ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Национальный научно–практический центр здоровья детей»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГАДЛИЯ ДИАНА ДЖАНСУХОВНА

КЛИНИКО — ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТЯЖЁЛЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

14.01.08 Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Бакрадзе Майя Джемаловна

Москва-2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ_____3

ВВЕДЕНИЕ_____4

ГЛАВА I. Тяжелые бактериальные инфекции _____10

1.1 Введение_____10

1.2 Основные виды патологии в группе тяжелой бактериальной инфекции у детей_____11

1.3 Клиническая картина_____14

1.4 Маркеры бактериальной инфекции_____22

1.5 Лечение_____26

ГЛАВА II. Объем и методы исследования_____31

ГЛАВА III. Диагностическая значимость панели клинических признаков тяжести заболевания при диагностике ТБИ у детей с лихорадочным состоянием _____42

ГЛАВА IV. Диагностическая значимость признаков тяжести у детей с нетяжелой бактериальной и вирусной инфекцией_____79

ГЛАВА V. Особенности диагностики микоплазменной инфекции_____93

ГЛАВА VI. Сравнение признаков тяжести заболевания у пациентов различных групп_____100

ГЛАВА VII. Заключение _____109

ВЫВОДЫ _____118

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ _____119

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ _____120

Список сокращений

АТ – антитела

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМС – инфекция мочевой системы

КТ – компьютерная томография

ЛБОИ – лихорадка без очага инфекции

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПКТ - прокальцитонин

ППР – прогностический положительный результат

ПОР – прогностический отрицательный результат

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНИФ – реакция непрямой иммунофлюаристенции

СРБ – С- реактивный белок

ТБИ – тяжелая бактериальная инфекция

Введение

Актуальность работы

Бактериальные инфекции являются одной из основных причин заболеваемости и смертности у детей [62]. Принципиальные трудности в дифференциальной диагностике бактериальных инфекций от вирусных заключается в сходстве клинической картины. У некоторых пациентов инфекционный процесс может протекать без характерных признаков и симптомов, а несвоевременная диагностика и лечение бактериальной инфекции может привести к серьезным осложнениям. В то же время, лечение вирусных инфекций с помощью антибиотиков является неэффективным и способствует развитию резистентности к антибиотикам, токсичности, аллергическим реакциям, и требует больше расходов на здравоохранение [5]. Исследования, проведенные Всемирной организацией здравоохранения, показывают, что на каждые 100 респираторных инфекций, лишь 20 требует лечения антибиотиками.

Особенно опасна в детском возрасте небольшая группа тяжелых бактериальных инфекций, угрожающих летальным исходом, либо тяжелым заболеванием с вероятностью инвалидизации. Своевременная диагностика этих инфекции на догоспитальном этапе является залогом успешного лечения. Дифференциальная диагностика этих инфекций и значительно более многочисленных вирусных инфекций позволяет резко сократить необоснованность назначения антибиотиков.

De S., Williams G.J. и авторы в своем исследовании продемонстрировали, что подъем температуры не является точным маркером тяжелой бактериальной инфекции у детей. В то же время подъем температуры у 70–80% остро заболевших детей может сопровождаться признаками и симптомами заболевания, указывающие на высокую вероятность тяжелой бактериальной инфекции, позволяющими у постели пациента поставить хотя бы предположительный диагноз, что в значительной

степени облегчит выбор лечебной тактики. С другой стороны, лихорадка у остро заболевших детей редко бывает изолированной. В 70-80% случаев она сопровождается другими признаками и симптомами заболевания, которые могли бы указывать на высокую вероятность тяжелой бактериальной инфекции. Их поиск традиционно привлекал внимание отечественных педиатров. Так, в отечественной литературе последних десятилетий активно использовался термин «интоксикация», который, по сути, является собирательным понятием, лишь подчеркивающим тяжесть состояния больного, без балльной оценки диагностической или прогностической значимости отдельных симптомов. С другой стороны, лихорадящие дети в том или ином сочетании демонстрируют такие клинические признаки, как раздражительность, снижение физической активности, снижение аппетита, отказ от еды и/или питья, рвота, безутешность плача, сонливость, отсутствие глазного контакта с врачом. Однако их диагностическая ценность относительна и требует дополнительных исследований [36]. В отечественной педиатрии концепция тяжелых бактериальных инфекций еще не нашла должного места, что делает изучение их клинических признаков актуальной задачей.

Диагностику инфекционного процесса при острых заболеваниях у детей часто приходится дополнять изучением уровней информативных клинико-лабораторных маркеров.

«Классические» маркеры воспаления, такие как количество лейкоцитов, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), являются диагностическими маркерами воспалительных и инфекционных заболеваний. Однако, их уровни при разных болезнях могут различаться.

Исследования последних лет показали, что такие признаки, как высокий лейкоцитоз (15-25х10*9/л), повышение показателей С-реактивного белка, прокальцитонина наблюдаются при бактериальной этиологии заболевания, однако и низкие уровни данных параметров не могут исключить бактериальную природу заболевания. Нередко повышение

маркеров воспаления наблюдаются при чисто вирусных процессах и должны интерпретироваться в зависимости от клинического синдрома (Таточенко В.К., Федоров А. М., Бакрадзе М.Д., Ботвиньева В. В., Старовойтова Е. В.). Однако ввиду сходства их клинических проявлений дифференциальная диагностика вирусных и бактериальных инфекции представляет большие трудности.

Изучение маркеров воспаления увеличивающих возможность скорейшей дифференциальной диагностики бактериальной и вирусной инфекции, а также определение маркеров для ранней диагностики бактериальных инфекций важен, для выбора тактики лечения, уменьшения злоупотребления антибиотиками, и, возможно, улучшения отдаленных результатов [87]. Поэтому разработка дифференциальной оценки маркеров воспаления при разной патологии является весьма актуальной.

Выявление тяжелых форм весьма актуально и при внебольничной пневмонии. Хотя диагностика пневмонии разработана достаточно хорошо, приходится часто сталкиваться с диагностическими ошибками и нерациональной терапией, которые связаны с недостаточной разработанностью клинических характеристик типичных (в основном тяжелых, вызванных пневмококком) и атипичных (с благоприятным прогнозом, чаще вызванных микоплазмой, реже хламидиями) пневмоний.

В мировой литературе вопросам диагностики, в т.ч. клинической, тяжелых бактериальных инфекций до сего времени уделяется много внимания [29, 40, 80, 81], что связано с многообразием этой патологии и необходимостью объективной оценки все новых лабораторных методов диагностики [24, 25, 29, 33]. В отечественной педиатрии концепция тяжелых бактериальных инфекций еще не нашла должного места, что делает изучение их клинических и лабораторных признаков актуальной задачей.

Цель исследования:

Определить диагностическую ценность клинических признаков тяжелых бактериальных инфекций у лихорадящих детей и оценить возможность их использования в педиатрической практике для дифференциальной диагностики с инфекционными болезнями не бактериальной природы.

Задачи исследования:

1. Установить информативность панели клинических признаков для выявления тяжелых бактериальных инфекций и дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей.
2. Определить чувствительность, специфичность, прогностические значения панели клинических признаков для тяжелых, в том числе осложненных, бактериальных инфекций у детей.
3. Сравнить диагностическую значимость панели клинических признаков с информативностью лабораторных маркеров активности бактериального воспаления (количества лейкоцитов, уровня С-реактивного белка и прокальцитонина).
4. Изучить клинические признаки и особенности серологической диагностики инфекций дыхательных путей, вызванных *M. pneumoniae* у детей.

Научная новизна:

Впервые показана диагностическая ценность панели признаков тяжести заболевания для дифференциальной диагностики тяжелой бактериальной и вирусной инфекции, а также для выявления случаев бактериемии у детей с лихорадкой без очага инфекции.

Новым фактом также явилась оценка диагностического значения отдельных клинических симптомов тяжести заболевания для диагностики тяжелых бактериальных инфекций с вычислением чувствительности,

специфичности, положительного и отрицательного прогностического результата для каждого признака и при разных формах ТБИ.

Впервые в педиатрической практике показана неинформативность признаков тяжести для диагностики осложненных форм пневмонии, инфекции мочевой системы, а также стрептококковых тонзиллитов.

Доказано, что наличие признаков тяжести заболевания у детей с фебрильной лихорадкой, является показанием для определения лабораторных маркеров бактериальной инфекции. Полученные данные о значении трех маркеров бактериального воспаления позволяет по новому подойти к их использованию.

Впервые в работе продемонстрирована возможность использования клинических и рентгенологических признаков для диагностики микоплазменной пневмонии, позволяющая диагностировать это заболевание до появления в крови специфических антител и начать своевременное этиотропное лечение антибактериальными препаратами из группы макролидов.

Практическая значимость:

Показано, что использование панели клинических признаков тяжести заболевания даёт возможность уже на догоспитальном этапе диагностировать тяжелые бактериальные инфекции (пневмония, инфекции мочевой системы, бактериемия), выделяя их из общей массы лихорадящих детей, что позволяет своевременно начать антибактериальную терапию.

Использование разработанной панели клинических признаков тяжести болезни позволяет провести дифференциальный подход к оценке признаков тяжести при разных формах тяжелой бактериальной инфекции.

В работе приведен характерный клинический комплекс признаков микоплазменной пневмонии, и проведена оценка серологической диагностики в зависимости от сроков обследования.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, февраль 2016 г.); XV Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, декабрь 2016 г.)

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, иллюстрирована 63 таблицами, 8 рисунками и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 94 источника, из которых 14 отечественных и 80 зарубежных авторов.

ГЛАВА I.
Тяжелые бактериальные инфекции

(обзор литературы).

1.1. Введение

Тяжелая бактериальная инфекция — термин, принятый для лихорадочных заболеваний, несвоевременное лечение которых представляет угрозу жизни или серьезных последствий для больного ребенка. К тяжелым бактериальным инфекциям (ТБИ) относятся пневмонии, инфекции мочевой системы (включая пиелонефрит), бактериемии (или лихорадки без очага инфекции — ЛБОИ); а также гнойные менингиты, артриты, остеомиелиты, встречающиеся существенно реже.

Лихорадка является самым частым симптомом любого острого заболевания у детей, особенно в возрасте до 5 лет. В среднем дети раннего возраста переносят ежегодно от 4 до 6 заболевании, в основном вирусных. 20-40% обращений родителей к врачу связано с лихорадочным состоянием [44]. Лихорадка является основным симптомом, которого боятся родители [76].

В большинстве случаев причиной лихорадки являются вирусные инфекции и только 5-10% детей имеют тяжелые бактериальные инфекции. [49, 78, 84]. Эти инфекции хоть и составляют небольшой процент заболеваемости, но на амбулаторном этапе в 60-70% не диагностируются в течение нескольких дней, дети поступают в тяжелом состоянии без лечения.

Основные проблемы, с которыми сталкивается врач на амбулаторном этапе, заключаются в том, чтобы не пропустить бактериальную инфекцию, минимизировать лабораторные исследования и решить вопрос о назначении антибактериальной терапии. Стандартом для диагностики тяжелой бактериальной инфекции является микробиологическое исследование крови, мочи или спинномозговой жидкости. Однако для получения результатов требуется не менее суток, так что его влияние на выбор стартовой лечебной тактики невелико.

1.2. Основные виды патологии в группе тяжелой бактериальной инфекции (ТБИ) у детей.

