                         | 3                   | 65  | 7 13 21                 | 15                         | 9 10 15                  | 119,4                       |
| 3.  | Плеврит (на обеих сторонах) | 30                         | 3                   | 65  | 8 12 16                 | 12                         | 10 10 15                 | 101,7                       |

Было обнаружено, что изменения, найденные на УЗИ-легких, отличались в зависимости от этиологии возбудителя. Так, при обследовании детей, у которых одним из возбудителей (микст-инфекция) был вирусный патоген (n=9, 8,1%), всегда встречались множественные В-линии в сочетании с консолидациями, или без них (только В-линии), что говорило о выраженности интерстициальных изменений и чаще всего коррелировало с участками «матового стекла» на КТ ОГК (Рисунок 30). У детей с бактериальным патогеном и несколькими бактериальными патогенами В-линии были менее выражены, узкие, а участки консолидации, наоборот, большими по размеру. При этом различий на УЗИ у детей с бактериальными агентами в зависимости от штамма бактерии обнаружено не было, даже при обнаружении атипичных бактерий изменения носили схожий характер и чаще всего были представлены участками консолидаций.

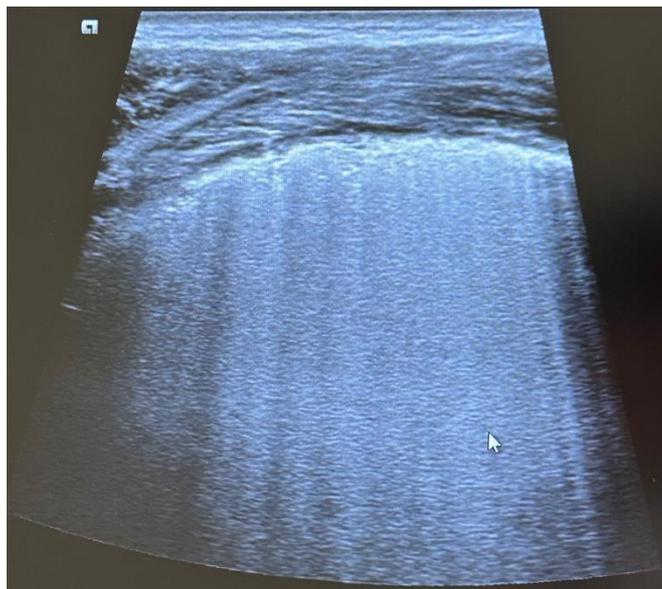


Рисунок 30 – Из личного архива автора. Множественные В-линии, указывающий на выраженный интерстициальный синдром. Ребенок с микст-инфекцией: сочетание риновируса и пневмококка

### **3.7. Сравнение результатов диагностических тестов: анализ согласованности результатов компьютерной томографии и рентгенографии органов грудной клетки с результатами УЗИ легких**

#### **Анализ согласованности результатов КТ ОГК и УЗИ легких**

Оценивалась согласованность выявления патологий: инфильтрация/консолидация в нижней, средней и верхней долях на каждой стороне; деструкция на каждой стороне.

Поскольку ни для УЗИ, ни для КТ частота выявления инфильтрации/консолидации не зависели от местоположения (доли легких) ни справа, ни слева (значения всех соответствующих точных критериев Фишера превышают 0,05), результаты для всех долей на каждой стороне рассматривались вместе. Аналогично частота выявления деструкции, а также плеврита на КТ и УЗИ не зависит от стороны, поэтому результаты для обеих сторон рассматриваются вместе.

Ниже приведены таблицы сопряженности результатов тестов компьютерной томографии и УЗИ.

Таблица 25 – Результаты анализа согласованности выявления инфильтрации/ консолидации справа на УЗИ и КТ

|                  | Не найдено на УЗИ | Найдено на УЗИ | Всего | Каппа Коэна       |                     | Альфа Криппендорфа |                     | Совпадения, % с 95% ДИ |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------------|---------------------|--------------------|---------------------|------------------------|
|                  |                   |                |       | Значение с 95% ДИ | P-Value             | Значение с 95% ДИ  | P-Value             |                        |
| Не найдено на КТ | 35                | 9              | 44    | 0,25 0,42 0,60    | $3,4 \cdot 10^{-6}$ | 0,24 0,42 0,60     | $7,4 \cdot 10^{-6}$ | 62 71 80               |
| Найдено на КТ    | 20                | 35             | 55    |                   |                     |                    |                     |                        |
| Total            | 55                | 44             | 99    |                   |                     |                    |                     |                        |

Результаты таблицы 25 показывают, что согласованность результатов УЗИ и КТ при выявлении инфильтрации/консолидации справа статистически значимая.

Таблица 26 – Результаты анализа согласованности выявления инфильтрации/ консолидации слева на УЗИ и КТ

|                  | Не найдено на УЗИ | Найдено на УЗИ | Всего | Каппа Коэна       |                      | Альфа Криппендорфа |                      | Совпадения, % с 95% ДИ |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|------------------------|
|                  |                   |                |       | Значение с 95% ДИ | P-Value              | Значение с 95% ДИ  | P-Value              |                        |
| Не найдено на КТ | 42                | 3              | 44    | 0,63 0,79 0,95    | $1,3 \cdot 10^{-14}$ | 0,63 0,79 0,95     | $1,2 \cdot 10^{-14}$ | 84 91 98               |
| Найдено на КТ    | 3                 | 18             | 55    |                   |                      |                    |                      |                        |
| Total            | 45                | 21             | 66    |                   |                      |                    |                      |                        |

Результат Таблицы 26 демонстрируют существенную (good) статистически значимую согласованность результатов УЗИ и КТ при выявлении инфильтрации/консолидации слева.

Таблица 27 – Результаты анализа согласованности выявления деструкции на УЗИ и КТ

|                  | Не найдено на УЗИ | Найдено на УЗИ | Всего | Каппа Коэна       |         | Альфа Криппендорфа |         | Совпадения, % с 95% ДИ |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------------|---------|--------------------|---------|------------------------|
|                  |                   |                |       | Значение с 95% ДИ | P-Value | Значение с 95% ДИ  | P-Value |                        |
| Не найдено на КТ | 55                | 2              | 57    | 0,26 0,57 0,88    | 0,0002  | 0,26 0,58 0,89     | 0,0002  | 84 91 98               |
| Найдено на КТ    | 4                 | 5              | 9     |                   |         |                    |         |                        |
| Total            | 59                | 7              | 66    |                   |         |                    |         |                        |

Результаты Таблицы 27 показывают, что согласованность результатов УЗИ и КТ при выявлении деструкции статистически значимая.

Таблица 28 – Результаты анализа согласованности результатов УЗИ и КТ в целом по всем патологиям

|                  | Не найдено на УЗИ | Найдено на УЗИ | Всего | Каппа Коэна       |         | Альфа Криппендорфа |         | Совпадения, % с 95% ДИ |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------------|---------|--------------------|---------|------------------------|
|                  |                   |                |       | Значение с 95% ДИ | P-Value | Значение с 95% ДИ  | P-Value |                        |
| Не найдено на КТ | 186               | 23             | 63    | 0,48 0,58 0,68    | 0,000   | 0,48 0,58 0,68     | 0,114   | 78 83 87               |
| Найдено на КТ    | 28                | 60             | 3     |                   |         |                    |         |                        |
| Total            | 214               | 83             | 297   |                   |         |                    |         |                        |

По данным в Таблице 28 можно сделать вывод, что в целом по всем патологиям согласованность результатов УЗИ и КТ статистически значимая (совпадения не случайные), но умеренная (moderate). Графики согласованности приведены на Рисунках 31 и 32.

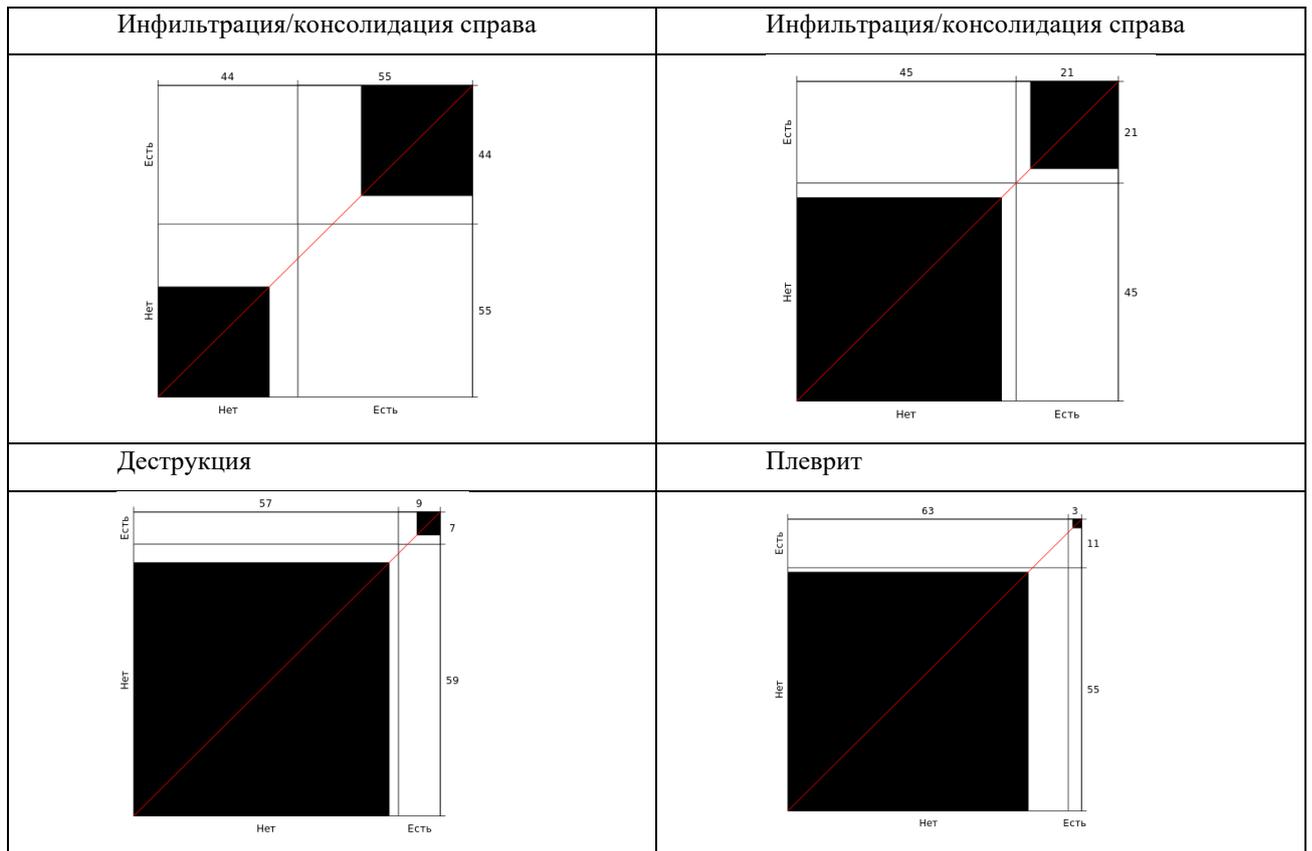


Рисунок 31 – Графики согласованности результатов КТ и УЗИ по отдельным патологиям

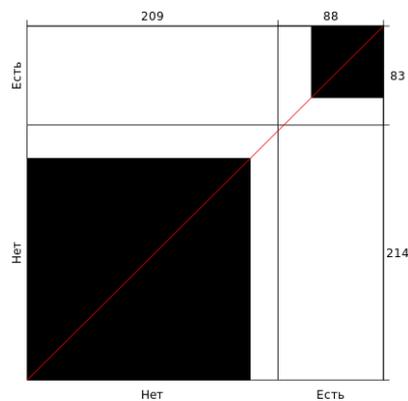


Рисунок 32 – График согласованности результатов КТ и УЗИ

### Анализ согласованности результатов рентгенографии ОГК и УЗИ легких

Исследование согласованности результатов проводилось по долям легких справа и слева, для большей наглядности и определения согласованности. Результаты по всем долям обоих легких представлены в таблицах ниже.

Соответственно, данные в таблицах представлены не по количеству пациентам, которым проводилось данное исследования, а по количеству выявленных патологий (инфильтративных изменений, консолидаций, плевритов и тд).