По данным, ежегодно публикуемым CDC (Центры по контролю и профилактике заболеваний США, Centers for Disease Control and Prevention), вероятность тяжелой бактериальной инфекции у детей в возрасте старше 3 месяцев с лихорадкой составляет 5-10%, для детей в возрасте до 3 месяцев — 15-20%.

Среди детей, госпитализированных с ТБИ, наибольшее число приходится на инфекции нижних дыхательных путей — 59,0%, инфекции мочевой системы (ИМС) — 7,6% и бактериемии — 6,5% [94].

По данным Craig J.C. с соавторами, при обследовании детей с ТБИ с фебрилитетом в возрасте 0- 5 лет на долю пневмонии приходилось 4,4%, ИМП – 3,4%, бактериемии до 0,4 %. Аналогичные данные были приведены в Канаде S Manzano в 2011 г., где на долю бактериемии приходилось 0.6%, ИМС – 14,6%, пневмонии – 1.2% [2].

Что касается России, результаты исследования проведенного М.Д. Бакрадзе показывают, что на уровень бактериемии приходится 4,7%, при ИМС и пневмонии – 12,2% и 3,5% соответственно, это вероятнее связано с поздним введением вакцинации от пневмококковой инфекции.

Начиная с введения вакцинации гемофильной вакциной в начале 1990–х годов, и с детской пневмококковой вакциной с начала 2000 – х годов значительно снизилась заболеваемость тяжелой бактериальной инфекцией, но последствия задержки или ошибки в постановке диагноза могут быть серьезными, вплоть до летального исхода [22,75,92].

Пневмонии. Инфекции нижних дыхательных путей сопровождающиеся инфильтратами и очагами в легких в 77-83% случаев обусловлены бактериальными возбудителями [45,82].

Этиологический спектр пневмонии зависит от условии инфицирования, согласно которому пневмонии делят на внебольничные (домашние) и внутрибольничные (госпитальные), а у новорождённых — на

внутриутробные (врождённые) и приобретённые (постнатальные); последние также могут быть вне- и внутрибольничными. В современных протоколах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пневмонии у детей, находящихся на ИВЛ, делят на ранние (первые 72 ч ИВЛ) и поздние (4 сут и более на ИВЛ). Выделяют также пневмонии у лиц с иммунодефицитными состояниями [9].

♦ Пневмонии новорождённых. В развитых странах чаще вызываются стрептококками группы В [90] реже — другими возбудителями (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, золотистый и эпидермальный стафилококки), а при антенатальном инфицировании — стрептококки групп G и D, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*. Аналогичная этиологическая структура характерна для ранних пневмоний, ассоциированных с ИВЛ. Поздние ассоциированные с ИВЛ пневмонии чаще обусловлены *P. aeruginosa*, и *K.pneumoniae*. Грам (-) энтеробактерии и анаэробы выделяются редко.

♦ Внебольничные пневмонии у детей первых 6 месяцев жизни можно разделить на две группы, отличающиеся по клиническим проявлениям и этиологии: типичные пневмонии — фокальные (очаговые, сливные), развивающиеся на фоне фебрильной лихорадки, и атипичные — с преимущественно диффузными изменениями в лёгких, протекающие при незначительно повышенной или нормальной температуре тела. Типичные пневмонии чаще всего развиваются у детей с привычной аспирацией пищи (с рефлюксом и/или дисфагией), а также как первая манифестация муковисцидоза и иммунных дефектов [12]. Основные возбудители — кишечная палочка и другая грамотрицательная кишечная флора, стафилококки, редко *Moraxella catarrhalis*. Реже возбудителями являются пневмококки и *H. influenzae,* обычно у детей, имеющих контакт с больны ОРВИ (обычно другим ребёнком в семье).

♦ Возбудителем атипичных пневмоний у детей первого года жизни чаще всего является *Chlamidia trachomatis,* инфицирующая ребёнка при родах,

значительно реже — *Pneumocystis carinii*(у недоношенных, а также ВИЧ-инфицированных); этиологическую роль *M. hominis* и *U. urealyticum* признают не все.

♦ Внебольничные пневмонии у детей 6 месяцев — 5 лет чаще всего (70-88%) вызывает S. pneumoniae [32,41,42,55,79]. Из пунктатов лёгких пневмококк часто высевают вместе с бескапсульной H. influenzae [30]. H. influenzae типа b выявляют реже (до 10%), обусловливая вместе с пневмококком большинство случаев пневмоний, осложнённых лёгочной деструкцией и плевритом. Стафилококки выделяют редко.

Атипичные возбудители в этиологии поражения нижних дыхательных путей занимают достаточно важное место, особенно при пневмониях у детей старше 4-6 лет. Так в Нидерландах и Италии у детей с рентгенологически подтвержденной пневмонией с помощью ПЦР *M. pneumoniae* была выявлена в 2,4% и 11,3% соответственно, чаще в возрасте после 4 лет, среди них 63 % составляли школьники и подростки [8,61]. В Финляндии *M. pneumoniae* была выявлена в 14% у детей с пневмонией в возрасте до 5 лет и в 42% — у детей старшего возраста. В аналогичном исследовании в Техасе *M. pneumoniae* была выявлена в 14% у детей до 5 лет и в 22% — у детей старшего возраста [46,93]. Проспективное исследование пневмоний у детей в Японии выявило *M. pneumoniae* у 41% больных, чаще старше 4 лет [20].

Было бы неверным считать все пневмонии — тяжелыми. К ТБИ обычно относят бактериемические пневмонии – обычно осложненные плевритом. Однако, многие небактериемические (мукозальные) пневмонии текут тяжело, так что в детском возрасте от последних погибают не меньше детей, чем от осложненных внебольничных пневмоний.

Инфекция мочевой системы. Для детей младше 3 месяцев наиболее частым бактериальным заболеванием является инфекция мочевой системы [89].

По данным бактериологического исследования мочи при внебольничной инфекции мочевой системы у амбулаторных больных (Rubin, 1988) в 89,2%

случаев выделяется *E. coli*, в 3,2% – *Proteus spp.*, в 2,4% – *Klebsiella spp*. и с частотой 2% – *Enterococcus fac*. Другие микроорганизмы встречается значительно реже: *S. epidermidis* – в 1,6% случаев, в 0,8% – *Enterobacter spp., Serratia spp.* –в 0,3%.

У стационарных больных этиологическая значимость кишечной палочки значительно снижается (52,7%) за счет увеличения доли нозокомиальных инфекций: в 9,3% – *Klebsiella spp.*, в 12,7% - *Proteus spp.,* коагулазонегативных стафилококков (2,6%), неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Acinetobacter spp*. – 1,6%, *Stenotrophomonas maltophilia* – 1,2%) и др. Чувствительность этих возбудителей к антибактериальным препаратам часто непредсказуема, так как зависит от ряда факторов, в том числе и от особенностей, циркулирующих в данном стационаре внутрибольничных штаммов[7].

Бактериемия. Согласно данным группы исследователей из *Department of Pediatrics, Georgetown University School of Medicine* (Вашингтон, США) показали, что наиболее частыми возбудителями бактериемии у детей в возрасте до 1 месяца являются стрептококки группы В, *Escherichia coli* (а также другие грамотрицательные энтеробактерии), реже – *H. influenzae muna b*, *N.meningitides, Salmonella spp*.

У детей старше 3 месяцев наиболее частыми возбудителями инфекционного процесса являются *S.pneumoniae* (у непривитых детей), *N.meningitides, Salmonella spp*.

В группу ТБИ входят также гнойные менингиты, артриты, остеомиелит; эти заболевания встречаются намного реже описанных выше, их описание мы опускаем, поскольку в наших наблюдениях они отсутствовали.

1.3. Клиническая картина.

Выявить среди детей с лихорадкой тяжелые бактериальные инфекции, которые встречаются значительно реже и в большинстве случаев изначально

представлены неспецифическими клиническими признаками, является сложной задачей для врачей на амбулаторном этапе [71].

Общие признаки тяжести заболевания обычно предшествуют локальным симптомам ТБИ, именно поэтому они являются наиболее ценными для диагностики. При правильной трактовке они должны являться основой для стартовых решений, таких как направление на госпитализацию, дальнейшее лабораторное и инструментальное исследование и назначение антибактериального средства.

Поиск ранних критериев диагностики ТБИ проводили многие исследователи [27,38,74]. Некоторые из них сосредоточились на описании симптомов тяжести, другие — на разработке критериев «низкого риска», для выявления детей не имеющие ТБИ, что позволяло избежать необоснованной госпитализации [16,17,20,22,29,39].

К критериям низкого риска относятся Рочестерские, Бостонские, Филадельфийские, критерии Милуок (низкой вероятности бактериальной инфекции у грудных детей с лихорадкой). Критерии высокого риска включены в шкалу, разработанную в Йельском университете - Yale Acute Illness Observation Scales (YIOS).

По данным исследования в Рочестерском университете [40,56], критериями низкого риска тяжелой бактериальной инфекции у детей до 3 месяцев с лихорадкой ≥38°С являются:

- доношенный ребенок, не получавший антибиотики до настоящего заболевания;
- отсутствие очага бактериальной инфекции (острого “среднего” отита, инфекции кожи, признаков остеомиелита или артрита);
- количество лейкоцитов 5000-15 000 в 1 мкл, абсолютное количество палочкоядерных нейтрофилов ≤ 1500 в 1 мкл;
- менее 10 лейкоцитов в поле зрения в анализе мочи.

Из числа детей в возрасте 0–3 месяцев с этими критериями лишь у 0,67% развилась тяжелая бактериальная инфекция — в 30 раз реже, чем у детей с критериями высокого риска [50].

По данным Бостонского исследования [53,54], критерии низкого риска включает детей от 28 – 89 дней с лихорадкой без очага бактериальной инфекции: их отличает более высокий порог лейкоцитоза (< 20 000/мкл).

По данным Филадельфийского исследования [16,17] клиническими и лабораторными показателями, отражающими низкий риск развития бактериальной инфекции у детей в возрасте от 29 – 60 дней, при наличии лихорадки выше 38.2°С включают те же параметры. При этом данное исследование включает проведение спинномозговой пункции (менее 8 лейкоцитов в 1 мкл ликвора, отношение палочкоядерных нейтрофилов к их общему числу < 0,2), отсутствие инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки.

При этом наибольшая чувствительность (100%) и специфичность (100%) свойственна именно Филадельфиским критериям (Avner J.R., 2006).

В критерии Милуоки [28] были включены дети в возрасте от 28 – 56 дней с лихорадкой ≥38°С со следующими критериями: без проявлений инфекции (активный, нет одышки, мышечный тонус физиологичный), без признаков обезвоживания, без очага бактериальной инфекции (острого “среднего” отита, инфекции кожи, признаков остеомиелита или артрита). В клиническом анализе крови уровень лейкоцитов < 15 000; < 5-10 лейкоцитов в поле зрения в анализе мочи и отсутствие бактерий и нитритов, на рентгенограмме органов грудной клетки без очагово и инфильтративных изменении.

Данные Рочестерского, Бостонского, Филадельфийского, исследования Милуоки показали достаточно высокую чувствительность (84,4% – 100%) шкалы в выявлении детей, не имеющих тяжелые бактериальные инфекции, но и ее низкую специфичность (от 26,6% до 69%) [35]. В целом, акцент в данных исследованиях был направлен на исключение тяжелых

бактериальных инфекций. Шкалы Бостона, Филадельфия, Рочестера и Милуоки были достаточно точны лишь в определении группы низкого риска развития тяжелых бактериальных инфекций у детей в возрасте до 3 месяцев

Критерии, позволяющие заподозрить ТБИ, нашли отражение в ряде работ.

По результатам исследования Craig J.C., Williams G.J. с соавторами из 40 клинических симптомов и признаков по выявлению ТБИ у детей младше 5 лет с лихорадкой была построена математическая модель на 15781 пациенте. Данное исследование показало, что 7% всех пациентов поступают с диагнозом инфекция мочевых путей, пневмонии и бактериемии, но лишь 70% – 80 % из них получают антибактериальную терапию амбулаторно, тогда как 20% детей неоправданно получают антибиотики. Было установлено, что использование математической модели на основе клинических данных при первичном осмотре позволяет повысить чувствительность клинического осмотра при выявлении ТБИ в условиях стационара [36].

В целом, математические модели, учитывающие только клинические данные, не отличаются высокой диагностической точностью, что, вероятно, связано широким индивидуальным разнообразием симптомов, и, прежде всего, субъективностью их оценки [47,64,65,86].

По данным Бакрадзе М. Д. среди детей с лихорадкой без видимого очага инфекции и катарального синдрома более 1/3 составляют больные скрытой бактериемией, в выявлении которой важно наличие токсикоза, высокие маркеры бактериального воспаления.

В Йельском университете (США) была разработана шкала, призванная помочь врачам в обнаружении серьезных заболеваний при лихорадке у детей в возрасте от 2-3 до 24–36 мес. Данная Yale Acute Illness Observation Scales оценивает 6 клинических симптомом и признаков (характер плача, реакцию на присутствие родителей, состояние бодрствования, цвет кожи, степень

гидратации, общительность) от 1 балла (норма) до 5 баллов (сильно выраженный признак) - табл.1.1.

Таблица 1.1

Шкала оценки состояния лихорадящего ребенка

Показатель	Норма 1 балл	Умеренное нарушение 3 балла	Сильное нарушение 5 баллов
Качество крика, плача	Сильный, нормальный тон Не плачет	Хнычет или рыдает	Слабый, или стонущий, или высокий тон
Реакция на родительский стимул (как сказывается на плаче, когда ребенка держат на руках, похлопывают по спине, качают на коленях или носят)	Крик вскоре прекращается, или доволен и не кричит	Крик прекращается, затем возобновляется	Продолжительный крик, или едва реагирует
Переход от сна к бодрствованию	Если просыпается, то остается бодрым, или быстро просыпается, когда будят	Закрывает глаза на короткое время и затем просыпается, или просыпается после продолжительной стимуляции	Не пробуждается, или едва реагирует
Цвет кожных покровов	Розовый	Бледные руки и ноги, или акроцианоз, синюшные руки и ноги	Бледный, или синюшный, или серый, или в пятнах
Гидратация	Нормальная кожа и влажные глаза и рот	Рот слега суховат	Кожа рыхлая, сухие глаза и рот, глаза запавшие
Реакция на контакт (взятие на руки, поцелуи, объятия, дотрагивание, разговор, успокоение)	Улыбается или настораживается	Кратковременная улыбка или кратковременно настораживается (≤2 мес.)	Не улыбается, лицо обеспокоенное, или скучный, не выразительный, или не реагирует (≤ 2 мес.)

Наряду с возрастными ограничениями данной шкалы, частота не диагностированных случаев тяжелой бактериальной инфекции могла

достигать 10%. Тем самым, прогностическая ценность Йельской шкалы ставиться под сомнение.

Клинические критерии. Для диагностирования трех наиболее распространенных тяжелых бактериальных инфекций (инфекция мочевой системы, пневмония и бактериемия) у детей с фебрильной лихорадкой в возрасте 0-5 лет, Национальным институтом здоровья и высокой клинической квалификации Великобритании была разработана система «Светофор» для определения точности клинических признаков (табл.1.2).

Дети с лихорадкой и любым из клинических признаков в красной зоне имеют высокий риск наличия тяжелой бактериальной инфекции. Аналогично, для детей с лихорадкой и признаками заболевания из желтой зоны указывающая на среднюю степень риска. Дети с клиническими признаками зеленой зоны, не имеющие признаков из желтой и красной, коррелируют с низкой вероятностью развития тяжелой бактериальной инфекции [39]. И хотя данное руководство широко обнародовано, точность этой системы для определения тяжелых бактериальных инфекций на сегодняшний день подтверждена не была.

Согласно двухлетнему исследованию, проведенному в отделении неотложной помощи в Westmead (Великобритания), критерии, основанные на объединении признаков из желтой и красной зоны имели умеренную чувствительность 85,5% и низкую специфичность 28,5% для обнаружения тяжелой бактериальной инфекции, а именно бактериемии, инфекции мочевых путей и пневмонии. Критерии высокого риска (наличие одного или более признаков из красной зоны) имело низкую чувствительность 47,9%, и среднюю специфичность 75,9%. Из числа детей с критериями зеленой зоны у 7,5% развилась пневмония, 14,1% - бактериемия, и в 19,9% случаев инфекции мочевых путей.

Таблица 1.2
Система «светофор» для определения риска тяжелой бактериальной инфекции

Показатель	Зеленый – низкий риск	Желтый- средний риск	Красный – высокий риск
Цвет (кожи, губ или языка)	Бледный	Бледный	Бледный, или в пятнах, или серый, или синюшный
Сознание	реагирует на раздражители улыбается бодрствует или пробуждается быстро сильный крик/не плачет	Не реагирует на раздражители Не улыбается Просыпается с трудом Снижение активности	Не реагирует на раздражители Не улыбается, лицо обеспокоенное. Не пробуждается, или едва реагирует Слабый, или стонущий, или высокий крик
Дыхание	Ни один из желтых или красных признаков или симптомов	Гипо- или гипервентиляция, дыхание затруднено даже после прочистки носа; Тахипноэ: частота дыхания ▪ > 50 вдохов / мин, возраст 6-12 месяцев; ▪ > 40 вдохов / мин, возраст> 12 месяцев Оксигенация ≤95% Крепитация	Крахтящее дыхание Тахипноэ: > 60 дыханий в минуту; Умеренные или выраженные втяжение уступчивых мест грудной клетки
Гидратация	Нормальная кожа и влажные глаза Влажные слизистые оболочки	Тахикардия: ▪ >160 ударов/мин, возраст<12 месяцев ▪ >150ударов/мин, возраст<12 месяцев; ▪ >140ударов/мин, возраст<12 месяцев Симптом капиллярного наполнения ≥3 секунд Сухие слизистые оболочки Ребенок плохо пьет Снижение диуреза	Кожная складка расправляется очень медленно
Другие	Ни один из желтых или красных признаков или симптомов	Возраст 3-6 месяцев, температура ≥39 ° С Лихорадка ≥5 дней Озноб Отеки конечностей или суставов	Возраст < 3 мес. температура ≥38 ° С на коже имеются пурпурные пятна, не исчезающие при надавливании

		отсутствие активных движений в определенных суставах или конечностях;	Выбухание родничка Ригидность затылочных мышц Эпилептический статус Очаговые неврологические симптомы Парциальный эпилептический припадок

Как указано выше, система «светофор» позволяла пропустить значительную часть инфекции мочевой системы, а после введения пневмококковой конъюгированной вакцины, – распространенность бактериемии у лихорадящих детей значительно снизилась до 0,4% и 0,7% [15], в то время как распространенность инфекции мочевой системы у детей с лихорадкой без клинических проявлении составляет более 7% [88]. Добавление анализа мочи, в систему «светофор» привело к существенному увеличению обнаружения инфекций мочевой системы, и соответственно тяжелых бактериальных инфекций.

В исследовании, проведенном Thompson M., Coad N. и другими авторами для оценки системы «светофор» сообщалось о чувствительности 85% и специфичности – 29%. В данном исследовании среди детей, отнесенных к среднему и высокому риску развития тяжелой бактериальной инфекции, у 30% эти риски не были подтверждены в последующем. Поэтому, диагностическая важность этого исследования ставиться под сомнения. Кроме того в исследование были включены дети в возрасте до 16 лет, тогда как данная система «светофор» была разработана для детей до 5 лет [83].

Таким образом, система «светофор» не позволяет опираться только на данные признаки, решение должно приниматься в сочетании с протоколами диагностики и лечения, используемыми у детей с лихорадкой.

Как видно из этих данных, перечисленные признаки позволяют диагностировать ТБИ, хотя их чувствительность при разных формах

патологии различается. Это явилось одним из оснований для проведения нашего исследования.

1.4. Маркеры бактериального воспаления.

Неоднозначная оценка клинических признаков бактериальных инфекций заставляют полагаться на лабораторные показатели. В качестве маркеров бактериального воспаления в настоящее время используют такие показатели, как лейкоцитоз, повышение уровня С – реактивного белка (СРБ), прокальцитониновый тест (ПКТ). При всех ценностях этих параметров, в литературе приводятся данные, не позволяющие однозначно интерпретировать диагностические уровни этих маркеров.

Лейкоцитоз. Общее число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов на протяжении длительного периода времени активно используется для оценки риска наличия ТБИ у детей с лихорадкой без видимого очага инфекции [18,21,60].

В норме число лейкоцитов в разных возрастных группах может различаться. Распространенное мнение о том, что при числе лейкоцитов выше 10х10*9/л можно с уверенностью ставить диагноз бактериальной инфекции на самом деле ошибочно. По данным Дарманян А.С. многие вирусные инфекции (например вызванные аденовирусами) сопровождаются лейкоцитозом (> 15х10^9/л), нейтрофилезом (>10х10^9/л). В то же время часть бактериальных инфекций, особенно в 1–2-й день, не сопровождаются выраженным лейкоцитозом. Наиболее чувствительным тестом является нейтрофильный лейкоцитоз > 15х10^9/л или, при меньшем числе лейкоцитов, – абсолютное число нейтрофилов > 10х10^9/л, или палочкоядерных форм > 1,5х10^9/л. У детей с лихорадкой более 3–4 дней следует учитывать цифры СОЭ выше 30–40 мм/ч. Следует помнить, однако, что отсутствие лейкоцитоза не исключает бактериальную инфекцию, поскольку каждый пятый ребенок с бактериальной инфекцией имеет лейкоцитоз ниже 15х10^9/л [59].

С - реактивный белок — белок острой фазы; в руководствах указывается как маркер бактериального воспаления, начиная с уровня 15 мг/л. Тем не менее у 1/4 больных с ОРВИ, бронхитом, крупом СРБ находится в пределах 15–30 мг/л, так что значимым повышением следует считать цифры > 30 мг/л (Бакрадзе М. Д., 2009).

M.Korppi с соав. оценили информативность уровня СРБ для дифференциальной диагностики бактериальной и вирусной инфекции [56] Оказалось, что значение этого показателя выше 40 мг/л было в большей степени характерно для больных с подтвержденной бактериальной этиологией заболевания. К этому же выводу приходят и Putto A. с соавт. [69].

В то же время ряд исследователей приводят данные, не позволяющие им так однозначно интерпретировать повышение уровня СРБ как маркера бактериального воспаления. В частности, Melbye H. и соавт. (Норвегия) приходят к выводу, что у детей с инфекцией верхних дыхательных путей умеренное повышение уровня СРБ (в пределах 10-60 мг/л) не является свидетельством в пользу бактериального процесса, если воспаление длится менее 7 суток. При более продолжительном течении заболевания такой уровень СРБ может свидетельствовать о наличии бактериального осложнения вирусной инфекции [68]. Heiskanen-Kosma и T. Korppi., исследуя больных с подозрением на пневмонию, не обнаружили статистически значимых различий уровня СРБ между пациентами с пневмококковой и вирусной инфекцией нижних дыхательных путей [46].