Таблица 29 – Результаты анализа согласованности результатов Rg и УЗИ при выявлении инфильтрации/консолидации в нижней доле справа

|                  | Не найдено на УЗИ | Найдено на УЗИ | Всего | Каппа Коэна       |                       | Альфа Криппендорфа |                       | Совпадения, % с 95% ДИ |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
|                  |                   |                |       | Значение с 95% ДИ | P-Value               | Значение с 95% ДИ  | P-Value               |                        |
| Не найдено на Rg | 20                | 12             | 32    | 0,48 0,64 0,82    | 2,6·10 <sup>-11</sup> | 0,48 0,64 0,82     | 2,4·10 <sup>-10</sup> | 76 84 92               |
| Найдено на Rg    | 1                 | 50             | 51    |                   |                       |                    |                       |                        |
| Total            | 21                | 62             | 83    |                   |                       |                    |                       |                        |

Таблица 30 – Результаты анализа согласованности результатов Rg и УЗИ при выявлении инфильтрации/консолидации в средней доле справа

|                  | Не найдено на УЗИ | Найдено на УЗИ | Всего | Каппа Коэна       |                      | Альфа Криппендорфа |                      | Совпадения, % с 95% ДИ |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|------------------------|
|                  |                   |                |       | Значение с 95% ДИ | P-Value              | Значение с 95% ДИ  | P-Value              |                        |
| Не найдено на Rg | 52                | 15             | 67    | 0,39 0,57 0,75    | 6,2·10 <sup>-9</sup> | 0,36 0,56 0,76     | 2,2·10 <sup>-7</sup> | 74 82 90               |
| Найдено на Rg    | 0                 | 16             | 16    |                   |                      |                    |                      |                        |
| Total            | 52                | 31             | 83    |                   |                      |                    |                      |                        |

Таблица 31 – Результаты анализа согласованности результатов Rg и УЗИ при выявлении инфильтрации/консолидации в верхней доле справа

|                  | Не найдено на УЗИ | Найдено на УЗИ | Всего | Каппа Коэна       |                      | Альфа Криппендорфа |                      | Совпадения, % с 95% ДИ |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|------------------------|
|                  |                   |                |       | Значение с 95% ДИ | P-Value              | Значение с 95% ДИ  | P-Value              |                        |
| Не найдено на Rg | 56                | 11             | 67    | 0,44 0,62 0,81    | 1,8·10 <sup>-9</sup> | 0,42 0,62 0,82     | 1,1·10 <sup>-8</sup> | 78 86 93               |
| Найдено на Rg    | 1                 | 15             | 16    |                   |                      |                    |                      |                        |
| Total            | 57                | 26             | 83    |                   |                      |                    |                      |                        |

Таблица 32 – Результаты анализа согласованности результатов Rg и УЗИ при выявлении инфильтрации/консолидации в верхней доле слева

|                  | Не найдено на УЗИ | Найдено на УЗИ | Всего | Каппа Коэна       |         | Альфа Криппендорфа |         | Совпадения, % с 95% ДИ |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------------|---------|--------------------|---------|------------------------|
|                  |                   |                |       | Значение с 95% ДИ | P-Value | Значение с 95% ДИ  | P-Value |                        |
| Не найдено на Rg | 71                | 6              | 77    | 0,13 0,45 0,77    | 0,003   | 0,12 0,45 0,78     | 0,004   | 84 90 97               |
| Найдено на Rg    | 2                 | 4              | 6     |                   |         |                    |         |                        |
| Total            | 73                | 10             | 83    |                   |         |                    |         |                        |

Таблица 33 – Результаты анализа согласованности результатов Rg и УЗИ при выявлении инфильтрации/консолидации в нижней доле слева

|                  | Не найдено на УЗИ | Найдено на УЗИ | Всего | Каппа Коэна       |                      | Альфа Криппендорфа |                      | Совпадения, % с 95% ДИ |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|------------------------|
|                  |                   |                |       | Значение с 95% ДИ | P-Value              | Значение с 95% ДИ  | P-Value              |                        |
| Не найдено на Rg | 45                | 8              | 53    | 0,29 0,49 0,69    | 2,2·10 <sup>-6</sup> | 0,30 0,50 0,70     | 2,1·10 <sup>-6</sup> | 68 77 86               |
| Найдено на Rg    | 11                | 19             | 30    |                   |                      |                    |                      |                        |
| Total            | 56                | 27             | 83    |                   |                      |                    |                      |                        |

Таблица 34 – Результаты анализа согласованности результатов Rg и УЗИ при выявлении инфильтрации/консолидации в целом

|                  | Не найдено на УЗИ | Найдено на УЗИ | Всего | Каппа Коэна       |         | Альфа Криппендорфа |         | Совпадения, % с 95% ДИ |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------------|---------|--------------------|---------|------------------------|
|                  |                   |                |       | Значение с 95% ДИ | P-Value | Значение с 95% ДИ  | P-Value |                        |
| Не найдено на Rg | 244               | 52             | 296   | 0,56 0,64 0,72    | 0,000   | 0,56 0,64 0,72     | 0,000   | 80 84 87               |
| Найдено на Rg    | 15                | 104            | 119   |                   |         |                    |         |                        |
| Total            | 259               | 156            | 415   |                   |         |                    |         |                        |

Поскольку частота выявляемости плеврита ни на Rg, ни на УЗИ не зависит от стороны (как для Rg, так и для УЗИ P-значение точного критерия Фишера равно 1,0), анализ согласованности результатов Rg и УЗИ для плеврита выполняется для обеих сторон вместе.

Таблица 35 – Результаты анализа согласованности результатов Rg и УЗИ при выявлении плеврита

|                  | Не найдено на УЗИ | Найдено на УЗИ | Всего | Каппа Коэна       |         | Альфа Криппендорфа |         | Совпадения, % с 95% ДИ |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------------|---------|--------------------|---------|------------------------|
|                  |                   |                |       | Значение с 95% ДИ | P-Value | Значение с 95% ДИ  | P-Value |                        |
| Не найдено на Rg | 138               | 24             | 162   | 0,06 0,09 0,25    | 0,114   | 0,13 0,05 0,23     | 0,290   | 79 84 89               |
| Найдено на Rg    | 2                 | 2              | 4     |                   |         |                    |         |                        |
| Total            | 140               | 26             | 166   |                   |         |                    |         |                        |

Таблица 36 – Результаты анализа согласованности результатов Rg и УЗИ при выявлении всех патологий в целом

|                  | Не найдено на УЗИ | Найдено на УЗИ | Всего | Каппа Коэна       |         | Альфа Криппендорфа |         | Совпадения, % с 95% ДИ |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------------|---------|--------------------|---------|------------------------|
|                  |                   |                |       | Значение с 95% ДИ | P-Value | Значение с 95% ДИ  | P-Value |                        |
| Не найдено на Rg | 382               | 76             | 458   | 0,52 0,59 0,66    | 0,000   | 0,52 0,59 0,66     | 0,000   | 81 84 87               |
| Найдено на Rg    | 17                | 106            | 123   |                   |         |                    |         |                        |
| Total            | 399               | 182            | 581   |                   |         |                    |         |                        |

Содержательный смысл результатов по отдельным патологиям и в целом представлен в таблице ниже.

Таблица 37 – Содержательный смысл показателей согласованности результатов Rg и УЗИ

| Патология                         | Сторона | Доля    | Согласованность                                 |
|-----------------------------------|---------|---------|---|
| Инфильтрация/консолидация         | Справа  | Нижняя  | Умеренная (moderate)                            |
|                                   |         | Средняя | Слабая (fair)                                   |
|                                   |         | Верхняя | Умеренная (moderate)                            |
|                                   | Слева   | Нижняя  | Плохая (poor)                                   |
|                                   |         | Верхняя | Слабая (fair)                                   |
| Инфильтрация/консолидация в целом | -       | -       | Умеренная (moderate)                            |
| Плеврит                           | -       | -       | Статистически незначимая (совпадения случайные) |
| По всем патологиям в целом        | -       | -       | Умеренная (moderate)                            |

Следует отметить, что статистически незначимая согласованность может быть связаны с недостаточной численностью пациентов с патологией.

### **Анализ специфичности и чувствительности метода УЗИ легких**

Для проведения анализа специфичности и чувствительности ультразвукового исследования легких за «золотой» метод диагностики принималось КТ ОГК, поэтому сравнение данных ультразвуковой диагностики проводилось с данным компьютерной томографии. В данном анализе референс-тест – компьютерная томография, индекс-тест – УЗИ. Таблицы сопряженности результатов КТ и УЗИ приведены в таблицах ниже.

Таблица 38 – Таблица сопряженности результатов референс-теста (КТ) и индекс-теста (УЗИ) по участкам деструкции

|       |         | КТ         |     |       |
|-------|---------|------------|-----|-------|
|       |         | Деструкция |     | Всего |
|       |         | Есть       | Нет |       |
| УЗИ   | Позитив | 5          | 2   | 7     |
|       | Негатив | 4          | 55  | 59    |
| Всего |         | 9          | 57  | 66    |

Таблица 39 – Таблица сопряженности результатов референс-теста (КТ) и индекс-теста (УЗИ) по участкам инфильтрации/консолидации

|       |         | КТ                        |     |       |
|-------|---------|---------------------------|-----|-------|
|       |         | Инфильтрация/консолидация |     | Всего |
|       |         | Есть                      | Нет |       |
| УЗИ   | Позитив | 53                        | 12  | 65    |
|       | Негатив | 23                        | 77  | 100   |
| Всего |         | 76                        | 89  | 165   |

Таблица 40 – Таблица сопряженности результатов референс-теста (КТ) и индекса-теста (УЗИ) по всем патологиям

|       |         | КТ            |     |       |
|-------|---------|---------------|-----|-------|
|       |         | Все патологии |     | Всего |
|       |         | Есть          | Нет |       |
| УЗИ   | Позитив | 60            | 23  | 83    |
|       | Негатив | 28            | 186 | 214   |
| Всего |         | 88            | 209 | 297   |

При оценке полученных результатов необходимо учитывать, что в первые дни заболевания данные лучевой диагностики «отстают» от клинической картины. Так, на КТ ОГК на 1е сутки госпитализации (2-3 сутки заболевания), зачастую выявление патологии в должном объеме было затруднено. В то же время, по данным УЗИ-диагностики легких, выявление патологических изменений (В-линии, участки консолидации) было возможным раньше, чем на КТ и выявлялись уже на 1е сутки госпитализации в полном объеме. Наши данные подтверждались, как на практике, так и по данным научных публикаций. Таким образом, статистически выявить точную специфичность и чувствительность метода УЗИ-диагностики легких было затруднительно, поскольку в начале заболевания нет «золотого» метода лучевой диагностики, поэтому диагноз внебольничной пневмонии следует устанавливать по нескольким критериям: клиническая картина + данные лабораторной диагностики + данные физикального осмотра + данные инструментальной диагностики. Следует отметить, что УЗИ легких, наоборот может помочь практикующим докторам выявить патологические изменения легочной ткани уже в 1-е сутки госпитализации.

Несмотря на все вышеизложенное, нами были проанализированы полученные данные в полном объеме, результаты описаны и представлены ниже.

Качественная интерпретация дается по нижней границе 95% ДИ.

Чувствительность  $Se$  – вероятность позитива при наличии патологии на референс-тесте. Если  $Se=69$ : если заведомо известно, что у пациента имеется

инфильтрация/консолидация, то с вероятностью 69% результат УЗИ будет положительным. Чувствительность низкая (оценка по нижней границе ДИ).

Специфичность  $S_p$  – вероятность негатива при отсутствии патологии на референс-тесте (чувствительность к отсутствию патологии).  $S_p=86\%$ : если заранее известно, что у пациента нет этой патологии, то с вероятностью 86% результат на УЗИ будет отрицательным. Специфичность умеренная.

PPV – способность позитива предсказать наличие патологии. Вероятность наличия инфильтрации у пациента с позитивом – 81%. Предсказательная способность средняя.

NPV – способность негатива предсказать отсутствие патологии. Вероятность отсутствия инфильтрации у пациента с негативом – 76%. Предсказательная способность средняя.

PPV в 1,8 раза превышает Prev, т.е. наличие позитива на УЗИ в 1,8 раза повышает вероятность у пациента инфильтрации. 95%-ый доверительный интервал PPV выше доверительного интервала распространенности, т.е. PPV является статистически значимым, тест информативный.

95%-ый доверительный интервал NPV выше доверительного интервала вероятности отсутствия патологии  $0,46$   $0,54$   $0,61$ , т.е. значение NPV статистически значимое. Результаты представлены в Таблице 41.

Таблица 41 – Результаты анализа качества УЗИ с вероятностью 95%

| Тест                            | Чувствительность | Специфичность  | Предсказательность позитивов | Предсказательность негативов | Отношение правдоподобий для позитивов | Отношение правдоподобий для негативов | Распространенность патологии |
|---------------------------------|------------------|----------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
|                                 | Se               | Sp             | PPV                          | NPV                          | LR[+]                                 | LR[-]                                 | Prev                         |
| УЗИ – инфильтрация/консолидация | 0,59 0,69 0,79   | 0,78 0,86 0,92 | 0,70 0,81 0,89               | 0,68 0,76 0,84               | 3 5 9                                 | 2 3 4                                 | 0,39 0,46 0,54               |
| УЗИ – деструкция                | 0,26 0,54 0,81   | 0,88 0,95 0,99 | 0,35 0,67 0,92               | 0,84 0,92 0,97               | 4 11 52                               | 1 2 5                                 | 0,07 0,15 0,24               |
| УЗИ в целом                     | 0,58 0,68 0,77   | 0,84 0,89 0,92 | 0,62 0,72 1,0                | 0,82 0,87 0,91               | 4 6 9                                 | 2 3 4                                 | 0,25 0,30 0,35               |

Таблица 42 – Содержательная интерпретация результатов оценки качества УЗИ как диагностического теста

| Показатель                                    | УЗИ инфильтрация/<br>консолидация            | УЗИ деструкция   | УЗИ плеврит                                  | УЗИ по всем<br>патологиям<br>вместе          |
|---|--|--|--|--|
| Se<br>Чувствительность                        | Низкая                                       | Практически<br>бесполезная                                 | Практически<br>бесполезная                   | Низкая                                       |
| Sr Специфичность                              | Умеренная                                    | Умеренная  | Умеренная                                    | Умеренная                                    |
| PPV<br>Предсказательность<br>позитива         | Статистически<br>значимая. Средняя           | Статистически<br>значимая.<br>Практически<br>малопригодная | Статистически<br>незначимая                  | Статистически<br>значимая. Низкая            |
| NPV<br>Предсказательность<br>негатива         | Статистически<br>значимая. Низкая            | Статистически<br>незначимая                                | Статистически<br>незначимая                  | Статистически<br>значимая.<br>Средняя        |
| LR[+] Отношение<br>правдоподобий<br>позитивов | Малое.<br>Неинформативное                    | Малое  | Практически<br>ничтожное                     | Малое  |
| LR[-] Отношение<br>правдоподобий<br>негативов | Практически<br>ничтожное.<br>Неинформативное | Практически<br>ничтожное.<br>Неинформативное               | Практически<br>ничтожное.<br>Неинформативное | Практически<br>ничтожное.<br>Неинформативное |

## Заключение

Учитывая отсутствие «золотого стандарта» лучевой диагностики в первые сутки заболевания ВП (зачастую рентген и КТ ОГК «опаздывают» по сравнению с клинической картиной течения заболевания) ультразвуковое исследование легких является информативным методом диагностики, позволяющим «заподозрить» патологические изменения легочной ткани с первых суток заболевания. По данным нашего исследования УЗИ легких при сравнении с КТ ОГК и рентгенографией обладает высокой информативностью, а также специфичностью, что подтверждается как на практике, так и по данным зарубежных научных публикаций. Также была выявлена высокая предсказательность позитива нахождения патологии также подтверждает достоверность данного метода диагностики. Выявленная низкая чувствительность УЗИ легких связана с трудностью статистических подсчетов из-за отсутствия возможности выявления

патологических изменений по данным лучевой диагностики в первые сутки заболевания. Таким образом, УЗИ легких может быть использовано в первые сутки заболевания в качестве скринингового метода диагностики ВП в совокупности с данными лабораторной диагностики и клинической картиной. Более того, УЗИ легких может помочь практикующим докторам принять решение в пользу проведения лучевой диагностики и наоборот при проведении дифференциального диагноза с другими инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей, когда клиническая и аускультативная картина протекают не типично, как для внебольничной пневмонии, так и для бронхитов, бронхиолитов, например (нет локальных аускультативных изменений в легких, высокой лихорадки, симптомов ДН) в первые сутки заболевания. Для более точной статистической оценки данного метода диагностики требуется большая выборка пациентов, однако даже на основании результатов нашего исследования, можно сделать вывод о высокой информативности ультразвукового исследования легких у детей с ВП.

### **3.8. Оценка эффективности и оптимизация стартовой антибактериальной терапии у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией**

При анализе объема амбулаторного обследования, детей поступивших с диагнозом ВП и нуждавшихся в стационарном лечении (в связи с неэффективностью амбулаторного), были сделаны следующие выводы; Большиншей части пациентов рентген до госпитализации не проводился вообще, в том числе детям, у которых отмечалась высокая лихорадка и локальность аускультативных данных (ведущие клинические признаки течения ВП). Если рентген был сделан, то практически всем детям был поставлен диагноз «пневмония». Только у 2 детей не было выявлено патологических изменений на рентгенографии ОГК, что опять же, скорее всего связано, с «опозданием» картины лучевой диагностики за клинической картиной. Общий анализ крови до госпитализации был сделан менее 10% пациентов, несмотря на фебрильную лихорадку и слабость у всех

госпитализированных детей. Несмотря на отсутствие полного догоспитального обследования, 29 пациентов на амбулаторном этапе получали антибактериальную терапию. Часто родители самостоятельно начинали прием антибиотиков, с первого дня заболевания и до приема педиатра по м/ж, не придерживались корректной дозы а/б терапии, исходя из массы тела ребенка, и заканчивали курс антибактериальной терапии на 3-4й день приема препарата.

При анализе амбулаторной антибактериальной терапии было выяснено, что чаще всего амбулаторно назначались антибиотики пенициллинового ряда, в том числе защищенные - 20-ти пациентам из 140 (14,2%), однако практически у всех пациентов доза препарата назначалась из расчёта 30 мг/кг массы тела и была недостаточно эффективной. Макролиды назначались 11-ти пациентам, или 8%, в качестве антибактериального препарата первого ряда, при этом лабораторного подтверждения течения атипичной пневмонии не было, а эффективность терапии была недостаточной, и дети госпитализировались в стационар на 4-5 сутки заболевания.

Исходя из всего вышеизложенного, амбулаторно была набрана дополнительная группа пациентов (20 человек) с ВП, которым назначался цефиксим из расчета 8 мг на кг массы тела в сутки, 1 раз в день.

Таким образом, 3 этап исследования включал сравнение данных у пациентов с ВП, получавших амбулаторно цефиксим (20 человек) и амоксициллин (20 человек). Полученные результаты анализировались по 3 признакам: эффективность антибактериальной терапии через 72 часа, госпитализация пациента в связи с неэффективностью амбулаторной терапии и нуждаемости в стационарном лечении, приверженность к терапии родителей пациентов.

Полученные результаты показывают, что в группе цефиксима статистически значимо чаще встречаются пациенты с положительным эффектом терапии, чем без него, а также пациенты без необходимости госпитализации, чем с ней (Р-значение точного критерия Фишера для каждого признака  $5,3 \cdot 10^{-7}$ ); все родители в этой группе привержены выполнению рекомендаций врача. В группе амоксициллина

пациенты с эффектом и без него, а также с госпитализацией и без нее встречались одинаково часто. Результаты представлены в таблице 43 и на рисунке 33.

Таблица 43 – Структура пациентов, принимавших разные антибиотики, по наличию эффекта, госпитализации и приверженности родителей

| Признак                     | Уровни | Цефиксим<br>С 95% ДИ |                                    | Амоксициллин<br>С 95% ДИ |                                    | Р-<br>значение<br>точного<br>критерия<br>Фишера /<br>VS-MPR | Коэффицие<br>нт<br>сопряженно<br>сти V-<br>Крамера | Отношени<br>е шансов* |
|-----------------------------|--------|----------------------|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|---|--|-----------------------|
|                             |        | Человек              | В % к<br>числен<br>ности<br>группы | Человек                  | В % к<br>численн<br>ости<br>группы |   |  |                       |
| Эффект на 3-и<br>сутки      | Нет    | 02 6                 | 2 10 28                            | 5 10 16                  | 29 50 71                           | 0,014 / 6,2   | 0,40   | 1,6 9 49,5            |
|                             | Есть   | 12 18 24             | 72 90 98                           | 5 10 16                  | 29 50 71                           |   |  |                       |
| Госпитализация              | Нет    | 12 18 24             | 72 90 98                           | 5 10 16                  | 29 50 71                           | 0,014 / 6,2   | 0,40   | 1,6 9 49,5            |
|                             | Да     | 0 2 6                | 2 10 28                            | 5 10 16                  | 29 50 71                           |   |  |                       |
| Приверженность<br>родителей | Нет    | 0 0 3                | 0 0 14                             | 4 8 14                   | 21 40 62                           | 0,003   | 0,45   | -                     |
|                             | Да     | 17 20 20             | 86 100 100                         | 7 12 18                  | 38 60 79                           |   |  |                       |
| Итого                       |        | 20                   | 100                                | 20                       | 100                                | -   | -  | -                     |

Примечание: \* Для госпитализации отношение шансов рассчитано для амоксициллин/панцеф.

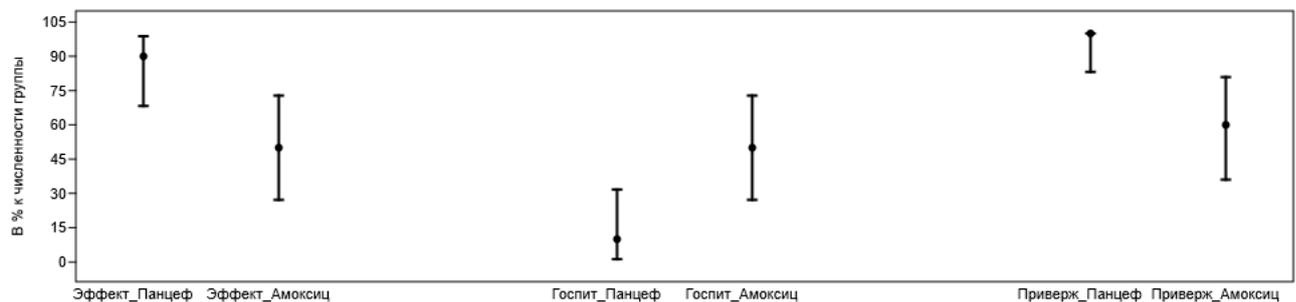


Рисунок 33 – Доли пациентов с наличием эффекта, с госпитализацией, приверженностью родителей в группах, принимающих разные антибиотики, с 95%-ыми ДИ для долей

Различия в наличии эффекта на 3-и сутки у пациентов, принимавших разные антибиотики, статистически значимы на уровне 0,05; коэффициент сопряженности показывает среднюю силу связи между видом антибиотика и наличием эффекта, но значение отношения шансов интерпретируется как слабая связь. Таким образом, результат неопределенный, нет оснований однозначно утверждать, что при назначении цефиксима эффект на 3-и сутки встречается чаще, чем при назначении амоксициллина, что в том числе связано с малой выборкой обеих групп, для более точных результатов необходима большая выборка пациентов.

Аналогично различия пациентов по частоте госпитализаций: различия пациентов, принимавших разные антибиотики, статистически значимы на уровне 0,05, значение VS-MPR говорит об умеренном свидетельстве в пользу альтернативной гипотезы; коэффициент сопряженности показывает среднюю силу связи между видом антибиотика и частотой госпитализаций, но значение отношения шансов интерпретируется как слабая связь. Это также связано с малой выборкой пациентов. Однако, пациенты, получавшие цефиксим госпитализировались реже, чем пациенты, получавшие амоксициллин. В основном, это было связано с недостаточной приверженностью родителей к терапии амоксициллином: не соблюдали кратность приема (3 раза в день), правильность дозировки препарата (90 мг/кг/сутки), назначенной врачом, часто забывали или отменяли прием препарата самостоятельно.

Различия в приверженности родителей в группах детей, принимавших разные антибиотики, статистически значимы на уровне 0,005: в группе панцефа приверженных родителей больше, чем в группе амоксициллина. Связь между видом антибиотика и приверженностью средняя.

Рассмотрим различия пациентов, принимавших разные антибиотики, учитывая приверженность родителей.

Таблица 44 – Структура пациентов, принимавших разные антибиотики, по наличию эффекта и госпитализации с учетом приверженности родителей

| Признак             | Уровни | Цефиксим (привержены) |                          | Амоксициллин  |                          |            |                          |
|---------------------|--------|-----------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|------------|--------------------------|
|                     |        | Человек               | В % к численности группы | Не привержены |                          | Привержены |                          |
|                     |        |                       |                          | Человек       | В % к численности группы | Человек    | В % к численности группы |
| Эффект на 3-и сутки | Нет    | 0 2 6                 | 2 10 28                  | 6 8 8         | 71 100 100               | 0 2 6      | 4 17 44                  |
|                     | Есть   | 12 18 24              | 72 90 98                 | 0 0 2         | 0 0 29                   | 5 10 16    | 56 83 96                 |
|                     | Всего  | 20                    | 100                      | 8             | 100                      | 12         | 100                      |
| Госпитализация      | Нет    | 12 18 24              | 72 90 98                 | 0 0 2         | 0 0 29                   | 5 10 16    | 56 83 96                 |
|                     | Да     | 0 2 6                 | 2 10 28                  | 6 8 8         | 71 100 100               | 0 2 6      | 4 17 44                  |
|                     | Всего  | 20                    | 100                      | 8             | 100                      | 12         | 100                      |

Поскольку в группе цефиксима все родители привержены правильному исполнению предписаний врача, результаты, относящиеся к группе цефиксима в целом, относятся также к подгруппе с приверженными родителями. Как было указано выше, в таблице 44, в этой группе чаще встречается эффект, чем его отсутствие, а также реже встречаются дети с госпитализацией, чем без нее.

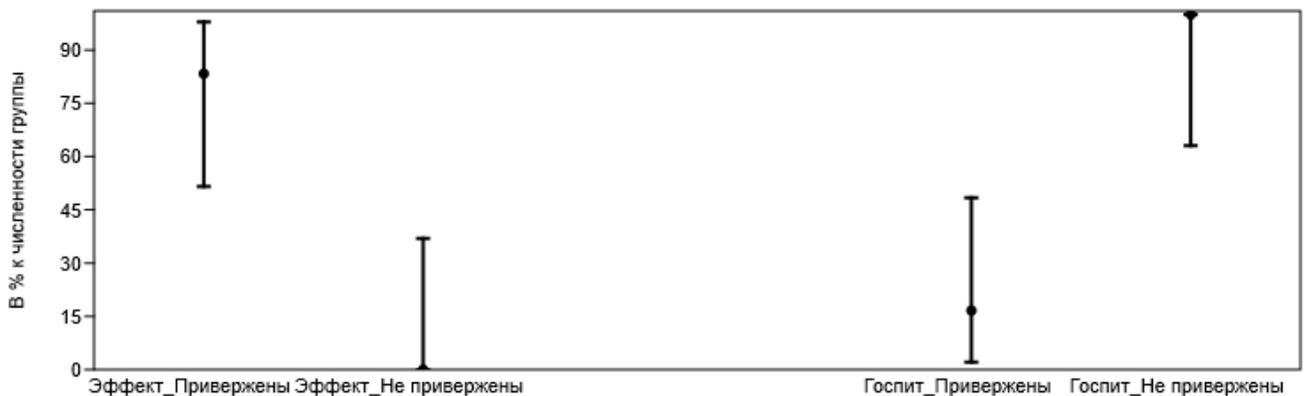


Рисунок 34– Доли пациентов с родителями разного уровня приверженности, принимавших амоксициллин, с наличием эффекта и с госпитализацией с 95%-ыми ДИ для долей

В группе амоксициллина с низкой приверженностью родителей чаще встречаются пациенты без эффекта, чем с ним, а также с госпитализацией, чем без нее (Р-значение точного критерия Фишера  $1,6 \cdot 10^{-4}$  в обоих случаях) (Таблица 44 и Рисунок). В группе с высокой приверженностью родителей (дети, получавшие цефиксим) на уровне значимости 0,005 чаще встречаются дети с эффектом, чем без него, а также дети без госпитализации, чем с ней (Р-значение точного критерия Фишера 0,003 в обоих случаях).