Прокальцитонин (ПКТ) является предшественником кальцитонина (КТ) — гормона, который получил свое название благодаря тому, что он секретируется в ответ на острую гиперкальциемию, оказывая гипокальциемический эффект. У практически здоровых лиц уровень ПКТ не превышает 0,05 нг/мл. Опыт показывает, что эту границу следует повысить до 2 нг/мл, поскольку вероятность бактериальной инфекции существенно повышается при цифрах выше этого значения, тогда как 0,5–2 нг/мл встречаются у 20% детей с ОРВИ [3].

В работе Старовойтовой Е. В. было показано, что только повышение уровня прокальцитонина выше 2 нг/л обладает наибольшей специфичностью (92%) и положительным прогностическим результатом (85%) среди других маркеров бактериального воспаления (СРБ, лейкоцитоз), а повышение уровня СРБ выше 30 мг/л превосходит показатель лейкоцитоза (чувствительность и специфичность – 76%) [11].

Указанные уровни также нельзя считать абсолютным критерием вирусной или бактериальной инфекции. И при бактериальных инфекциях далеко не всегда маркеры повышаются выше этих показателей: так, при гнойном отите и типичной пневмонии лейкоцитоз не превышает $15x10^9$/л у 40% больных, а при катаральном отите и атипичной пневмонии — у 90%. При инфекции мочевых путей лейкоцитоза нет у 1/2 больных, нормальные уровни СРБ — у 40%, а ПКТ — у 86%. При разных клинических синдромах диагностическое значение этих показателей различно, для его оценки используются показатели прогностичности положительного (ППР — вероятность диагноза при положительном значении маркера) и отрицательного результатов (ПОР — вероятность альтернативного диагноза при отрицательном значении маркера).

Таким образом, маркеры бактериального воспаления — важный, но лишь дополнительный критерий, помогающий отличить вирусную от бактериальной инфекции у лихорадящего ребенка. Основой диагностики является клиническая картина болезни. В литературе мы не нашли сравнения диагностической ценности клинических и лабораторных критериев ТБИ, что явилось одним из фрагментов нашего исследования.

Другие методы выявления ТБИ. В качестве дополнительной диагностики тяжелых бактериальных инфекции может служить посев крови для выявления бактериемии, однако, доступен лишь в стационаре, но для получения результатов требуется не менее суток, так что его влияние на выбор лечебной тактики невелико. Напротив, с учетом высокой частоты инфекции мочевых путей посевы мочи крайне желательны, тем более что

результаты клинического анализа мочи нередко бывают отрицательными. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки в качестве критериев бактериальной этиологии пневмонии рекомендовано Российскими критериями, ВОЗ и Торакальным обществом Великобритании [1,6,43]. Таких же критериев придерживаются рекомендации и педиатрические общества ряда других стран.

Исследование спинномозговой жидкости проводится при подозрении на менингит. Согласно исследованию выполненного Fitch M. T. и соавт. (США) для менингита бактериальной этиологии характерно увеличения количества лейкоцитов до 1000-10000/мкл (вариации <100 — >10000), доля нейтрофилов среди которых превышает 80%, повышение концентрации белка и снижение концентрации глюкозы в спинномозговой жидкости, тогда как при вирусной этиологии процесса количество лейкоцитов составляет 300/мкл (вариации <100-1000), причём доля нейтрофилов среди них не превышает 20%; концентрации белка и глюкозы, как правило, в пределах нормы. Однако, результаты исследования спинномозговой жидкости нельзя считать абсолютным критерием дифференциальной диагностики менингита.

К основным лабораторным методам диагностики микоплазменной инфекции относится иммуноферментный анализ (ИФА) для определения титров иммуноглобулинов М и G к *M. pneumoniae*, а также полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления антигена возбудителя в материале.

Определение ДНК бактерий методом ПЦР – это наиболее чувствительный и точный метод выявления микоплазм. Однако, по результатам проведенного исследования в Нидерландах, выявление *M. pneumoniae* методом ПЦР у больных детей существенно не отличались от носительства у здоровых детей (21,2% и 16,2 % соответственно) [34]. Таким образом, в виду частого носительства *M.pneumonae* у здоровых детей в течение длительного времени, этот метод является малоспецифичным.

Диагностическое значение может иметь обнаружение антител класса IgM, однако антитела к микоплазме в течение 1-й недели от начала болезни появляются всего у 21% больных (на 2-й неделе у 56%, на 3-й у 100%) [70].

Нарастание антител IgM в титре 1:8 и более и/или появление антител IgG в титре 1:64 и более является достоверным, но ретроспективным анализом.

Таким образом, выявление маркеров микоплазменной инфекции у ребенка, не имеющего соответствующей клинико-рентгенологической картины пневмонии, не позволяет ставить этиологический диагноз (а тем более служить доказательством наличия пневмонии). Неправильная интерпретация может привести к гипердиагностике микоплазменной инфекции и необоснованному назначению антибактериальной терапии, в то же время, отрицательные данные исследований приводят к запоздалому установлению этиологии заболевания.

У больных перенесших микоплазмоз в прошлом определяются только антитела типа IgG. При наличии микоплазмоза концентрация специфических антител во второй сыворотке больше, чем в первой, однако точные диагностические критерии до настоящего времени еще не разработаны.

С учетом этих положений диагностика «атипичных» инфекций у детей требует, прежде всего учета клинических данных, поскольку даже в случае обнаружения патогена в материале из верхних дыхательных путей его роль как возбудителя не доказана [13].

1.5. Лечение.

Современные принципы лечения тяжелых бактериальных инфекций подразумевают незамедлительное назначение антибиотиков сразу после установления диагноза.

Влияние раннего начала антибактериальной терапии на исход заболевания при тяжелой бактериальной инфекции было доказано результатами клинических исследовании при различных нозологических

формах. Логично предположить, что чем больше длительность симптомов инфекции (пневмонии, бактериемии, ИМС), тем более вероятна возможность неблагоприятного исхода заболевания. Ретроспективный анализ исходов лечения тяжелой бактериальной инфекции различной локализации неоспоримо свидетельствует о критической важности незамедлительного назначения антибактериальной терапии пациентам с тяжелой бактериальной инфекцией.

У больных бактериальным менингитом задержка начала антибактериальной терапии, и соответствующая поздняя санация ликвора являются доказанным фактором риска поздних неврологических осложнений [58]. У пациентов, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии, смертность увеличивалась с каждым часом задержки назначения антибиотиков, а достоверное снижение 30-дневной летальности отмечено при назначении антибактериальной терапии в первые 3 часа от момента постановки диагноза [67].

Результаты многих клинических исследовании доказали, что назначение неадекватной стартовой терапии приводит к повышению смертности пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией в 1,5–3 раза [51,57,69,85].

Рекомендации по лечению пневмоний, весьма единообразны. Для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных *S. Pyogenes. S. Pneumoniae.u H. Influenzae* рекомендуется назначение амоксициллина, что подчеркивается разными рекомендациями.

По рекомендациям ВОЗ [6] при нетяжелой пневмонии в случае отсутствия ВИЧ – инфекции рекомендован амоксициллин (40 мг/кг2 раза в день), курсом на 5 дней. При развитии тяжелой пневмонии рекомендуется начать лечение с введения ампициллина 50 мг/кг, бензилпенициллина 50000 Ед/кг в/м или в/в каждые 6 ч в течение не менее 5 дней. Когда ребенку становится лучше, его переводят на пероральный прием амоксициллина 40 мг/кг 2 раза в сутки.

Британское торакальное общество [43] рекомендует амоксициллин в качестве первой линии терапии для перорального приема. Дети раннего возраста не нуждаются в усилении клавулановой кислотой, поскольку в национальном календаре вакцинации обязательно входит вакцинация против гемофильной палочки [20].

В рекомендациях Педиатрического общества инфекционных болезней США [31] не все внебольничные пневмонии рекомендуется лечить антибиотиками, поскольку в критерии диагностики включены вирусные поражения легочной ткани. В США рекомендуется при пневмонии средней тяжести прием амоксициллина в дозе 90 мг/мг/кг в 2 приема. В случае развития более тяжелого течения пневмонии препаратом выбора для парентерального введения является ампициллин (150–200 мг/кг/сутки каждые 6 часов) или пенициллин (200000–250000 ЕД/кг/сутки каждые 4–6 часов).

По Российским рекомендациям при неосложненной типичной пнемонии для детей в возрасте старше 6 лет рекомендуется прием амоксициллина 50 мг/кг/сутки. У детей младше 5 лет получавшие антибиотик раньше, посещавшие дошкольные учреждения рекомендуется прием амоксициллина/клавуланата в дозе 70-100 мг/кг/сутки [1,3].

Во всех опубликованных Рекомендациях предлагается назначать макролиды только при наличии симптомов атипичной пневмонии; в сомнительных случаях рекомендуется назначать амоксициллин и переходить на макролиды после 24–48 часов его неэффективности.

Рекомендации РФ допускают назначение обоих препаратов, например, при невозможности наблюдения за больным в стационаре.

Показанием к замене лекарственных средств является отсутствие клинического эффекта в течение 36–48 ч. при нетяжёлой и 72 ч. при тяжёлой пневмонии, а также развитие нежелательных побочных эффектов. Критерии эффективности лечения:

• Полный эффект: снижение температуры тела менее 38°С через 24-48 ч при

нетяжелой и через 72 ч. при тяжелой пневмонии.
• Частичный эффект: сохранение температуры тела более 38°С после указанных выше сроков при снижении степени токсикоза, улучшения общего самочувствия, уменьшении одышки.
• Отсутствие эффекта: сохранение температуры тела более 38°С при ухудшении состояния и/или нарастании одышки.

Препаратами выбора у детей с подозрением на бактериемию является цефтриаксон (50 мг/кг/сут внутримышечно или внутривенно), применение оральных препаратов ненадежно. Эффективен и амоксициллин/клавуланат внутривенно – 80 мг/кг/сут. У детей в возрасте 0–2 месяца цефалоспорин комбинируют с ампициллином (200 мг/кг/сут) с учетом возможности инфекции листериями и энтерококком, устойчивыми к цефалоспоринам. При получении данных посева крови или мочи следует проверить адекватность выбранного стартового антибиотика.

Эффект лечения детей с бактериемией обычно яркий – падение температуры ниже 38,0 °С в течение 12 часов и ее нормализация через 24–36 часов; такой эффект имеет диагностическое значение при отсутствии данных посева крови.

При лечении инфекции мочевой системы антибиотики назначают в подавляющем большинстве случаев эмпирически, основываясь на локальных данных по чувствительности уропатогенов.

В настоящее время при лечении инфекции мочевой системы у детей амбулаторно оправданы препараты амоксициллин-клавулановой кислоты и цефалоспоринам II–III поколений (цефтриаксон, цефиксим и др.). В качестве препаратов резерва могут быть применены аминогликозиды, хотя они применяются все реже из-за нефро- и ототоксичности [10,14,81].

Карбапенемы и фторхинолоны, (имеющие возрастные ограничения к применению), могут быть использованы только при неэффективности перечисленных выше средств или при высеве резистентных к ним микроорганизмов, что встречается, как правило, только у больных с

нарушениями уродинамики и многочисленными предшествующими урологическими вмешательствами и манипуляциями.