Всего в стационар, из обследуемых детей, было госпитализировано 12 человек: 2 из группы цефиксима и 10 из группы амоксициллина. При этом, дети, которые были госпитализированы в стационар в связи с неэффективностью амбулаторной терапии, в рамках стационарного лечения получали в качестве препарата первого ряда защищенный амоксициллин в дозе 90 мг/кг/сутки с внутривенным введением. У 9 детей из 12 отмечалась высокая эффективность— через 72 часа отмечалось купирование лихорадки, уменьшение кашля и аускультативных изменений в легких. У 3 детей из 12 на 3е сутки госпитализации был назначен макролид, в связи с недостаточной эффективностью терапии. Кроме того, у этих же детей в последствии лабораторно была подтверждена микоплазменная инфекция. Таким образом, подтверждается тезис о том, что результаты эффективности проводимой антибактериальной терапии на догоспитальном этапе зависят не столько от выбора самого препарата, сколько от приверженности родителей выполнению предписаний врача.

Поскольку в группе цефиксима отсутствуют родители, не соблюдающие рекомендации, сравним только пациентов с приверженными родителями.

Таблица 45 – Структура пациентов с приверженными родителями, принимавших разные антибиотики, по наличию эффекта и госпитализации

| Признак        | Уровни | Цефиксим |                                | Амоксициллин |                                | Р-значение<br>точного<br>критерия<br>Фишера |
|----------------|--------|----------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|---|
|                |        | Человек  | В % к<br>численности<br>группы | Человек      | В % к<br>численности<br>группы |   |
| Эффект         | Нет    | 0 2 6    | 2 10 28                        | 0 2 6        | 4 17 44                        | 0,620                                       |
|                | Есть   | 12 18 24 | 72 90 98                       | 5 10 16      | 56 83 96                       |   |
|                | Всего  | 20       | 100                            | 12           | 100                            |   |
| Госпитализация | Нет    | 12 18 24 | 72 90 98                       | 5 10 16      | 56 83 96                       | 0,620                                       |
|                | Да     | 0 2 6    | 2 10 28                        | 0 2 6        | 4 17 44                        |   |
|                | Всего  | 20       | 100                            | 12           | 100                            |   |

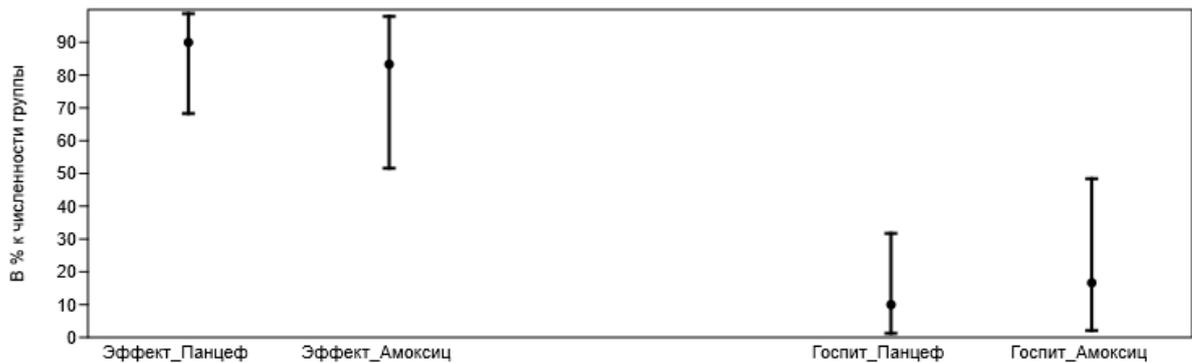


Рисунок 35 – Доли пациентов с приверженными родителями, принимающих разные антибиотики, с наличием эффекта и с госпитализацией с 95%-ыми ДИ для долей

Результаты Таблицы 45 и Рисунка 35 также подтверждают, что при приверженности родителей статистически значимых различий в наличии эффекта и частоте госпитализации при приеме разных антибиотиков нет.

### Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы: эффективность проводимой антибактериальной терапии и риск госпитализации ребенка в стационар в большей степени зависели не столько от выбора самого препарата, сколько от приверженности к терапии родителей. Приверженность родителей к терапии напрямую влияет на эффективность

антибактериальной терапии на догоспитальном этапе и позволяет снизить процент госпитализированных детей с внебольничной пневмонией. Учитывая данные последних клинических рекомендаций по внебольничной пневмонии в связи с ростом резистентных штаммов применение амоксициллина и/или амоксициллина + клавулановой кислоты требует расчета дозы препарата 50-90 мг/кг/сутки, разделенных на 2-3 приема. При этом в инструкции к препаратам, по-прежнему, рекомендуемый расчет дозы 30 мг/кг/сутки. Такие разнящиеся данные вводят в заблуждение родителей, что часто приводит к несоблюдению родителями рекомендаций и назначений лечащего врача: ребенок получает меньшую дозу от необходимой, часто забывают принимать а/б препарат или снижают кратность до 1 раза в сутки, что также влияет на эффективность проводимой терапии. При назначении цефиксима приверженность к терапии родителей составляла 100% из обследуемых детей, что вероятнее всего связано с однократным приемом препарата за сутки, удобным режимом дозирования (8 мг/кг/сутки) и полной согласованностью по дозировке препарата, как в инструкции, так и по данным клинических рекомендаций.

Таким образом, для повышения эффективности проводимой терапии на догоспитальном этапе следует отдавать предпочтение в выборе антибактериальной терапии цефиксиму с целью улучшения приверженности родителей к терапии. В случае назначения антибактериальных препаратов пенициллинового ряда необходимо подробно объяснять и разъяснять родителям о важности соблюдения дозы и кратности приема препарата, рекомендованного специалистом, так как это снижает риск госпитализации ребенка в стационар и повышает эффективность амбулаторного лечения.

## ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

### Клинический пример №1

Пациент М, 5 лет.

Анамнез заболевания: заболел остро, с подъема температуры тела до 39С. Лечились дома самостоятельно, получал жаропонижающую и симптоматическую терапию, без выраженного эффекта. За медицинской помощью не обращались. Ребенок поступил в клинику на 4е сутки заболевания, в связи с жалобами на продуктивный кашель, лихорадку до 39С, боль в грудной клетке, одышку. Из анамнеза известно, что ранее пневмонии никогда не переносил, однако с 2х лет беспокоят повторные обструктивные бронхиты на фоне ОРИ до 4х раз в год. В терапии обычно используют будесонид, фенотерол+ипратропиум бромид ингаляционно, с хорошим эффектом.

При поступлении: ЧДД 40/минуту, сатурация 92-93%, ЧСС 120/минуту, втяжение уступчивых мест грудной клетки, притупление перкуторного звука в задне-базальных отделах справа. Аускультативно в легких дыхание проводилось равномерно, жесткое, сухие хрипы по всем полям, участок крепитации в задне-базальных и боковых отделах справа, слева в задне-базальных отделах - влажные среднепузырчатые хрипы.

По данным лабораторного обследования в стационаре: в ОАК обращал на себя внимание лейкоцитоз до 19 тыс со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (нейтрофилы п/я 3 %; нейтрофилы с/я 81 % лимфоциты: 9,3 %). Отмечалось повышение уровня СРБ до 120 мг/л и уровня прокальцитонина до 1,2 нг/мл. Также ребенку была проведена экспресс ПЦР-диагностика мокроты для определения пневмококка и гемофильной палочки – был обнаружен пневмококк в диагностическом титре.

Данные инструментального обследования: учитывая локальное притупление перкуторного звука, локальность аускультативных изменений в легких и данные лабораторной диагностики (высокий уровень лейкоцитов, СРБ, ПКТ), ребенку

проведено УЗИ легких для подтверждения диагноза внебольничной пневмонии. По данным УЗИ-легких (Рисунок 36): В 3, 4, 5 сегментах визуализируются множественные широкие В-линии. В 5 сегменте визуализируется участок субплевральной консолидации размером 5,7х3,8 мм. Во 2 и 6 сегментах мелкие участки субплевральной консолидации. При УЗ-сканировании левого легкого визуализируются множественные невыраженные В – линии по всем полям. В 6 сегменте определяется участок субплевральной консолидации размером 6,5х3,2 мм.

На проведенной КТ ОГК (Рисунок 37) были выявлены участки консолидации той же локализации (в S2, S6, S7, S10 правого легкого, в прикорневых отделах S10 левого легкого определяются перибронхиальные скопления мелких и небольших очаговых плотностей разной интенсивности, без четких контуров, с тенденцией к слиянию).

Таким образом, на основании результатов проведенной диагностики, был сделан вывод о бактериальной этиологии пневмонии, а конкретно – пневмококковой пневмонии. В связи с этим, ребенку был начат курс инфузионной антибактериальной терапии (цефтриаксон) в возрастной дозе. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика – купировалась одышка, сатурация 98%. На 3е сутки был проведен контроль ОАК (уровень лейкоцитов снизился до 12 тыс) и УЗИ-легких (отмечалось общее сужение В-линий и уменьшение объема участков консолидаций).

На 10е сутки отмечалась выраженная положительная динамика, как клинически (аускультативные изменения в легких купировались, кашель стал редким), и лабораторно (в ОАК – лейкоциты 7 тыс, СРБ – 4 мг/мл, ПКТ -0,1 мл/л), так и по данным лучевой диагностики (на КТ ОГК - положительная динамика течения процесса в виде уменьшения объема и интенсивности ранее выявляемых изменений до исчезновения отдельных элементов). На УЗИ легких отмечалась также выраженная положительная динамика – визуализировались узкие В-линии с обеих сторон, участки консолидации до 2х2 мм в 5 сегменте.

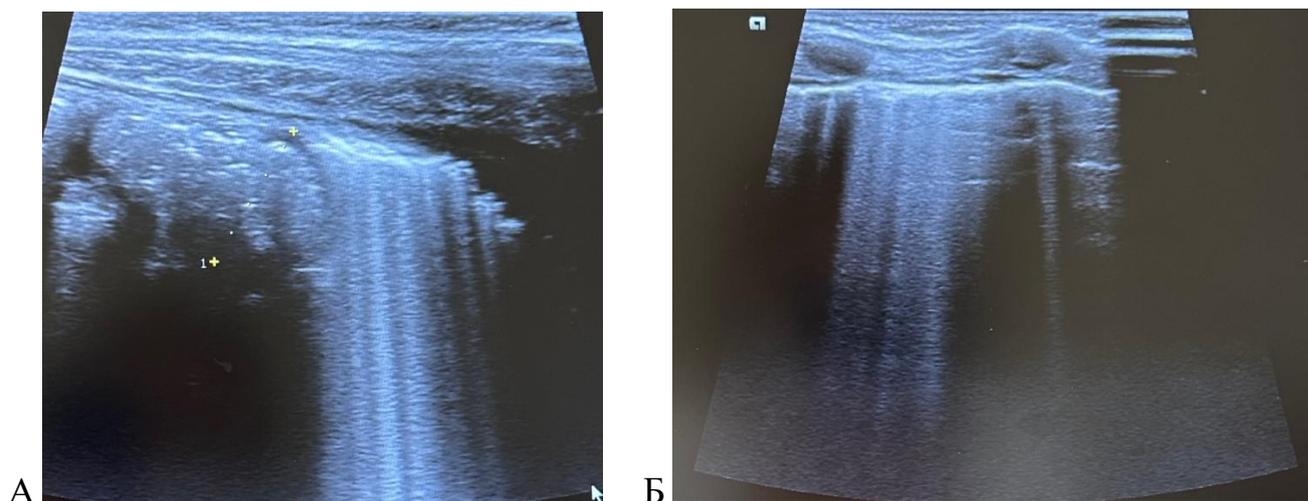


Рисунок 36 – Из личного архива авторов. УЗИ-легких: А – Участок консолидации и множественные В-линии; Б – Множественные В-линии

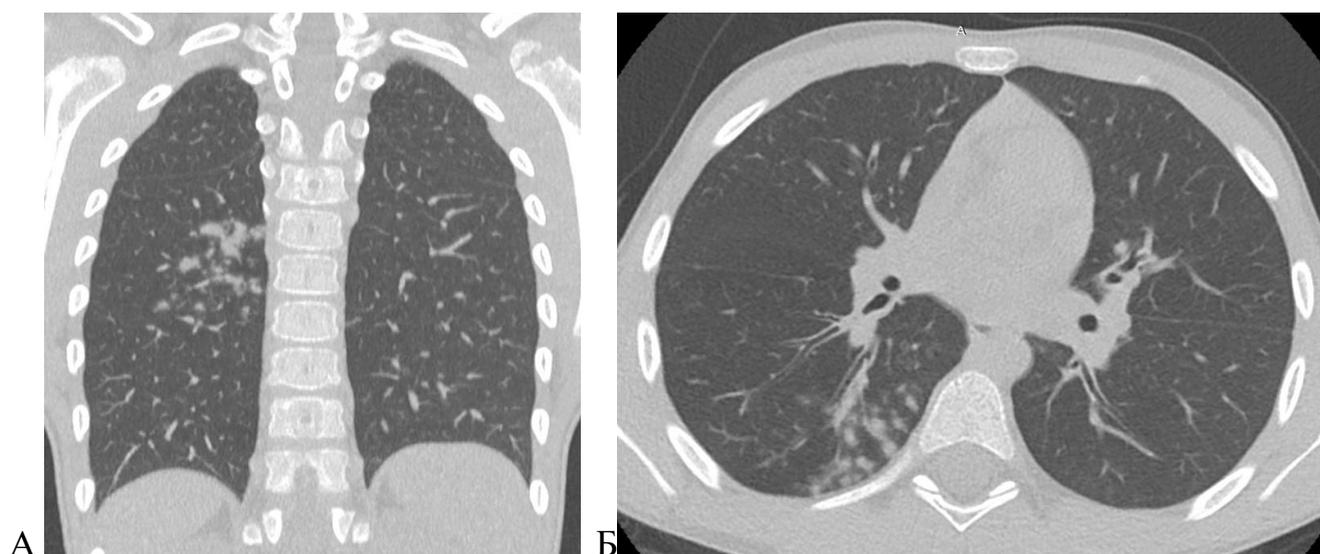


Рисунок 37 – Из личного архива авторов. КТ ОГК в аксиальной и коронарной проекции. КТ-признаки наличия в S6 правого легкого скопления перибронхиальных мелких и небольших очаговых плотностей разной интенсивности, в т.ч вдоль интерстициальных элементов, отдельные без четких контуров, с тенденцией к слиянию

### Клинический пример №2

Пациент А, 6 лет.

Анамнез заболевания: мальчик был направлен на плановую консультацию к главному внештатному пульмонологу г. Москвы и МО, профессору, д.м.н.,

Малахову А.Б., в связи с жалобами на длительный кашель, эпизоды одышки при минимальной физической нагрузке (при ходьбе, подъеме по лестнице на 1й этаж), слабость, выраженные головные боли, эпизоды «температурных свечек» до 39С, в течение последних 2х недель. Из анамнеза известно, что ребенок в течение последних 4х лет наблюдается с диагнозом ювенильный ревматоидный артрит и в качестве базисной терапии получает метотрексат и ГИБП (этанерцепт). По месту жительства ОАК, рентген ОГК не проводился, однако ребенку был проведен курс антибактериальной терапии амоксициллин + клавулановая кислота из расчёта 50 мг/кг/сутки (терапия проведена самостоятельно мамой ребенка), в течение 5 дней, без эффекта.

При физикальном осмотре на себя обращало внимание: сатурация 96%, температура тела 37,2С, ЧДД 24-25/минуту (в покое). Перкуторно отмечалось притупление звука в проекции нижней доли правого легкого. Аускультативно - крепитирующие хрипы справа, выраженное ослабление дыхания в проекции нижней доли справа.

По данным лабораторной диагностики: лейкоцитоз до 25 тыс. со сдвигом формулы в сторону молодых форм (нейтрофилы с/я – 87%, нейтрофилы п/я – 5%, лимфоциты 8%). СРБ – 156 мг/л.

Данные инструментального обследования: ребенку было проведено УЗИ легких (Рисунок 38): при УЗИ правого легкого по всей поверхности визуализируются множественные В-линии. В проекции III сегмента (по передней подмышечной линии) визуализируется участок консолидации лёгочной ткани размерами 12 x 12 мм с признаками статической бронхограммы. В проекции IV сегмента визуализируется участок пониженной эхогенности овальной формы общим размером 37,5x12,4 мм, с неоднородной внутренней структурой за счёт анэхогенного включения неправильной формы с неоднородным содержимым размером 20 x 8 мм и гипоэхогенного участка округлой формы размером 7,2 x 4,3 мм (участок деструкции?). В VI и IX сегментах визуализируются участки субплевральной консолидации до 15 x 10,6 мм. Во II и VI сегментах визуализируются множественные В-линии («белое лёгкое») и отсутствует

движение плевры. Жидкость в плевральной полости определяется до 3,5 см. В связи с подозрением на участок деструкции легочной ткани, выявленный на УЗИ легких, ребенок был направлен на КТ ОГК, по результатам которой были обнаружены схожие с УЗИ изменения (зоны консолидации сливного характера в нижней доле правого легкого) – Рисунок 39. В связи с эти ребенок был экстренно госпитализирован в отделение торакальной хирургии МДГКБ для дальнейшего наблюдения и лечения.

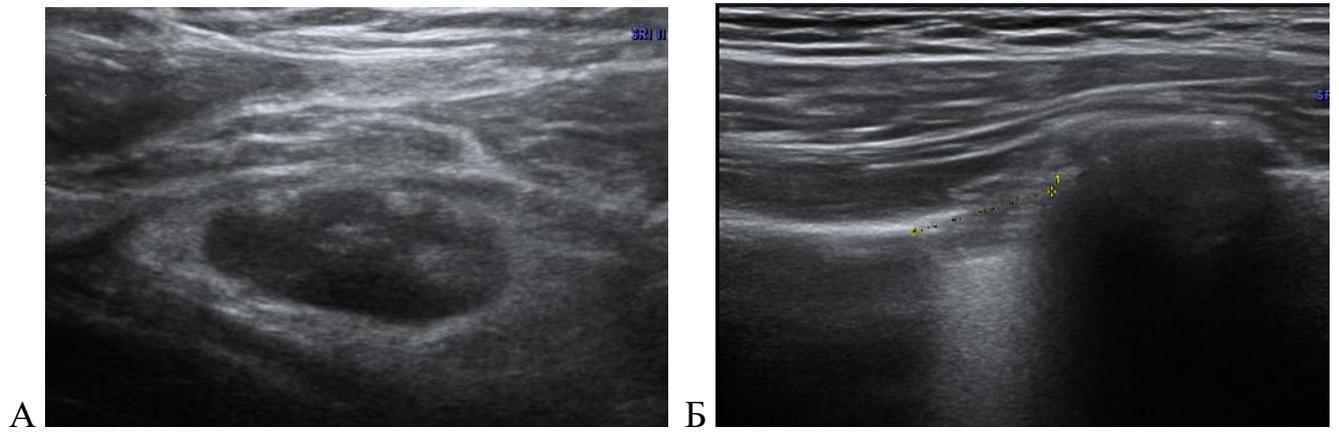


Рисунок 38 – Из личного архива авторов. УЗИ легких. Участок пониженной эхогенности овальной формы общим размером 37,5x12,4 мм, с неоднородной внутренней структурой за счёт анэхогенного включения неправильной формы с неоднородным содержимым размером 20 x 8 мм и гипоэхогенного участка округлой формы размером

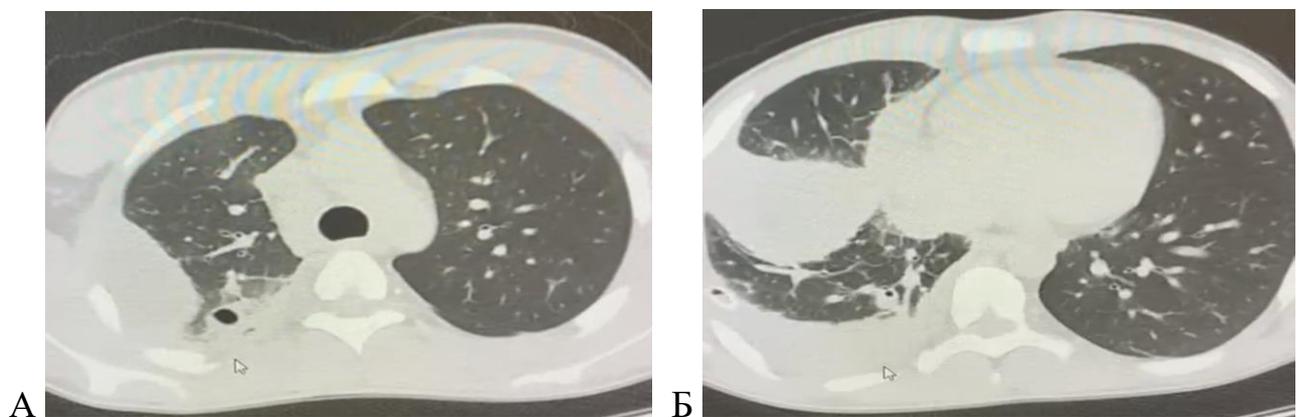


Рисунок 39 – Из личного архива авторов. Компьютерная томография органов грудной клетки. КТ-признаки зоны консолидации сливного характера в нижней доле правого легкого

### Клинический пример №3

Пациент, В. 7 лет.

Анамнез заболевания: мальчик с жалобами на продуктивный кашель, одышку при физической нагрузке, повышение температуры тела до 38,5С, затрудненное свистящее дыхание, госпитализирован в клинику. Из анамнеза известно, что ребенок в течение 4х лет наблюдается с диагнозом бронхиальная астма, аллергическая, средне-тяжелое течение. В качестве базисной терапии получал салметерол/флутиказон 25/125 мкг по 1 дозе x 2 раза в день, с эффектом. В связи с жалобами на затрудненное свистящее дыхание, повышение температуры тела, получал амбулаторно небулайзерную терапию (будесонид 1000 мкг/сукти + ипратропия бромид/фенотерол), в течение 7 дней, без эффекта. По м/ж ОАК, рентген ОГК не проводились.

При поступлении обращало внимание: продуктивный кашель со слизисто-гнойной мокротой, ЧДД до 25-26/минуту (в покое), втяжение уступчивых мест грудной клетки, цианоз носогубного треугольника. Сатурация 95-96%. Аускультативно в легких дыхание проводилось равномерно, выслушивались обильные свистящие хрипы по всем полям, крепитирующие хрипы в задне-базальных отделах с обеих сторон. Отмечалось притупление перкуторного звука с обеих сторон в проекции нижних долей обоих легких.

Лабораторное обследование: в общем анализе крови (ОАК) обращал на себя внимание лейкоцитоз до 19 тыс. со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (Лимфоциты: 8,3 %; Нейтрофилы с/я: 89,5 %; Нейтрофилы п/я: 5 %). Отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 12 мг/л и уровня прокальцитонина до 1,2 нг/мл. Были выявлены положительные АТ ИгА и ИгМ к микоплазме пневмония, а также обнаружен рост пневмококка до  $10^7$  в мокроте.

Инструментальное обследование: ребенку было проведено УЗИ-легких (Рисунок 40): при уз-сканировании правого легкого визуализируются множественные узкие невыраженные В-линии в средней и нижней долях. В V сегменте визуализируются участки субплевральной консолидации размерами 5,4x2,3 мм, 4,9x1,8 мм, в X сегменте участок консолидации с воздушной

бронхограммой (статической) размером 29x12 мм. При уз-сканировании левого легкого визуализируются множественные невыраженные В-линии в средней и нижней долях, в VIII множественные широкие В-линии, в X сегменте участок субплевральной консолидации размером 11x6 мм.

На КТ ОГК (Рисунок 41) также были выявлены участки уплотнения легочной ткани по типу консолидации в нижних долях обоих легких, что соответствовало двустороннему полисегментарному воспалительному процессу в нижних долях легких.

Таким образом, диагноз внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии был подтвержден и по данным УЗИ-легких, и по данным КТ ОГК. В связи со смешанной этиологией ВП (микоплазменная и пневмококковая инфекция) ребенку в качестве антибактериальной терапии был назначен: цефтриаксон 50 мг/кг/сутки в/в, капельно, азитромицин 10 мг/кг/сутки, перорально. Учитывая обострение бронхиальной астмы на фоне течения ВП также были назначены: дексаметазон, эуфиллин, ингаляционно будесонид 1500 мкг/сутки в сочетании с ипратропия бромид/фенотеролом.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика – кашель стал реже, мокрота слизистая, эпизоды затрудненного свистящего дыхания и одышка не беспокоили, сатурация 98%, тем не менее, на 3е сутки госпитализации был проведен контроль ОАК (уровень лейкоцитов снизился до 10 тыс) и УЗИ-легких (отмечалось общее сужение В-линий и уменьшение объема участков консолидаций).

На 10е сутки госпитализации отмечалась выраженная положительная динамика, как клинически (аускультативные изменения в легких купировались, кашель не беспокоил), так и по данным УЗИ-диагностики (визуализировались узкие В-линии с обеих сторон, участки консолидации уменьшились до 1,5x1 мм с обеих сторон). В связи с выраженной положительной динамикой, проведение контрольного КТ ОГК было рекомендовано на 28 день, амбулаторно, в дальнейшем стационарном лечении ребенок больше не нуждался и был выписан с дальнейшими рекомендациями под наблюдение педиатра по м/ж.