Длительность лечения острого пиелонефрита составляет 10–14 дней. Способ введения антибиотика определяется тяжестью состояния больного. При тяжелом общем состоянии, рвоте и мальабсорбции предпочтителен внутривенный путь введения [63]. Больной должен быть адекватно гидратирован во избежание нефротоксического действия препаратов. После ликвидации лихорадки и нормализации общего состояния возможен перевод на пероральный прием антибиотика, принадлежащего к той же фармакологической группе. В контролируемых исследованиях доказана равная эффективность полностью парентерального курса и курса с переводом на пероральное введение [23]. Более того, опубликованы доказательства в пользу того, что полностью пероральный курс не менее эффективен, чем парентеральный с переводом на пероральное введение [48].

Для лечения цистита продолжительность антибактериального курса составляет 5-7 дней. Используются препараты амоксициллина-клавулановой кислоты. Возможно применение нитрофуранов. Сообщалось об эффективности коротких курсов фосфомицина.

ГЛАВА II.

2.1. Объем и методы исследования

Работа выполнена в отделении диагностики и восстановительного лечения (заведующая отделением – доктор медицинских наук Бакрадзе М. Д.) НИИ педиатрии (директор - академик РАН Намазова-Баранова Л. С.) ФГАУ «Национальный научно–практический центр здоровья детей» Минздрава России (директор – академик РАН Баранов А. А.).

В исследование было включено 439 детей, госпитализированных в отделение диагностики и восстановительного лечения Центра в 2012-2014 гг. (сплошное поперечное исследование). Критериями исключения было наличие у пациентов хронических заболеваний, а также проявления кишечной инфекции.

Для оценки состояния ребенка с лихорадкой при поступлении была разработана анкета, включающая панель клинических и лабораторных признаков – предикторов тяжелой бактериальной инфекции (приложение 1). Для доказательства информативности представленные в анкете признаки тяжести определялись у детей дважды – при поступлении (на высоте лихорадки) и сразу после снижения температуры (самостоятельного или на фоне приема жаропонижающего лекарственного средства).

Описанные в анкетах клинические признаки сопоставлялись с результатами лабораторных исследований, проведенных при поступлении (уровнем лейкоцитов, СРБ и ПКТ), а также подвергались ретроспективному анализу после выздоровления ребенка в совокупности со всеми данными клинического и лабораторного обследования. Диагнозы устанавливались в соответствии с клиническими рекомендациями Союза педиатров России.

Поступающие в отделение лихорадящие больные были объединены в три клинические группы (A, B и C), в каждой из которых было выделено несколько подгрупп в соответствии с диагнозами.

В каждой клинической группе была последовательно проведена оценка (чувствительность, специфичность, прогностические значения) панели клинических признаков тяжести заболевания, содержащихся в заполняемых при поступлении анкетах. Дополнительно в каждой подгруппе **группы А** были выделены дети с осложненным и неосложненным течением заболевания, для того, чтобы оценить возможность использования данной панели клинических маркеров отдельно для каждой из клинических ситуаций.

Группу А составили 175 высоко лихорадящих больных в возрасте до 5 лет с потенциально тяжелыми бактериальными инфекциями (ТБИ), куда вошли дети с такими диагнозами при поступлении как инфекции мочевой системы (57 детей), пневмонии (40 детей) и ЛБОИ (78 детей).

Среди детей **группы А** 126 пациентов имели неосложненное течение ТБИ, 49 – осложненное. Так, среди 57 пациентов с инфекцией мочевой системы было 44 ребенка без изменений на УЗИ (пациенты с неосложненным течением ИМС) и 13 детей, у которых были выявлены ультразвуковые изменения со стороны почек, что являлось свидетельством осложненного течения ИМС (пиелонефрита). Они и составили группу осложненной ТБИ мочевой системы. В группе пациентов с пневмониями (40) у 31 ребенка диагностирована неосложненная пневмония, у 9 детей – осложненная (с наличием плеврита, в том числе метапневмонического, а также очагами деструкции лёгочной ткани). 78 детей, поступивших с ЛБОИ, были разделены на больных, у которых на основании исследования уровня маркеров бактериальной инфекции была подтверждена бактериемия – 27 пациентов, и детей с четко верифицированными вирусными инфекциями, без выраженных катаральных явлений – 51 ребенок, у которых бактериальная природа болезни была исключена по результатам анализов и дальнейшего течения инфекции.

Группу В составил 221 пациент с бактериальными инфекциями нетяжелого течения (острый стрептококковый тонзиллит) и с вирусными

инфекциями (острыми тонзиллитами аденовирусной этиологии, тонзиллит у детей с ВЭБ инфекцией, острой респираторной вирусной инфекцией, острым бронхитом, обструктивным бронхитом и бронхиолитом). В эту группу вошли дети от 1 месяца до 17,5 лет.

В **Группу С** вошли дети с атипичными пневмониями и/или бронхитами (верифицированной микоплазменной этиологии, 43 пациента) в возрасте от 6 месяцев до 17,5 лет.

2.2. Методы исследования.

Для диагностики тяжелых бактериальных инфекций наряду с клиническими методами исследования, применялись следующие методы:

1. Лабораторная диагностика
2. Иммунологическое исследование
3. Бактериологическое исследование материала (крови, мочи, отделяемого из ротоглотки).
4. Выявление антигенов респираторных вирусов в смывах из носоглотки методом РНИФ
5. Инструментальные исследования.

Весь спектр исследований был выполнен, по тем или иным причинам, лишь у части пациентов. В ряде случае уже имеющиеся лабораторные данные позволяли избегать назначения взаимодополняющих тестов.

Лабораторная диагностика

Анализ показателей гемограммы, сывороточных маркеров воспаления, клинический анализ мочи проводился в централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией – доктор медицинских наук Семикина Елена Леонидовна).

При дифференциальной диагностике ТБИ у детей с фебрильными инфекциями оценивалась диагностическая точность показателей гемограммы (лейкоциты, нейтрофилы) и сывороточных маркеров острого воспаления (С-реактивного белка и прокальцитонина).

Показатели гемограммы исследовали на анализаторе Sysmex XT- 2000i. Уровень СРБ измеряли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Unicel DxC 800 (Beckman Coulter, США). Для определения ПКТ количественным методом использовали автоматический иммунофлуоресцентный анализатор MiniVidas (BioMereux, Франция), полуколичественным – иммунохроматографический тест (BRAHMS, Германия).

Использовались следующие референтные уровни показателей:

Лейкоцитоз: < $15x10^9$/л – бактериальная инфекция маловероятна;

- 15-20x10^9/л – бактериальная инфекция возможна;

> $20x10^9$/л – тяжелая бактериальная инфекция.

СРБ: < 30 мг/л – бактериальная инфекция маловероятна;

- 30-60 г/л – бактериальная инфекция возможна;

> 60 мг/л – тяжелая бактериальная инфекция.

ПКТ: < 0,5 нг/мл – бактериальная инфекция маловероятна;

- 0,5-2 нг/мл – бактериальная инфекция возможна;

> 2 нг/мл – тяжелая бактериальная инфекция.

Сбор мочи для общего анализа мочи проводился после строгого соблюдения правил гигиены, а также особое внимание уделялось хранению и транспортировки мочи для получения клинически значимых результатов. Мочу собирали в одноразовые, стерильные контейнеры для мочи. У детей с минимальными изменениями в клиническом анализе мочи, а также у детей раннего возраста при невозможности собрать порцию мочи в контейнер мочу брали катетером. Проводилось тестирование мочи на анализаторе UF1000i (Sysmex) и Urisys 2400 (Roshe). UF1000i (Sysmex) использовался для анализа методом проточной цитометрии с использованием флуоресцентных красителей. Данный анализатор применяется в практике для подсчета форменных элементов осадка мочи эритроцитов, лейкоцитов, эпителиальных клеток, цилиндров, кристаллов, грибковых клеток, бактерий, сперматозоидов и слизи.

Критерием диагностики инфекции мочевых путей было выявление лейкоцитурии более 25 в 1 мкл или более 10 в поле зрения.

Такие параметры, как удельная масса, цвет и прозрачность, определялись на анализаторе Urisys 2400 прямым физическим измерением в проточной кювете (турбидиметрия, рефрактометрия и фотометрия). Остальные параметры измерялись методом отражательной фотометрии с использованием тест-полосок.

Иммунологические исследования

Иммунологические исследования проведены в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ ННПЦЗД (заведующий лабораторией – доктор медицинских наук Маянский Николай Андреевич).

Исследование проводилось методом ИФА в сыворотках крови. Кровь забирали в чистые сухие пробирки венепункцией. Сыворотку собирали после ретракции сгустка до наступления гемолиза.

Венозную кровь для выявления антител к атипичным возбудителям была исследована у 43 детей, Из 20 детей обследованных на 1-2 неделе (с 5-го по 14 день) у 4 больных забирали двукратно с интервалом не менее 2-х недель (на 15-30 день) от начала заболевания. Из 23 пациентов, первично обследованных на второй неделе, 10 детей обследованы двукратно с интервалом 14-30 дней между первым и вторым забором крови.

Методом ИФА тестировали парные сыворотки на наличие специфических антител класса IgM, IgA и IgG Elisa Medac (Германия) и на анализаторе LIAISON DiaSorin (Италия) антитела класса IgM и IgG к *Mycoplasma pneumoniae* по инструкции производителей наборов реагентов.

Учет результатов при использовании тест – набора LIAISON фирмы DiaSorin (Италия) проводился по величине условных единиц (МЕд/мл).

Положительный результат реакции для антител к *Mycoplasma pneumoniae* класса IgM оценивали при >10 МЕд/мл и для антител класса IgG > 10 МЕд/мл.

При использовании тест-системы ELISA Medac к *Mycoplasma pneumoniae* результаты оцениваются в условных Единицах (УЕ/мл). Положительный результат реакции для антител класса IgM и IgA оценивали при > 1.1 УЕ/мл. Положительный результат реакции для антител класса IgG оценивают при > 10 УЕ/мл. Специфичность наборов MP ELISA IgG, MP ELISA IgA и MP ELISA IgM составляет 82%, 98% и 100%, соответственно. Чувствительность – 86%, 61% и 80%, соответственно.

Бактериологическое исследование материала

Микробиологическая диагностика (лаборатория микробиологии, заведующая лабораторией – кандидат медицинских наук Лазарева Анна Валерьевна) заключалась в точной этиологической расшифровке бактериальной инфекции. Включала исследование крови, мочи и флоры ротоглотки.

Посевы производились на среды, наиболее благоприятные для культивирования кокков, гемофильной палочки – мясопептонный агар с добавлением 5% крови кролика и агар Левинталя.

Идентификация флоры производилась на основании культуральных, морфологических и серологических свойств организма.

Посев крови на стерильность осуществлялся во флаконы для гемокультивирования, флаконы инкубировали в баканализаторе BACTEC 9050 (Becton Dickinson, США) до момента регистрации микробного роста. Для идентификации положительных гемокультур производили микроскопическое исследование, а затем посев на питательные среды и определение чувствительности к антибиотикам. Образец считался стерильным при отсутствии роста в течение пяти суток. Инкубировали посевы в термостате с повышенным содержанием CO2 (5%) при температуре 37 º С в течение 24–48 ч.

Мочу объемом 20 – 30 мл собирали в стерильную, плотно закрывающуюся посуду при помощи естественного мочеиспускания или стерильным катетером и доставляли в лабораторию в течение двух часов.