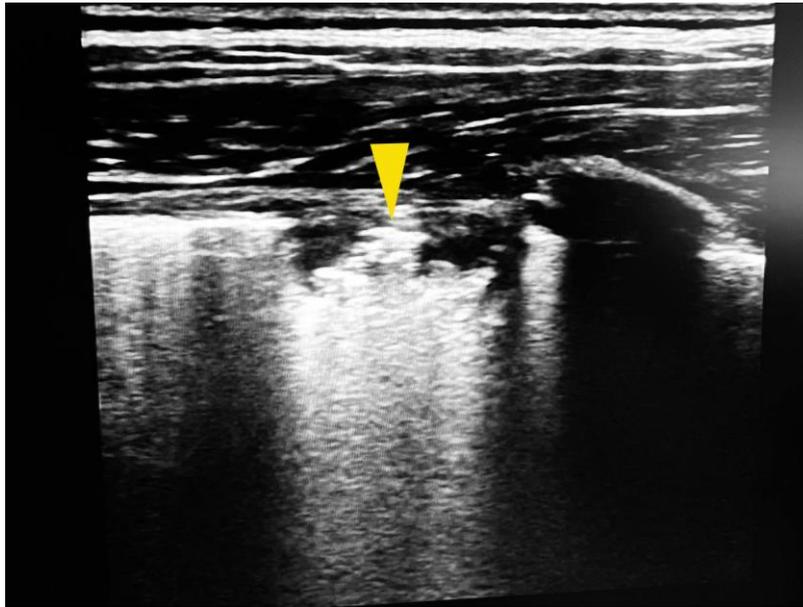


Рисунок 40 – Из личного архива авторов. УЗИ легких. Участок субплевральной консолидации

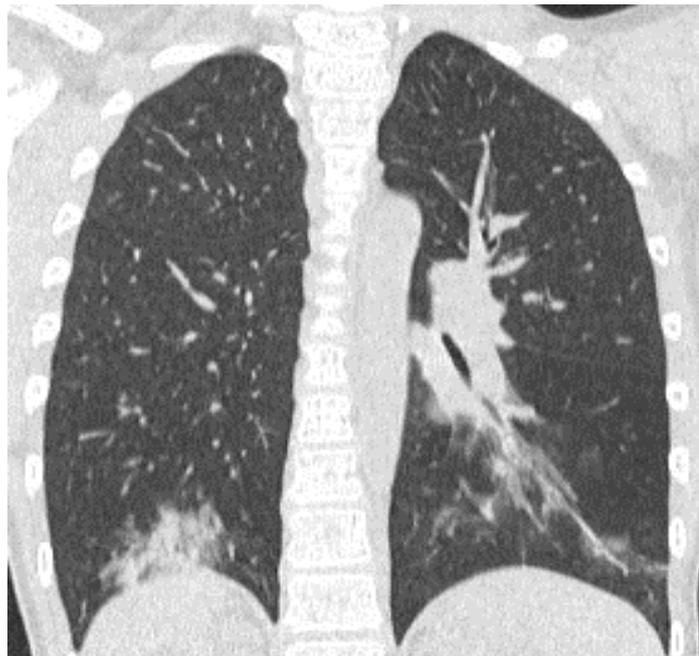


Рисунок 41 – КТ ОГК. КТ-признаки участков уплотнения легочной ткани по типу консолидации в нижних долях обоих легких

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВП, по данным ВОЗ, остается одной из ведущих причин смертности у детей в мире, несмотря на современные методы диагностики и протоколы лечения [1, 27]. Тяжелое течение пневмонии наблюдается в 7—13% случаев и обуславливает до 11—20 миллионов госпитализаций ежегодно [2, 3].

До пандемии новой коронавирусной инфекции наиболее частыми возбудителями считались пневмококк и гемофильная палочка [3, 7]. Ранее считалось, что микоплазма пневмония обычно встречается у детей старше пяти лет, а наиболее часто у подростков, и протекает достаточно легко. Однако, по данным последних публикаций, во всем мире отмечается высокая распространенность микоплазменных пневмоний у детей 3–7 лет, и составляет более 40% случаев внебольничной пневмонии у детей во время эпидемий микоплазмы [9, 28].

Причины, обуславливающие прогрессирование заболевания в тяжелое течение, до сих пор до конца неясны. По данным зарубежных и отечественных исследований предполагается, что тяжесть течения пневмонии может быть связана с множеством факторов: эпидемиологических, демографических или микробиологических [3, 40].

Одним из ведущих методов верификации ВП остается рентгенологическое исследование органов грудной клетки (РИ ОГК) [67]. В последние годы отмечается рост рентгенологической гипердиагностики внебольничной пневмонии, что в первую очередь связано с неверной трактовкой диффузных изменений на снимке (усиление бронхо-сосудистого рисунка, повышение воздушности) или дефектами укладки больного при проведении исследования [3].

В последние несколько лет все большее внимание уделяется ультразвуковому исследованию (УЗИ) легких во всем мире [3, 15]. Наиболее эффективно и достоверно УЗИ легких у детей дошкольного возраста, в связи с тонкой грудной клеткой и отсутствием выраженного мышечного каркаса, что

позволяет УЗ-лучам более глубоко и точно диагностировать наличие патологических изменений [15].

Исходя из вышеизложенного исследование новых методов лабораторной и инструментальной диагностики для быстрой постановки диагноза и предотвращения тяжелого течения заболевания остается актуальным направлением.

Целью исследования стало совершенствование ранней диагностики и стартовой терапии внебольничной пневмонии путем клинично-инструментальных и лабораторных маркеров у детей дошкольного возраста.

По результатам проведенного исследования у 56 пациентов (40%) одновременно было обнаружено несколько возбудителей, что свидетельствовало о течении микст-инфекции, и часто требовало применения нескольких антибактериальных препаратов одновременно. Так, например, у одного пациента одновременно было обнаружено 5 патогенов по данным посева мокроты, экспресс-диагностики и иммунологического исследования АТ.

По данным проведенного анализа этиологии ВП наиболее частыми возбудителями явились микоплазма (34%) и пневмококк (24,3%), а также сочетание микоплазмы с другими возбудителями (микст-инфекция) - 19,8% (самым частым сочетанием было микоплазма + пневмококк 8.1%). При этом, говоря о микоплазменных пневмониях у 34% детей из 48,6% микоплазма встречалась в роли единственного возбудителя, а сочетание микоплазмы с другими возбудителями (микст-инфекция) составили 14,6% из 48,6%. Стоит отметить, что практически у половины детей (54 человека из 111 человек), микоплазменная пневмония чаще встречалась именно осенью 23-24 гг, что находит свое подтверждение и в зарубежной литературе [96, 97] и может быть связано с ростом заболеваемости микоплазмой в этот отрезок времени. Увеличение роста *M. Pneumoniae*, как показывают исследования зарубежных авторов, вызвано возросшей восприимчивостью населения, а также снижением мер защиты среди населения, так называемым «иммунным разрывом». При усиленных мерах защиты

общественного здравоохранения уязвимость населения была кумулятивной из-за отсутствия приобретенного иммунитета к *M. Pneumoniae* и другим патогенам [102].

Оставшуюся часть более редких возбудителей составили другие бактерии и вирусы (21,9%). Наиболее частым сочетанием возбудителей у пациентов (микст-инфекции) явились сочетание микоплазмы и пневмококка 8,1% и гемофильной палочки и золотистого стафилококка 4,5%. У 9 детей (8,1% от общего числа пациентов с обнаруженным возбудителем) микст-инфекция была представлена одновременно и вирусным и бактериальным патогенами.

По результатам проведенного обследования пневмококк был обнаружен у 4х детей (2,9%) в крови и у 34 детей (24,3%) в мокроте, гемофильная палочка не была обнаружена ни у одного ребенка в крови, и у 19 детей (13,6%) в мокроте. Также по результатам экспресс-теста на обнаружение АГ пневмококка в моче ни у одного из пациентов (тестирование проводилось всем детям) пневмококк не был выявлен, несмотря на его обнаружение в мокроте. Что, вероятно, может быть связано с низкой специфичностью теста и/или недостаточной выборкой пациентов, так как ни один из них не имел инфекционно-токсического шока и/или сепсиса, других форм генерализации инфекционного процесса.

По данным проведенного подсчета чувствительности и специфичности различных экспресс-методов лабораторной диагностики этиологии ВП было установлено, что наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает метод ПЦР диагностики пневмококка и гемофильной палочки в мокроте.

При анализе факторов риска тяжелого течения ВП у детей раннего и дошкольного возраста, наиболее значимыми являлись: мужской пол, отсутствие вакцинации против пневмококка и гемофильной палочки, течение ВП в сочетании с бронхиальной обструкцией, а также отсутствие проводимой АБТ на догоспитальном этапе.

Основными путями, которые позволят избежать тяжелого течения внебольничной пневмонии или снизить количество возможных осложнений, являются строгое следование клиническим рекомендациям и активные профилактические мероприятия (приверженность здоровому образу жизни,

вакцинация против гриппа, пневмококка и гемофильной палочки, организация детей в ДДОУ не раньше 3 лет жизни), диагностика и лечение хронических заболеваний.

Несмотря на то, что ведущим методом диагностики ВП остается РИ ОГК и, при необходимости, КТ ОГК, данные методы диагностики не всегда позволяют вовремя установить диагноз: зачастую рентген и КТ ОГК «опаздывают» по сравнению с клинической картиной течения заболевания. При этом, по данным проведенного анализа, ультразвуковое исследование легких является информативным методом диагностики, позволяющим «заподозрить» патологические изменения легочной ткани с первых суток заболевания. По данным нашего исследования УЗИ легких при сравнении с КТ ОГК и рентгенографией обладает высокой информативностью, а также специфичностью, что подтверждается как на практике, так и по данным зарубежных научных публикаций. Также была выявлена высокая предсказательность позитива нахождения патологии также подтверждает достоверность данного метода диагностики

Таким образом, УЗИ легких может быть использовано в первые сутки заболевания в качестве скринингового метода диагностика ВП в совокупности с данными лабораторной диагностики и клинической картиной. Для более точной статистической оценки данного метода диагностика требуется большая выборка пациентов, однако даже на основании результатов нашего исследования, можно сделать вывод о высокой информативности ультразвукового исследования легких у детей с ВП.

Согласно последним клиническим рекомендация по лечению ВП у детей рекомендован эмпирический подбор антибактериальной терапии, при наличии наиболее вероятной бактериальной этиологии. Учитывая рост резистентности штаммов к амоксициллину в последние годы, рекомендованы высокие дозы назначения амоксициллина в качестве стартовой терапии: 90 мг/кг/сутки внутрь, разделенных на 2-3 приема [3]. При этом в инструкции к препаратам, по-прежнему, рекомендуемый расчет дозы 30 мг/кг/сутки [27]. Такие разнящиеся данные вводят

в заблуждение родителей, что часто приводит к несоблюдению родителями рекомендаций и назначений лечащего врача: ребенок получает меньшую дозу от необходимой, часто забывают принимать а/б препарат или снижают кратность до 1 раза в сутки, что также влияет на эффективность проводимой терапии. При назначении цефиксима приверженность к терапии родителей составляла 100% из обследуемых детей, что вероятнее всего связано с однократным приемом препарата за сутки, удобным режимом дозирования (8 мг/кг/сутки) и полной согласованностью по дозировке препарата, как в инструкции, так и по данным клинических рекомендаций. По данным проведенного нами исследования эффективности антибактериальной терапии на догоспитальном этапе были сделаны следующие выводы: эффективность проводимой антибактериальной терапии и риск госпитализации ребенка в стационар в большей степени зависели не столько от выбора самого препарата, сколько от приверженности к терапии родителей. Приверженность родителей к терапии напрямую влияет на эффективность антибактериальной терапии на догоспитальном этапе и позволяет снизить процент госпитализированных детей с внебольничной пневмонией. В связи с этим, при назначении АБТ на догоспитальном этапе следует отдавать предпочтение удобным формам приема и дозирования препарата для повышения приверженности родителей к терапии. В случае назначения амоксициллина в высоких дозах с трехкратным приемом, необходимо уделять особое внимание объяснению родителям важности приема препарата именно в такой дозе и кратности его приема, а также предупреждать о развитии возможных осложнений в случае несоблюдения рекомендаций лечащего врача.

На основании полученных в ходе проведенного исследования данных, нами разработан и внедрен на базе детского пульмонологического отделения СЦМиД алгоритм диагностики ВП, а также тактики лечения на догоспитальном этапе в рамках ЛДО СЦМиД.

## ВЫВОДЫ

1. Установлены основные возбудители ВП за 2022-2023 гг: микоплазма (38,6%, из них 18,8% в составе микст-инфекций) и пневмококк (24,3%). Самым частым вариантом микст-инфекции было сочетание микоплазмы и пневмококка 8.1%). Оставшуюся часть возбудителей составили другие бактерии и вирусы (37,1%), при этом наиболее часто из них встречались золотистый стафилококк (14,3%) и гемофильная палочка (13,6%).

2. При анализе возрастных групп пациентов 5-7 лет и 0-4 года наиболее часто встречалась микоплазма среди детей от 5 до 7 лет (n=42, 77,7%), в группе от 0 до 4х лет микоплазма встречалась реже – n=12, 22,3%. При этом наиболее частая встречаемость возбудителя отмечалась именно в 2023 г (2023 г – n=36, 66,6%, 2022 г – n=18, 33,4%).

2. Установлено, что ПЦР диагностика пневмококка и гемофильной палочки в мокроте - наиболее чувствительный и специфичный метод экспресс-диагностики, позволяющий в первые сутки выявить возбудителя пневмонии. При этом, метод ПЦР выявления пневмококка в крови показал низкую чувствительность, но высокую специфичность. Экспресс-тест обнаружения антигена пневмококка в моче показал низкую специфичность и чувствительность.

3. Выявлены прогностически значимые факторы риска тяжелого течения ВП у детей 0-7 лет: мужской пол; возраст младше 24 мес. жизни; отсутствие вакцинации против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа; течение ВП в сочетании с бронхиальной обструкцией; наличие патологии лор-органов; отсутствие проводимой АБТ на догоспитальном этапе у детей с ВП.

4. УЗИ легких при сравнении с КТ ОГК и рентгенографией обладает высокой информативностью и специфичностью, а также высокой предсказательностью выявляемых позитивных изменений, что может быть использовано в первые сутки заболевания в качестве скринингового метода диагностики ВП в совокупности с клинической картиной и данными лабораторного исследования.

5. Определено, что приверженность пациентов и их родителей к антибактериальной терапии существенно влияет на её эффективность и прогноз течения заболевания.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрение ПЦР диагностики пневмококка и гемофильной палочки в мокроте пациента позволит в первые сутки подобрать наиболее эффективную антибактериальную терапию и снизить риск развития осложнений, с сокращением койко-дней в стационаре.

2. В первые сутки госпитализации следует обращать внимание на прогностически значимые факторы риска для предупреждения развития тяжелого течения заболевания (отсутствие вакцинации против пневмококка и гемофильной палочки, возраст младше 2х лет, отсутствие АБТ на догоспитальном этапе, наличие патологии ЛОР-органов и хронических заболеваний с частыми обострениями, сочетание бронхиальной обструкции с течением ВП).

3. У детей дошкольного возраста целесообразно применение УЗИ легких в качестве скринингового метода диагностики; в случае выявления патологических эхо-признаков на ультразвуке, ребенок направляется на лучевую диагностику (рентгенография, компьютерная томография органов грудной клетки)

4. Ведущими эхо-признаками, указывающими на изменение легочной ткани, при ВП являются: широкие или узкие, множественные В-линии, участки консолидации, симптом «штрих-кода» и «белого легкого».

5. Изменения, выявленные на УЗИ-легких, могут различаться в зависимости от этиологии возбудителя. Так, широкие В-линии в сочетании с консолидациями, или без них (только широкие В-линии), что говорят о выраженности интерстициальных изменений и чаще всего коррелируют с участками «матового стекла» на КТ ОГК. Для бактериальных патогенов характерно наличие менее выраженных В-линий, при этом участки консолидации, наоборот, больше по размеру.

6. При выборе препарата антибактериальной терапии следует отдавать предпочтение энтеральным формам с однократным приемом препарата в течение суток, что повышает приверженность к проводимой терапии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АБР – антибиотикорезистентность

АБТ- антибактериальная терапия

АГ – антиген

БАЛ – бронхоалвеолярный лаваж

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероидные препараты

ДДОУ дошкольные образовательные учреждения

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ДНК – дизоксирибонуклеиновая кислота

ЗППП - заболевания, передающиеся половым путем

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ЛОР – оториноларингология

НДП – нижние дыхательные пути

НК - нуклеиновых кислот

ОАК – общий анализ крови

ОГК – органы грудной клетки

ОРИ – острые респираторные инфекции

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОРИТН - отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОШ- отношение шансов

ПКТ – прокальцитонин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РИ ОГК – рентгенологическое исследование органов грудной клетки

РСВ- респираторно-синцитиальный вирус

РФ – Российская Федерация

СМП - скорой медицинской помощи

СРБ- С-реактивный белок

США – Соединенные Штаты Америки

УЗИ – ультразвуковое исследование легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization : Library and Digital Information Networks : website / Global Health Estimates, 2019. – URL : <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
2. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age / I. Rudan, L. Tomaskovic, C. Boschi-Pinto, H. Campbell // Bull World Health Organ. – 2004. – Vol. 82. – № 12. – P. 895-903.
3. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. Дети / М. Д. Бакрадзе, А. А. Баранов, Е. А. Вишнева [и др.]. – Москва, 2021. – 74 с.
4. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения / Т. Н. Биличенко, Е. В. Быстрицкая, А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26. – № 4. – С. 389-397. – DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397.
5. Брико, Н. И. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы / Н. И. Брико, В. А. Коршунов, К. С. Ломоносов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76. – №1. – С. 28-42. – DOI: 10.15690/vramn1404.
6. Stadler, J. A. M. Lung ultrasound for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children / J. A. M. Stadler, S. Andronikou, H. J. Zar // Pediatr Radiol. – 2017. – Vol. 47. – № 11. – P. 1412-1419. – DOI: 10.1007/s00247-017-3910-1.
7. Внебольничная пневмония у детей. Клиническое руководство / Н. А. Геппе [и др.]. – Москва : МедКом-Про, 2020. – 80 с. – ISBN 978-5-9500978-3-6. – Режим доступа: <https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/Vnebolnichnaya.pdf>.
8. Meyer Sauter, P. M. *Mycoplasma pneumoniae*: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions / P. M. Meyer Sauter, M. L. Beeton // Lancet Microbe. – 2024. – Vol. 5. – № 2. – P. e100-e101. – DOI: 10.1016/S2666-5247(23)00344-0.

9. Global research trends of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a bibliometric analysis / Z. Song, G. Jia, G. Luo [et al.] // *Front Pediatr.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1306234. – DOI: 10.3389/fped.2023.1306234.
10. Kumar, S. *Mycoplasma pneumoniae*: among the smallest bacterial pathogens with great clinical significance in children / S. Kumar, S. Kumar // *Indian J Med Microbiol.* – 2023. – Vol. 46. – P. 100480. – DOI:10.1016/j.ijmmb.2023.100480.
11. Clinical features and “early” corticosteroid treatment outcome of pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia / J. R. Liu, R. X. He, X. Y. Zhang, F. Zhao, L. Y. Liu, H. Wang [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – № 10. – P. 1135228. – DOI:10.3389/fcimb.2023.1135228.
12. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study / E. B. Spuesens, P. L. Fraaij, E. G. Visser [et al.] // *PLoS Med.* – 2013. – Vol. 10. – № 5. – e1001444.
13. Андрейчикова, Е. А. Диагностическая значимость теста *Biax now S. pneumoniae* у пациентов с внебольничной пневмонией / Е. А. Андрейчикова, Н. С. Павленко // *Вестник ХГУ им. Н. Ф. Катанова.* – 2014. – №8. – С. 14-16. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskaya-znachimost-testa-biax-now-s-pneumoniae-u-patsientov-s-vnebolnichnoy-pnevmoniey> (дата обращения: 18.08.2024).
14. Диагностика острого бронхита и внебольничной пневмонии и тактика антибактериальной терапии с применением амоксициллина / Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Н. И. Хохлова [и др.] // *Лечащий Врач.* – 2021. – № 11. – С. 30-36.
15. Talwar, N. Pediatric Lung Ultrasound (PLUS) in the diagnosis of Community-Acquired Pneumonia (CAP) requiring hospitalization / N. Talwar, L. Manik, K. Chugh // *Lung India.* – 2022. – Vol. 39. – № 3. – P. 267-273. – DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_284\_21.
16. Lung ultrasound in the diagnosis and monitoring of 30 children with coronavirus disease 2019 / A. M. Musolino, M. C. Supino, D. Buonsenso [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2021 – Vol. 56. – № 5. – P. 1045-1052. – DOI: 10.1002/ppul.25255.
17. SAFE-R+ ультразвуковой протокол в практике врача-реаниматолога отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных / А. А.

Крушельницкий, Д. И. Юденков, М. В. Кондратьев, А. С. Петрова, О. Ф. Серова // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 10. – №1. – С. 34-39. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/safe-r-ultrazvukovoy-protokol-v-praktike-vracha-reanimatologa-otdeleniya-reanimatsii-i-intensivnoy-terapii-novorozhdennyh>.

18. Вирусные и бактериальные поражения легких у детей, алгоритмы диагностики и терапии / А. Б. Малахов, А. Ю. Седова, Н. Г. Колосова [и др.] // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25. – № 8. – С. 505-511. – DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202345.

19. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001–2015: A systematic review / G. Ning, X. Wang, D. Wu [et al.] // Hum Vaccin Immunother. – 2017. – Vol. 13. – № 11. – P. 2742-2750. – DOI: 10.1080/21645515.2017.1371381.

20. 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. 2004445. – DOI: 10.1183/13993003.04445-2020.

21. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 / M. Harris, J. Clark, N. Coote [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66. – Suppl. 2. – P. ii1-23. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.

22. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America / J. S. Bradley, C. L. Byington, S. S. Shah [et al.] // Clin Infect Dis. – 2011. – Vol. 53. – e25-76. – DOI: 10.1093/cid/cir531.

23. Meyer Sauter, P. M. Childhood community-acquired pneumonia / P. M. Meyer Sauter // Eur J Pediatr. – 2024 – Vol. 183. – № 3. – P. 1129-1136. – DOI: 10.1007/s00431-023-05366-6.

24. Community acquired pneumonia in children / I. J. Haq, A. C. Battersby, K. Eastham, M. Mckean // BMJ. – 2017. – Vol. 356. – P. j686. – DOI: 10.1136/bmj.j686.

25. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age / I. Rudan, L. Tomaskovic, C. Boschi-Pinto, H. Campbell // *Bull World Health Organ.* – 2004. – Vol. 82. – № 12. – P. 895-903.
26. 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. – P. 835-845. – DOI: 10.1056/NEJMoa1405870.
27. Современные подходы к ведению детей с внебольничной пневмонией / А. А. Баранов, Р. С. Козлов, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // *Педиатрическая фармакология.* – 2023. – Т. 20. – № 1. – С. 17-41. – DOI: 10.15690/pf.v20i1.2534.
28. Krafft, C. *Mycoplasma pneumonia* in children and adolescents / C. Krafft, C. Christy // *Pediatrics in Review.* – 2020. – Vol. 41. – № 1. – P. 12-19. – DOI: 10.1542/pir.2018-0016.
29. 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. – e057957. – DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057957.
30. World Health Organization : Library and Digital Information Networks : website / Global Health Observatory. Proportions of child death by cause. –URL: [http://www.who.int/gho/child\\_health/en/index.html](http://www.who.int/gho/child_health/en/index.html). (Accessed on 24 July 2014).
31. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children / I. C. Michelow, K. Olsen, J. Lozano [et al.] // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 113. – № 4. – P. 701-707.
32. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country / C. M. Nascimento-Carvalho, C. T. Ribeiro, M. R. Cardoso [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2008. – Vol. 27. – № 10. – P. 939-941.
33. Recommended childhood and adolescent immunization schedules--United States, 2009 / American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123. – № 1. – P. 189-190.

34. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized school-age children: evidence for high prevalence of viral infections / M. N. Tsolia, S. Psarras, A. Bossios [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2004. – Vol. 39. – № 5. – P. 681-686.
35. Etiology and clinical study of community-acquired pneumonia in 157 hospitalized children / T. Tajima, E. Nakayama, Y. Kondo [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2006. – Vol. 12. – № 6. – P. 372-379.
36. Epidemiology of invasive group A Streptococcal infections in the United States, 2005-2012 / G. E. Nelson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 63. – P. 478-486.
37. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis / C. Rambaud-Althaus, F. Althaus, B. Genton, V. D'Acremont // *Lancet Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15. – № 4. – P. 439-450.
38. A Systematic Review of Tools to Measure Respiratory Rate in Order to Identify Childhood Pneumonia / A. S. Ginsburg, J. L. Lenahan, R. Izadnegahdar, J. M. Ansermino // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 197. – № 9. – P. 1116-1127.
39. Risk factors for complicated community-acquired pneumonia in children / G. D. Tuğcu, B. Özsezen, İ. Türkyılmaz [et al.] // *Pediatr Int.* – 2022. – Vol. 64. – № 1. – e15386. – DOI: 10.1111/ped.15386.
40. Complicated pneumonia in children / F. M. de Benedictis, E. Kerem, A. B. Chang [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – № 10253. – P. 786-798.
41. Risk factors for the development of pleural empyema in children / M. A. Elemraid, M. F. Thomas, A. P. Blain [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50. – № 7. – P. 721-726. – DOI: 10.1002/ppul.23041.
42. Risk factors of progressive community-acquired pneumonia in hospitalized children: a prospective study / C. Y. Huang, L. Chang, C. C. Liu [et al.] // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2015. – Vol. 48. – № 1. – P. 36-42. – DOI: 10.1016/j.jmii.2013.06.009.
43. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case- Control Study / M. Le Bourgeois, A. Ferroni, M. Leruez-Ville [et al.] // *J Pediatr.* – 2016. – Vol. 175. – P. 47-53. – e3. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.05.025.

44. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia / K. Krenke, M. Krawiec, G. Kraj [et al.] // *Clin Respir J.* – 2018. – Vol. 12. – № 1. – P. 253-261. – DOI: 10.1111/crj.12524.
45. Predictive risk factors for complicated pneumonia in Malaysian children / J. M. Ooi, K. P. Eg, K. Chinna [et al.] // *J Paediatr Child Health.* – 2019. – Vol. 55. – № 4. – P. 406-410. – DOI: 10.1111/jpc.14213.
46. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia / K. Krenke, M. Krawiec, G. Kraj [et al.] // *Clin Respir J.* – 2018. – Vol. 12. – № 1. – P. 253-261. – DOI: 10.1111/crj.12524.
47. Meganathan, P. Predicting Complicated Parapneumonic Effusion in Community Acquired Pneumonia: Hospital Based Case-Control Study / P. Meganathan, S. Awasthi // *Indian J Pediatr.* – 2019. – Vol. 86. – № 2. – P. 140-147. – DOI: 10.1007/s12098-018-2769-y.
48. Особенности бронхообструктивного синдрома при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста / Е. И. Юлиш, Ю. А. Сорока, О. Е. Чернышева [и др.] // *Здоровье ребенка.* – 2010. – Т. 5. – № 26. – С. 27-31.
49. Risk Factors for Severe Community-acquired Pneumonia Among Children Hospitalized With CAP Younger Than 5 Years of Age / W. Shan, T. Shi, K. Chen [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2019. – Vol. 38. – № 3. – P. 224-229. – DOI: 10.1097/INF.0000000000002098.
50. Age-specific risk factors of severe pneumonia among pediatric patients hospitalized with community-acquired pneumonia / L. Chen, C. Miao, Y. Chen [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2021 – Vol. 47. – № 1. – P. 100. – DOI: 10.1186/s13052-021-01042-3.
51. Mycoplasma Pneumoniae Testing and Treatment Among Children With Community-Acquired Pneumonia / S. Desai, M. Hall, S. C. Lipsett [et al.] // *Hosp Pediatr.* – 2021. – Vol. 11. – № 7. – P. 760-763. – DOI: 10.1542/hpeds.2020-005215.
52. Acute Respiratory Infection Treatment Unit Study Group. Risk Factors for the Development of Pneumonia and Severe Pneumonia in Children / J. P. Goyal, P. Kumar, A. Mukherjee [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2021. – Vol. 58. – № 11. – P. 1036-1039.