Посев биоматериала осуществляли на селективную среду Uro-Select agar (Bio-Rad, Франция). Диагностический значимая степень бактериурии составляла 100000 микробных тел в 1 мл мочи. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37 ºС в течение 24-48 ч.

Классическим микробиологическим методом проводили идентификацию всей выделенной микрофлоры, а также с помощью MALDI-TOF- масс-спектрометрии и на баканализаторе VITEK 2 (bioMerieux, Франция).

Мазок для исследования материала с небных миндалин забирали стерильным ватным тампоном с поверхности небных миндалин в пробирку без среды, и доставляли в лабораторию микробиологии в течение двух часов. Образцы, взятые вечером или в выходные дни, помещали в пробирку с транспортной средой Amies (Copan, Danies, Италия) и доставляли в лабораторию на следующий день. Посев производился на среды, наиболее благоприятные для культивирования являются мясопептонный агар (Columbia, Bio-Rad, Франция) с добавлением 3 % донорской эритроцитарной массы крови человека и 3 % лошадиной сыворотки или на чашки с готовой питательной средой Columbia – agar (Bio-Rad, Франция). Посевы инкубировали в термостате с повышенным содержанием CO2 (5%) при температуре 37ºС в течение 24-48 ч.

Чувствительность к антибактериальным препаратам определяли дискодиффузным методом на среде Мюллера-Хинтон, используя критерии EUCAST, а также баканализаторе VITEK – 2 (BioMerieux, Франция).

Вирусологические исследования

Исследование мазков из носа, зева и аспирата из верхних дыхательных путей на наличие возбудителей острых респираторных заболеваний проводили в реакции прямой иммунофлюоресценции (РПИФ) с использованием поли- и моноклональных сывороток, содержащих антитела к вирусам гриппа, парагриппа (I-III серотипам), респираторно –

синцитиальному вирусу, аденовирусам 10 наиболее распространенных серотипов (MILLIPORE, США).

Определение антигенов энтеровирусов A, B, C, D в мазках из зева, осадках мочи, проводилось методом реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). Исследование ДНК вирусов герпеса 6 типа в слюне, проводили методом полимеразной цепной реакции («ДНК-технология», Россия).

Весь материал для анализов поступал в лабораторию в разовой пластиковой посуде. После проведенного анализа весь материал утилизировался путем автоклавирования или ультразвуковой печью.

Вирусологическое исследование выполнялось в лаборатории вирусологии (заведующий лабораторией – доктор медицинских наук Маянский Николай Андреевич).

Инструментальные исследования

В качестве дополнительной диагностики служило проведение рентгенограммы органов грудной клетки подразумевающее пропускание рентгеновских лучей через толщу структур и получение их изображения на крупнокадровой пленке (отделение рентгенодиагностики, заведующая – доктор медицинских наук Цыгина Елена Николаевна).

С целью дифференциальной диагностики инфекции мочевыводящих путей без установленной локализации и пиелонефрита всем больным проводилось УЗИ почек и мочевого пузыря (заведующий отделением УЗ-диагностики – доктор медицинских наук, профессор Дворяковский Игорь Вячеславович), при выявлении патологии и при повторных эпизодах ИМС для выявления ПМР проводилась цистография.

Помимо указанных выше дополнительных исследований, необходимых для установления диагноза и начала терапии, у тяжелых больных по показаниям исследовали насыщение крови кислородом,

определение КЩС, проводили ЭКГ, УЗИ органов, в отдельных случаях КТ и МРТ.

2. 3. Статистическая обработка материала

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 6.0.

Для сопоставления групп по качественным признакам применяли метод $\chi 2$, точный критерий Фишера. Различия групп расценивались как статистически значимы при $p<0.05$ или статистически высоко значимые при $p<0,01$ (Гланц С. Медико-биологическая статистика.-М.:Практика, 1999-150с.).

Валидность диагностических методов определялась тем, насколько достоверно они способны констатировать позитивные результаты теста при наличии распознаваемого признака, и негативные – при его отсутствии. Для этого мы использовали таблицу 4 полей (табл.2.1).

Таблица.2.1

Соотношение результатов диагностического теста

Результат теста	Наличие заболевания		Всего
	Да	Нет	
Положительный	a	B	a + b
Отрицательный	c	D	c + d
Суммарно	a + c	b + d	a + b + c + d

a – число обследуемых, имеющих положительные результаты диагностического теста при истинном наличии заболевания (истинно положительный результат).

b – число обследуемых, имеющих положительные результаты теста при отсутствии заболевания (ложноположительный результат).

c – число обследуемых, имеющих отрицательные результаты диагностического теста при истинном наличии заболевания (ложноположительный результат).

d – число обследуемых, имеющих отрицательные результаты диагностического теста при отсутствии заболевания (истинно отрицательные результаты).

Чувствительность и специфичность – это принципиальные операционные характеристика теста, отражающие его валидность (И. А. Кельмансон принципы доказательной педиатрии – СП б: Фолиант, 2004-240 с.) а поскольку приемлемость метода определяется вероятностью совпадения положительных результатов с истинным наличием заболевания и отрицательных результатов с его отсутствием, мы использовали показатели прогностичности.

Чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результатов определялись следующим образом:

1. *Чувствительность* – вероятность положительного отчета у лиц с наличием искомого признака, т.е. истинно – положительных результатов: $a/(a+c)$ x 100%.

2. Специфичность – вероятность отрицательных результатов у лиц, не имеющих данного признака, т.е. частота истинно-отрицательных результатов: d/(b+d) x 100%.

3. Прогностичность положительного результата (ППР) показывает, какова вероятность искомой патологии при выпадении положительныго результаты: a/(a+b) x 100%.

4. *Прогностичность* отрицательного результата (ПОР) показывает, какова вероятность отсутствия патологии при получении отрицательного результата: d/(c + d)x100% .

Эти показатели отражают вероятность совпадения результатов теста с наличием (для ППР) или отсутствием (для ПОР) у пациента данного исследования.

Точный тест Фишера основан на переборе всех возможных вариантов заполнения таблицы сопряженности при имеющейся численности групп. Так, вероятность получить некоторую таблицу сопряженности размером 2x2 (Таблица 2.2) равна P=R1!R2!C1!C2!/N!(O11!O12!O21!O22!).

Таблица 2.2
Таблица сопряженности 2x2

	Столбец 1	Столбец 2	Суммы по строкам
Строка 1	O11	O12	R1
Строка 2	O21	O22	R2
Суммы по столбцам	C1	C2	N

Примечание: R1 и R1 – суммы по строкам, а C1 и C1 – суммы по столбцам таблицы сопряженности. O11, O12, O21 и O22 – частоты в соответствующих ячейках таблицы. N - общее число наблюдений. Знак «!» означает факториал.

Построив все остальные варианты заполнения таблицы, возможные при имеющихся суммах, рассчитывают соответствующие вероятности по приведенной формуле. Вероятности, которые не превышают вероятность исходной таблицы, суммируют (включая вероятность исходной таблицы). Полученная сумма и будет вероятностью P для двустороннего варианта точного теста Фишера. [Гланц С. Медико-биологическая статистика. Перевод с английского. Москва: Практика. 1998, 459 с]

Глава III.

Диагностическая значимость панели клинических признаков тяжести заболевания при диагностике ТБИ у детей с лихорадочным состоянием

В **группе А** была оценена информативность клинических признаков тяжести заболевания (снижение активности ребенка, рвота, раздражительность, снижение аппетита, отказ от еды и питья, сонливость, безутешность плача, отсутствие глазного контакта с врачом) у детей с потенциально тяжелой бактериальной инфекцией (осложненной и неосложненной).

Пневмония

Задачей этой части работы является изучение частоты признаков тяжести при типичной пневмонии и их корреляция с лабораторными показателями.

В общей сложности за заданный период времени было госпитализировано 67 детей, которым был поставлен диагноз пневмония. Из этого числа 40 пациентов было с типичной пневмонией и 27 – с атипичной, чаще всего, лабораторно подтвержденной пневмонией микоплазменной этиологии. Подробная клинико – лабораторная диагностика атипичной пневмонии будет описана в главе V.

Половозрастные характеристики больных представлены в таблице 3.1. Среди пациентов с пневмонией не встречались дети до 6 месяцев, а в возрасте от 6 месяцев до 1 года было пролечено 2 больных. Наибольшее число детей с типичной пневмонией приходится на возраст 1-5 лет (93%).

Таблица 3.1 .

Характеристика больных с пневмонией по полу и возрасту (n= 40)

Нозологическая форма	пол	6 – 12 мес	1-3 г	3-5 лет
Типичная пневмония	М – 21	1	10	10
	Д – 19	1	8	10
Всего	40	2	18	20

Рентгенологически типичная пневмония была подтверждена во всех 40 случаях, из них у 8 детей помимо патологически измененной легочной ткани визуализировалось жидкостное содержимое в плевральной полости. Одному ребенку была проведена компьютерная томография органов грудной клетки с целью определения полостей деструкции в легочной ткани.

Таким образом, из 40 детей с типичной пневмонией мы выделили 9 детей с осложненным течением. Тяжесть состояния была обусловлена наличием плеврита, в том числе метапневмонического, а также очагами деструкции лёгочной ткани.

Чаще всего дети с типичной пневмонией были госпитализированы на 3-4 день от начала заболевания. Из 9 детей с осложненным течением пневмонии лишь 2 ребенка поступили в стационар в вышеуказанные сроки; 7 детей (78%) обратились за помощью только на 5-9 день заболевания. Из них только одному ребенку была выполнена рентгенография органов грудной клетки на догоспитальном этапе.

Мы изучили признаки заболевания в группах с неосложненными (31 ребенок) и осложненными пневмониями (9 детей).

Клиническая картина

Данные о частоте клинических признаков при пневмонии представлены в таблице 3.2. Все дети с осложненным течением пневмонии были госпитализированы в отделение с длительностью лихорадки ≥ 3 дней и высотой фебрильной лихорадки, превышающей отметку в 39°С. При неосложненном течении пневмонии с температурой выше 39°С и длительностью лихорадки $\geq$ трех дней было у 90% детей; у остальных 10% детей подъёмы температуры не превышали 39°С.

При осмотре бледность кожных покровов отмечалась в половине случаев у детей с осложненным течением пневмонии, и у 14 детей (45%) при неосложненном. Более, чем у половины детей с осложненным течением (67%), при первичном осмотре зафиксирована одышка и втяжение уступчивых мест грудной клетки без признаков бронхиальной обструкции.

Локальная симптоматика в виде укорочения перкуторного звука, ослабления бронхиального дыхания встречалась у всех детей с осложненной формой, в то время как при неосложненной – в 16% случаев выслушивались локальные разнокалиберные влажные хрипы.

Такие признаки как учащенное сердцебиение, симптом медленного наполнения капиллярного ложа, снижение окисгенации (<92%) встречались нечасто, в основном у детей с тяжелым течением пневмонии.

Таблица 3.2.

Симптоматика заболевания у детей с пневмонией

		неосложненная (n=31)	осложненная (n=9)
Лихорадка ≥ 3 дней		25 (81%)	9 (100%)
Лихорадка	>39ºС	28 (90%)	9 (100%)
	38-39ºС	3 (10 %)	
Кожные покровы	Бледные	14 (45%)	5 (55%)
	мраморность	5 (16%)	1 (11%)
Одышка		11 (36%)	6 (67%)
Втяжение уступчивых мест грудной клетки		11 (36%)	6 (67%)
Аускультативные изменения	Ослабленное бронхиальное дыхание	25 (81%)	9 (90%)
	влажные хрипы локальные	5 (16%)	0
Перкуторные изменения		25 (81%)	9 (100%)
Оксигенация < 92 %		0	1 (11%)
СКН	2-3 сек.	3 (10%)	2 (22%)
	> 3 сек	0	1 (11 %)
ЧСС		11 (35%)	5 (55%)
Конъюнктивит		9 (29%)	5 (55%)
Кашель		25 (81%)	6 (67%)

Уровни маркеров бактериального воспаления.