53. Incidence and Risk Factors for Severe Pneumonia in Children Hospitalized with Pneumonia in Ujjain, India / S. K. Kasundriya, M. Dhaneria, A. Mathur, A. Pathak // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. – Vol. 17. – № 13. – P. 4637. – DOI: 10.3390/ijerph17134637.
54. Risk Factors for Severe Pneumonia According to WHO 2005 Criteria Definition Among Children <5 Years of Age in Thai Binh, Vietnam: A Case-Control Study / V. T. Hoang, T. L. Dao, P. Minodier [et al.] // *J Epidemiol Glob Health*. – 2019. – Vol. 9. – № 4. – P. 274-280. – DOI: 10.2991/jegh.k.191009.001.
55. 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.
56. 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. – № 1. – P. 71.
57. С-реактивный белок - главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях / С. В. Минаев, А. В. Исаева, А. Н. Обедин [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2011. – Vol. 22. – № 2. – P. 95-99.
58. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia / P. Ramírez, M. Ferrer, V. Martí [et al.] // *Crit Care Med*. – 2011. – Vol. 39. – P. 2211-2217.
59. Consecutive Measures of CRP Correlate with Length of Hospital Stay in Patients with Community-Acquired Pneumonia / R. Farah, R. Khamisy-Farah, N. Makhoul // *Isr Med Assoc J*. – 2018. – Vol. 20. – № 6. – P. 345-348.
60. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis / L. Simon, F. Gauvin, D. K. Amre [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2004. – Vol. 39. – № 2. – P. 206-217. – DOI: 10.1086/421997.

61. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы) / М. А. Харитонов, В. В. Салухов, Е. В. Крюков [и др.] // МС. – 2021. – №16. – С. 60-77.
62. Eber, E. ERS handbook of paediatric respiratory medicine / E. Eber, F. Midulla. – European Respiratory Society, 2013. – 719 p.
63. Blood Culture in Evaluation of Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis / P. Y. Iroh Tam, E. Bernstein, X. Ma, P. Ferrieri // Hosp Pediatr. – 2015. – Vol. 5. – № 6. – P. 324-436.
64. Amplisens.ru : научно-производственная лаборатория : сайт / АмплиСенс® Пневмо-квант-FL. Количественное определение ДНК *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. – URL: <https://www.amplisens.ru/catalog/4nabory-reagentov-dlya-ptsrdiagnotiki-infektsionnykh-bolezney-cheloveka/48-neuroinfektsii/amplisens-pnevmokvantfl-kolichestvennoe-opredelenie-dnk-streptococcus-pneumoniae-i-haemophilus-influ/>.
65. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* / A. Sinclair, X. Xie, M. Teltscher [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51. – № 7. – P. 2303–2310.
66. Структура и Клинико-anamnestическая характеристика симптоматической эпилепсии в Республике Хакасия / Е. С. Андропова, О. И. Зайцева, Е. В. Косова, Л. С. Эверт // Вестник ХГУ им. Н. Ф. Катанова. – 2014. – № 8. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-i-kliniko-anamnesticheskaya-harakteristika-simptomaticheskoy-epilepsii-v-respublike-hakasiya> (дата обращения: 18.08.2024).
67. Пневмония (внебольничная). Клинические рекомендации / Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – Москва: Оригинал-макет, 2022. – 82 с.
68. Чучалин, А. Г. Клинические рекомендации / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – Москва : ГЭОТАР Медиа, 2005. – 240 с.

69. British Thoracic Society : website. – 2022. – URL: <https://www.brit-thoracic.org.uk>.
70. Weigl J. Community acquired pneumonia in Germany. 21th Ann.Meeting of ESPID, Taormina, Sicily, April 9-12, 2003, abstr.47. – P. 24.
71. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. – Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. – 97 с.
72. Ультразвуковое исследование легких в диагностике острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей / Ю. П. Васильева, Н. В. Скрипченко, И. В. Бабаченко [и др.] // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21. – № 5. – С. 50-57.
73. Can lung ultrasound differentiate between bacterial and viral pneumonia in children? / D. Malla, V. Rathi, S. Gomber, L. Upreti // J Clin Ultrasound. – 2021. – Vol. 49. – № 2. – P. 91-100. – DOI: 10.1002/jcu.22951.
74. Lichtenstein, D. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol / D. Lichtenstein, G. Meziere // Chest. – 2008. – Vol. 134. – № 1. – P. 117-125.
75. International Federation for Emergency Medicine Consensus Statement: Sonography in hypotension and cardiac arrest (SHoC): an international consensus on the use of point of care ultrasound for undifferentiated hypotension and during cardiac arrest / P. Atkinson, J. Bowra, J. Milne [et al.] // CJEM. – 2017. – Vol. 19. – № 6. – P. 459-470.
76. Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST): results from an international consensus statement / T. M. Scalea, A. Rodriguez, W. C. Chiu [et al.] // J Trauma. – 1999. – Vol. 46. – P. 466-472.
77. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) / Y. Singh, C. Tissot, M. V. Fraga [et al.] // Crit Care. – 2020. – Vol. 24. – № 1. – P. 65.
78. Escourrou, G. Lung ultrasound decreased radiation exposure in preterm infants in a neonatal intensive care unit / G. Escourrou, D. De Luca // Acta Paediatr. – 2016. – Vol. 105. – № 5. – P. 237-239.

79. The diagnosis of neonatal pulmonary atelectasis using lung ultrasonography / J. Liu, S. W. Chen, F. Liu [et al.] // *Chest*. – 2015. – Vol. 147. – № 4. – P. 1013-1019.

80. Focus ultrasound in the practice of a cardiologist. Russian consensus document / Yu. V. Mareev, O. N. Dzhioeva, O. T. Zorya [et al.] // *Kardiologiya*. – 2021. – Vol. 61. – № 11. – P. 4-23. – DOI: 10.18087/cardio.2021.11.n1812.

81. Bedside Lung Ultrasound in Emergency Protocol as a Diagnostic Tool in Patients of Acute Respiratory Distress Presenting to Emergency Department / C. J. Patel, H. B. Bhatt, S. N. Parikh [et al.] // *J Emerg Trauma Shock*. – 2018. – Vol. 11. – № 2. – P. 125-129. – DOI:10.4103/JETS. JETS\_21\_17.

82. Lung Ultrasound in Critical Care and Trauma / J. U. Choi, A. Alharthy, D. Karakitsos [et al.] // *Thoracic Ultrasound and Integrated Imaging*. – Springer. – 2020. – P. 175-80. – ISBN: 978-3-319-93055-8. – DOI: 10.1007/978-3-319-93055-8\_11.

83. Опыт применения фокусного ультразвукового исследования легких в практике врача анестезиолога-реаниматолога / Д. В. Корсунский, Т. Г. Утина, О. Н. Джioева, О. М. Драпкина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2022. – Т. 21. – №12. – С. 50-54. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-fokusnogo-ultrazvukovogo-issledovaniya-legkih-v-praktike-vracha-anesteziologa-reanimatologa-1> (дата обращения: 20.08.2024).

84. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». – *Педиатрия. Consilium Medicum*. – 2018. – № 3. – С. 10-14. – DOI: 10.26442/2413-8460\_2018.3.10-15.

85. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2–59 months: a multi-centre, double blind, randomised controlled trial in Pakistan / T. Hazir, S. A. Qazi, Y. Bin Nisar [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2007. – Vol. 92. – № 4. – P. 291-297. – DOI: 10.1136/adc.2005.092494.

86. Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia – NSW Health – Guideline – March 2018. – URL: [https://www1.health.nsw.gov.au/pds/pages/doc.aspx?dn=GL2015\\_005](https://www1.health.nsw.gov.au/pds/pages/doc.aspx?dn=GL2015_005).

87. 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. – Vol. 175. – № 5. – P. 475-482. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.6735.

88. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в Российской Федерации / Р. С. Козлов, М. В. Сухорукова, С. В. Сидоренко [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17. – № 3. – С. 217-226.

89. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Russia / D. Torumkunev, N. Mayanskiy, M. Edelstein [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2018. – Vol. 73. – Suppl. 5. – v14-v21. – DOI: 10.1093/jac/dky065.

90. Актуальные вопросы диагностики и выбора эффективной антибактериальной терапии острого бронхита и внебольничной пневмонии у детей / Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Т. А. Колпакова, А. В. Васюнин, В. Г. Кузнецова // Лечащий врач. – 2024. – Т. 27. – №2. – С. 55-64. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-diagnostiki-i-vybora-effektivnoy-antibakterialnoy-terapii-ostrogo-bronhita-i-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-detey>. (дата обращения: 21.08.2024).

91. Кремлевская, С. П. Клинико-патогенетические аспекты и оптимизация диетотерапии внебольничных пневмоний у детей : специальность 3.1.22 «Инфекционные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кремлевская София Павловна; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2024. – 143 с.

92. Распространённость возбудителей орви, гриппа и covid-19 у лиц без симптомов респираторной инфекции / С. Б. Яцышина, М. В. Мамошина, М. А. Елькина [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – №4.

93. Early recognition of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia by chest ultrasound / A. Testa, G. Soldati, R. Copetti [et al.] // *Crit Care*. – 2012. – Vol. 16. – № 1. – R30.
94. The Usefulness of Lung Ultrasound for the Aetiological Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia in Children / V. Berce, M. Tomazin, M. Gorenjak, T. Berce, B. Lovrenčić // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 17957. – DOI: 10.1038/s41598-019-54499-y.
95. A simplified lung ultrasound for the diagnosis of interstitial lung disease in connective tissue disease: a meta-analysis / H. Qin, X. W. W. Zhang, D. S. Sun, X. M. Chen, S. F. Yuan, Z. H. Gong, L. Liu // *Arthritis Res Ther*. – Vol. 21. – №1. – P. 93. – DOI:10.1186/s13075-019-1888-9.
96. Increased Severity of *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Spanish Children / A. Méndez-Echevarría, L. Calle-Miguel, S. Miralbés [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2024. – DOI:10.1097/INF.0000000000004461.
97. Surge in *Mycoplasma Pneumoniae* infection and Respiratory Viruses Co-infection in Children With Community-Acquired Pneumonia in the Post-Pandemic / C. Krafft, C. Christy, J. Chi, H. Tang, F. Wang, Y. Wang, Z. Chen // *Pediatric Health Med Ther*. – 2024. – Vol. 15. – P. 279-288. – DOI: 10.2147/PHMT.S473669.
98. Comparison of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children admitted with community acquired pneumonia before and during the COVID-19 pandemic: a retrospective study at a tertiary hospital of southwest China / L. Ai, B. Liu, L. Fang, C. Zhou, F. Gong // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2024. – Vol. 43. – № 6. – P. 1213-1220. – DOI: 10.1007/s10096-024-04824-9.
99. *Mycoplasma pneumoniae* infections and primary immune deficiencies / D. Poddighe, E. Demirkaya, V. Sazonov, M. Romano // *Int J Clin Pract*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 6343818. – DOI:10.1155/2022/6343818.
100. 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. – DOI:10.3201/eid2607.200017.

101. The development of COVID-19 treatment/ Y. Yuan, B. Jiao, L. Qu, D. Yang, R. Liu // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – № 11. – P. 25246. – DOI:10.3389/fimmu.2023.1125246.

102. Silva, S. J. R. D. Collapse of the public health system and the emergence of new variants during the second wave of the COVID-19 pandemic in Brazil / S. J. R. D. Silva, L. Pena // *One Health.* – 2021. – Vol. 13. – P.100287. – DOI:10.1016/j.onehlt.2021.100287.

103. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году : Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с. – ISBN 978–5–7508–2132–7. – URL: [https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-\\_O-sostoyanii-sanitarno\\_epidemiologicheskogo-blagopoluchiyana-seleniya-v-Rossiyskoj-Federatsii-v-2023-godu\\_.pdf](https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-_O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiyana-seleniya-v-Rossiyskoj-Federatsii-v-2023-godu_.pdf).

104. Факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста / А. Ю. Седова, А. Б. Малахов, М. Д. Шахназарова [и др.] // *Медицинский Совет.* – 2024. – № 1. – С. 282-292. – DOI:10.21518/ms2024-015.

105. Ультразвуковое исследование легких в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии у детей / А. Ю. Седова, А. Б. Малахов, Н. В. Алексакова [и др.] // *Вопросы практической педиатрии.* – 2024. – Т. 19. – № 3. – С. 122-131. – DOI: 10.20953/1817-7646-2024-3-122-131.

106. Опыт использования синдромальных подходов к диагностике респираторных инфекций / А. Б. Малахов, П. В. Бережанский, А.Ю. Седова [и др.] // *Вопросы практической педиатрии.* – 2023. – Т. 18. – № 5. – С. 27-33. – DOI: 10.20953/1817-7646-2023-5-27-33.

107. Неклюдова, Г. В. Ультразвуковое исследование легких: возможности диагностики повреждения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Г. В. Неклюдова, С. Н. Авдеев // *Пульмонология.* – 2020. – Т. 30. – №5. – С. 577-586.

108. Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema / A. J. Blaschke, C. Heyrend, C. L. Byington [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2011. – Vol. 30. – P. 289-294.

109. Праскурничий, Е. А. Ультразвуковое исследование легких: актуальный метод в условиях новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 / Е. А. Праскурничий, Ю. В. Стефаненкова, М. А. Тураева // *Пульмонология.* – 2020. – Т. 30. – № 5. – С. 671-678. – DOI 10.18093/0869-0189-2020-30-5-671-678.

110. Стецюк, О. У. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний / О. У. Стецюк, И. В. Андреева, О. А. Егорова // *РМЖ. Медицинское обозрение.* – 2019. – Т. 3. – № 9-2. – С. 78-83.