Более чем у половины детей с неосложненным течением пневмонии уровень лейкоцитов был > 15 х 10^9/л (58%). В то же время уровень лейкоцитов < 15 х 10^9/л, который рассматривается как нормальный, имел место у 7 детей (77%) с осложненной формой, и лишь у 6 (19%) детей с неосложненной (Табл. 3.3).

Таблица 3.3.

Уровень лейкоцитов у детей с пневмонией в момент госпитализации

Нозологическая форма	Уровень лейкоцитов, х 10^9/л			
	<10	10-15	15-20	>20
Неосложненная пневмония (n=31)	2 (6%)	4 (13%)	7 (23%)	18 (58%)
Осложненная пневмония (n=9)	4 (44%)	3 (33%)	1 (11%)	1 (11%)

Уровень СРБ, как маркера бактериального воспаления, был исследован у 34 из 40 детей (табл.3.4.). Из 13 детей с нормальным уровнем лейкоцитов (<15 х 10^9/л) у 9 уровень СРБ превышал 60 мг/л, и лишь у одного ребенка с осложненным течением пневмонии этот показатель был < 30 мг/л на фоне адекватной антибактериальной терапии. Из 27 детей с лейкоцитозом >15 х 10^9/л у 4 детей уровень СРБ составил 30-60 мг/л, у остальных пациентов данный показатель варьировал от 63 до 368 мг/л.

Таблица 3.4.

Уровень СРБ у детей с типичной пневмонией в момент госпитализации

Нозологическая форма	СРБ, мг/л		
	<30	30-60 мг/л	>60 мг/л
Неосложненная пневмония (n=26)		3 (12%)	23 (88%)
Осложненная пневмония (n=8)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	6 (75%)

Примечание. У 5 детей уровень СРБ не исследовался

Уровень ПКТ был исследован у 25 детей, из них лишь у одного ребенка, госпитализированного в первый день заболевания, и у одного

ребенка на фоне адекватной антибактериальной терапии показатель ПКТ был ниже 0,5 нг/мл (табл. 3.5).

Таблица 3.5.

Уровень ПКТ у детей с типичной пневмонией в момент госпитализации

Нозологическая форма	ПКТ, нг/мл		
	<0,5	0,5-2	2-40
Неосложненная пневмония (n=19)	1 (5%)	3 (16%)	15 (79%)
Осложненная пневмония (n=6)	1 (17%)	2 (33%)	3 (50%)

Влияние антибактериальной терапии на симптоматику пневмонии

Среди обследованных нами 40 детей с типичной пневмонией антибактериальную терапию до поступления в стационар получили 24 (60%).

Из 24 детей 7 получили амоксициллин/клавуланат, 5 – цефтриаксон, что можно расценить как адекватный выбор. 8 детей получили оральнеые цефалоспорины 3 поколения, не рекомендуемые для лечения пневмонии, 6–ти детям были назначены макролиды, которые при типичной пневмонии назначают только детям с аллергией к лактамным препаратам. Эффективность терапии мы оценивали по клиническим параметрам, таким как снижение или нормализация температуры, улучшение самочувствия. Неэффективным считался препарат на фоне которого не наступало улучшения в течение 48 часов. В табл. 3.6 представлены данные об эффективности антибиотиков, назначаемых на амбулаторном этапе.

Лишь у 10 детей с типичной пневмонией в клинике оказалось достаточным продолжение терапии тем же препаратом, что и на догоспитальном этапе; в данном случае препаратами выбора являлись амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефтриаксон, причем у большей части больных (6 детей) требовалось коррекция дозы. В 16 случаях потребовалась смена антибактериальной терапии (в 2 из них она была проведена перед поступлением в клинику). В подавляющем большинстве препаратами выбора

стали амоксициллин (в т.ч. в сочетании с клавулановой кислотой) или цефтриаксон (у 7 детей).

Таблица 3.6.

Эффективность антибиотиков на догоспитальном этапе детей с внебольничной пневмонией

Антибиотик / Эффект	Цефтриаксон	Ко-амоксиклав ≥45 мг/кг/сутки	Ко-амоксиклав ≤45 мг/кг/сутки	Азитромицин/ Кларитромицин	Цефиксим/ Цефтибутен
Эффект Есть	5	1			3
Эффекта Нет	0	0	6	6	5

Учитывая частоту таких лабораторных показателей, как уровень лейкоцитов <15 х 10^9/л, и, гораздо реже, уровень СРБ < 30 мг/л и ПКТ <0.5 нг/мл, мы попытались оценить, в какой степени антибактериальная терапия на догоспитальном этапе оказывает влияние на данные показатели (табл.3.7).

Из 13 детей с нормальным уровнем лейкоцитов (< 15х10^9/л) 10 (77%) пациентов получили антибактериальную терапию до госпитализации. Среди больных с лейкоцитозом выше 15 х 10^9/л преобладали дети, которые либо не получали лечения, либо терапия проводилась макролидами – им потребовалась смена препарата.

Уровень СРБ был выше 60 мг/л у 33 детей в том числе и у 9 детей без лейкоцитоза, что вероятнее всего свидетельствует о более быстром падении уровня лейкоцитов, по сравнению с СРБ, на фоне антибактериальной терапии (табл.8). То же можно утверждать и в отношении прокальцитонина. Анализ влияния антибиотиков на показатели ПКТ не выявил взаимосвязи назначения терапии на догоспитальном этапе с уровнем данного маркёра бактериального воспаления в сыворотке крови.

Таблица 3.7.

Уровень маркеров бактериальной инфекции у детей с типичной пневмонией в момент госпитализации

Лечение	Лейкоциты, х 10^9/л		СРБ, мг/л			ПКТ нг/мл		
	<15	>15	<30	30-60	>60	<0.5	0.5-2	2-45
Получали (n=24)	10/ 42%	14/ 58%	1/ 5%	1/ 5%	17/ 90%	1/ 7%	2/ 14%	11/ 79%
Не получали (n=16)	3/ 19%	13/ 81%		3/ 20%	12/ 80%	1/ 9%	3/ 27%	7/ 64%

Мы сравнили адекватность назначения антибактериальной терапии на амбулаторном этапе у детей без лейкоцитоза и с повышением уровня лейкоцитов выше 15 х10^9/л. Как видно из приведенных данных (табл. 3.8) адекватность антибактериальной терапии на уровень лейкоцитов не оказывает влияние. Полученные результаты позволяют судить, что даже одно- или двухдневная терапия антибактериальными препаратами препятствует развитию лейкоцитоза или снижает его.

Таблица 3.8.

Влияние антибактериальной терапии на уровень лейкоцитов у детей с пневмонией

	Уровень лейкоцитов, х10^9/л	
	<15	>15
Всего	13	27
Не лечились	3	13
Лечились:	10	14
адекватно	4	5
Неадекватно	6	9

Таким образом, представленные данные об уровне лейкоцитов, СРБ и ПКТ у детей позволяют считать, что антибактериальная терапия, в т.ч. и неэффективная, может оказывать влияние на уровень лейкоцитов, не оказывая существенного воздействия на показатели СРБ и ПКТ.

Признаки тяжести заболевания.

При поступлении пациенты с пневмонией имели хотя бы один из признаков тяжести. Как видно из представленных данных (рис. 3.1), у детей с осложненным течением пневмонии наиболее распространенным клиническим признаком было снижение активности ребенка (77%). Такие признаки, как снижение аппетита, раздражительность практически не различались в обеих группах ($p>0,05$), отказ от еды и питья были в большем числе случаев при осложненной пневмонии, однако достоверных различий мы не выявили ($p>0,05$). Вторым по распространенности признаком заболевания до поступления в стационар была одно- или двукратная рвота – данный признак встречался в половине случаев в обеих группах детей, в основном, госпитализированных в более поздние сроки заболевания. Единственное достоверное различие было выявлено для сонливости, которая отмечена примерно у каждого пятого пациента, достоверно чаще у детей с осложненным течением пневмонии ($p<0,05$).

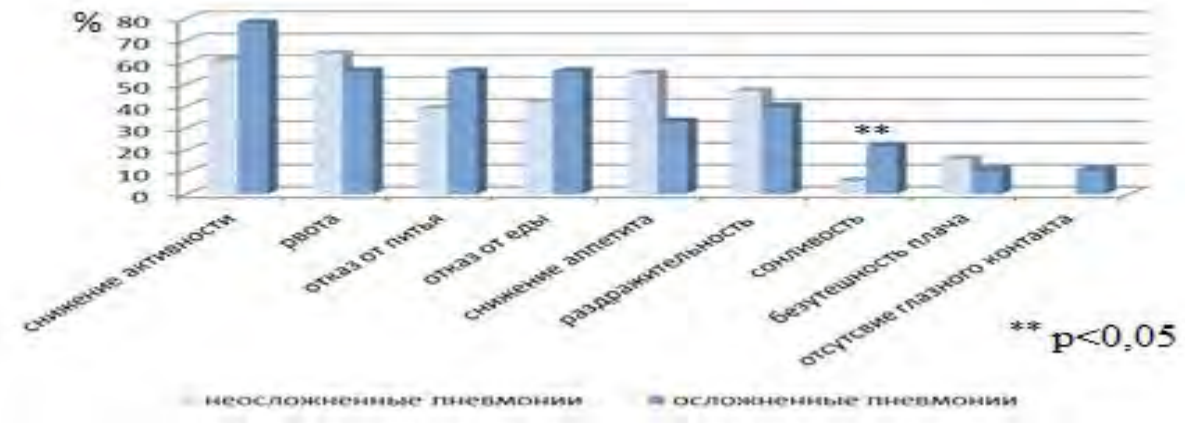


Рис. 3.1. Признаки тяжести заболевания у детей с осложненной и неосложненной пневмонией (%)

Полученные данные показали отсутствие статистически значимых различий подавляющего большинства клинических признаков тяжести заболевания при сравнении осложненного и неосложненного течения пневмонии ($p>0,05$). То есть эта панель клинических инструментов важна не для дифференциальной диагностики неосложненной и осложненной болезни, а для оценки тяжести любой формы пневмонии.

Соотношение признаков тяжести заболевания с лабораторными показателями

Для оценки предсказательного значения панели клинических симптомов при типичной пневмонии, мы изучили соотношение клинических признаков тяжести заболевания с лабораторными маркерами бактериальной инфекции (лейкоцитов, СРБ и ПКТ).

Учитывая определенную вероятность снижения уровня лейкоцитов на фоне проводимой антибактериальной терапии на догоспитальном этапе, мы оценили, как часто антибиотики оказывали влияние и на признаки и симптомы тяжести – табл.3. 9.

Таблица 3.9.

Влияние антибактериальной терапии на догоспитальном этапе на признаки тяжести

Лейкоциты, x10^9/л / Признаки	Лечились		Не лечились	
	<15 (n=10)	>15 (n=14)	<15 (n=3)	>15 (n=13)
Рвота (n=25)	4	10	3	8
Раздражительность (n=21)	3	7	2	9
Отказ от питья (n=17)	5	7	2	3

Отсутствие существенного различия в частоте рассматриваемых признаков очевидно у детей в обеих группах, хотя небольшие цифры не позволяют утверждать это с достоверностью.

С учетом достаточно высокой частоты, мы провели анализ взаимосвязи рвоты, раздражительности и отказа от питья, а также их сочетание, с маркерами бактериальной инфекции.

В таблице 3.10. представлена частота (%) повышения уровня маркеров при различных признаках тяжести.

У детей с рвотой лейкоцитоз выше 15 х 10^9/л отмечался в 72% (при уровне лейкоцитов выше 20 х 10^9/л – 60%). Аналогичные показатели мы

видели у детей с раздражительностью. Наличие 2 и более признаков тяжести в 77% сочеталось с лейкоцитозом выше 15 х 10^9/л.

Таблица 3.10.

Частота (%) повышения уровня маркеров при различных признаках тяжести заболевания у детей с внебольничной пневмонией

Маркеры / Признаки	Лейкоцита, х10^9/л		СРБ, мг/л		ПКТ, нг/мл		
	<15	>15	30-60 (n=4)	>60 (n=29)	<0.5 (n=2)	0.5-2 (n=5)	>2 (n=18)
Рвота (n=25)	7/25 28%	18/25 72%		23из23 100%		4из19/ 21%	15из19 79%
Раздражительность (n=21)	5из21/ 24%	16из21/ 76%	1из19/ 5%	18из19 95%	1из14 7%	4 из14/ 29 %	9из14 64%
Отказ от питья (n=17)	6из17/ 35%	11из17/ 65%		16 из16/ 100%		2из 14/ 14%	12 из14/ 86%
Рвота и/или раздражительность и/или отказ от питья (n=31)	7из31/ 23%	24из31/ 77%		20из20/ 100%		4из16/ 25%	12из16 75%
Все признаки отсутствуют(n= 9)	5из9/ 56%	4из9/ 44%	3из6 50%	2из6/ 33%	1из3/ 33.3%	1из3/ 33.3%	1из3/ 33.3%

Таким образом, у детей с типичной пневмонией такие признаки как рвота, раздражительность, отказ от питья или их сочетание позволяет до получения лабораторных и инструментальных данных предположить диагноз и начать рациональную терапию в амбулаторных условиях.

Расчет диагностического значения признаков тяжести у детей с пневмонией в отношении лейкоцитоза выше 15 х 10^9/л представлены в табл. 3.11. При наличии более одного признака отмечены наиболее высокие показатели чувствительности (86%) и ППР (77%), хотя и низкая специфичность (46%). Диагностическая значимость отдельных клинических признаков – раздражительности, рвоты, отказа от питья, – достоверно не

различаются, что позволяет заключить о большей диагностической ценности именно панели клинических признаков.

Таблица 3.11.
Значение признаков тяжести при повышении уровня лейкоцитов >15 х 10^9/л у детей с пневмонией

Показатель	**Рвота**	**Раздражи-тельность**	**Отказ от питья**	**Рвота и/или Раздражительность и/или Отказ от питья**
Чувствительность	67	59	41	86
Специфичность	46	62	54	46
Диагностическая эффективность	60	60	45	75
Прогностичность положительного результата	72	76	65	77
Прогностичность отрицательного результата	40	42	30	67

Наилучшее соотношение имеет сочетание эти признаков в отношении уровня СРБ и ПКТ (табл. 3.12, 3.13). Раздражительность, рвота, отказ от питья при содержании СРБ>60 мг/л имеют средние уровни чувствительности (62%, 79%, 55% соответственно) при высокой специфичности (80%, 100%, 100% соответственно) и ППР. При значении ПКТ >2 нг/мл показатели чувствительности выше при рвоте (83%), специфичность и ППР возрастает при отказе от питья (71% и 86% соответственно).

Таблица 3.12.

Значение уровня СРБ выше 60 мг/л при различных признаках тяжести у детей с пневмонией

Показатель	**Рвота**	**Раздражительность**	**Отказ от питья**	**Рвота и/или Раздражительность и/или Отказ от питья**
Чувствительность	79	62	55	70
Специфичность	100	80	100	100
Диагностическая эффективность	82	65	62	74
Прогностичность положительного результата	100	95	100	100
Прогностичность отрицательного результата	40	27	28	31

Таблица 3.13.

Значение уровня ПКТ выше 2 нг/мл при различных симптомах и признаках тяжести у детей с пневмонией

Показатель	**Рвота**	**Раздражительность**	**Отказ от питья**	**Рвота и/или Раздражительность и/или Отказ от питья**
Чувствительность	83	50	67	67
Специфичность	43	29	71	43
Диагностическая эффективность	72	44	68	60
Прогностичность положительного результата	79	64	86	70
Прогностичность отрицательного результата	50	18	46	33

Таким образом, у детей с типичной пневмонией такие признаки как раздражительность, рвота, отказ от питья, а особенно их сочетание, более тесно соотносятся с высоким уровнем маркеров бактериальной инфекции, что позволяет уже до получения лабораторных и инструментальных данных предположить диагноз и начать рациональную терапию в амбулаторных условиях.

Подчеркнем еще раз, данная панель клинических признаков помогает в диагностике типичной бактериальной пневмонии, но не информативна в выявлении детей с осложненным течением болезни.

Наблюдение 1. Девочка А., 3 года 2 месяца, поступила в клинику на 3-е сутки заболевания с жалобами на фебрильную лихорадку до 39.5 С и выше, кашель, ЧД >60 дв. мин., ЧСС – 130 в минуту. Однократно дома получила амоксициллин/клавуланат в дозе 27 мг/кг.

При осмотре состояние ребенка тяжелое за счет признаков дыхательной недостаточности, интоксикации. Резкое снижение аппетита, отказ от питья, снижение активности, сонливость, однократно отмечалась рвота. Кожные покровы бледные, чистые, гиперемия конъюнктив, зев умеренно гиперемирован. Носовое дыхание свободное. Кашель редкий, непродуктивный, дыхание стонущее, одышка до 60 в минуту, раздувание крыльев носа, снижение оксигенации до 93%. Аускультативно слева дыхание резко ослаблено в аксиллярной области и по задней поверхности в нижних отделах легких, перкуторно притупление легочного звука. Сердечные тоны звучные, ритмичные, тахикардия до 170 ударов в минуту. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. Физиологические отправления в норме.

Рентгенологически была подтверждена левосторонняя нижнедолевая плевропневмония (рис. 3.2) При уровне лейкоцитов $8x10^9$/л, что укладывается в пределы референсных значений, отмечалось повышение СРБ до 367 мг/мл, ПКТ до 8.78 нг/мл. Антибактериальная терапия была продолжена парентерально амоксициллин/клавуланатом в дозе 90 мг/кг/сутки. Лихорадка купировалась через 12 часов, далее улучшилось

общее самочувствие ребенка, появился аппетит. В течение следующих суток отмечалось снижение уровня СРБ до 77 мг/л, ПКТ до 1,95 нг/мл. Девочка была переведена на пероральный прием амоксициилин/клавуланата, выписана домой на 5 – е сутки от начала терапии на амбулаторное долечивание.

В данном наблюдении выраженный интоксикационный синдром позволил заподозрить тяжелую бактериальную инфекцию, что в последующем было подтверждено высокими уровнями СРБ и ПКТ, несмотря на нормальный уровень лейкоцитов в периферической крови, на что возможно повлияло проводимая антибактериальная терапии до поступления в стационар.

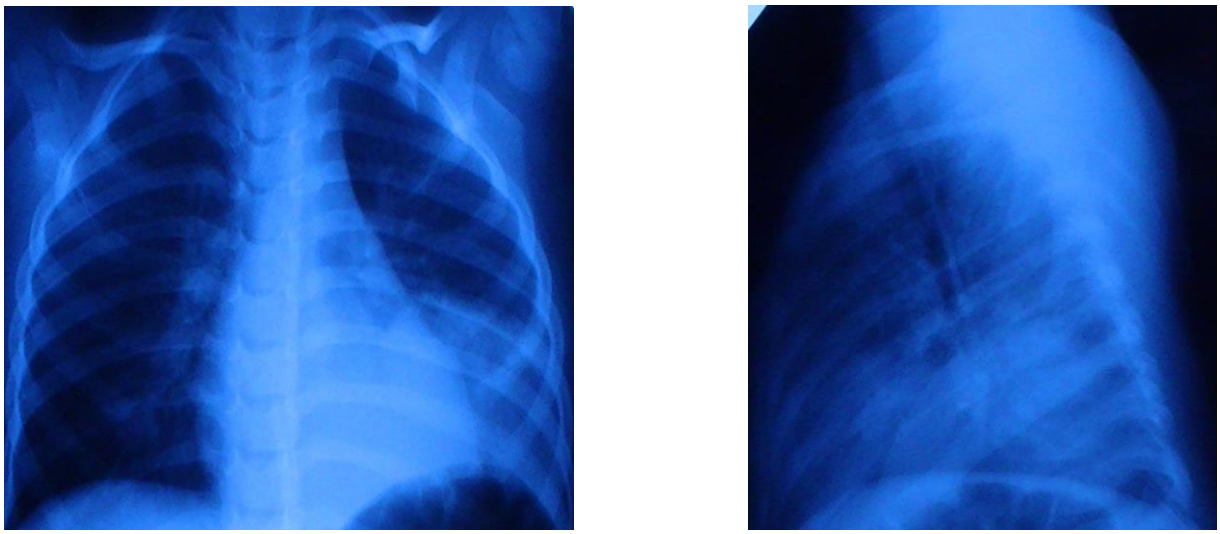


Рис. 3.2. Пациента А., 3 г. 2 м. Диагноз. Левосторонняя нижнедолевая плевропневмония.

Инфекция мочевой системы

В исследование было включено 57 детей с признаками инфекции мочевой системы.

Наличие мочевого синдрома и бактериурии у детей с фебрильной лихорадкой возможно как при остром пиелонефрите, так и при инфекции мочевыводящих путей без установления ее локализации. Эта ситуация отражена в литературе, поскольку далеко не у всех детей с такими проявлениями в последующем определяется рубец в почках, как исход пиелонефрита (Hannula A., Venhola M., Renko M., et al., 2010). Одним из косвенных признаков пиелонефрита является наличие изменения при ультразвуковом исследовании (увеличение размеров почек, расширение чашечно–лоханочной системы, снижение кровотока). В соответствии с этим мы разделили наблюдаемых детей на группу, в которой были выявлены ультразвуковые изменения со стороны почек, что вероятнее свидетельствовало в пользу пиелонефрита (13 детей), и группу детей без изменений на УЗИ (44 ребенка).

Характеристика по полу и возрасту этих пациентов представлена в таблице 3.14. Более 80 % больных приходилось на возраст от 6 мес. до 3 лет. До шестимесячного возраста ИМС чаще встречалась у мальчиков, в более старшем возрасте преобладали девочки.

Таблица 3.14.

Возраст детей с инфекцией мочевой системы (n= 57)

Нозологическая форма	пол	Возраст				
		0-3 мес.	3-6 мес.	6-12 мес.	1-3 лет.	3-5 лет.
ИМС	Д -36	2	0	12	17	5
	М - 21	5	6	6	4	
Всего	57	7	6	18	21	5

Диагностика инфекций мочевой системы основывалось на результате анализа мочи и ее бактериологическом исследований. Для выявления тех или

иных структурных изменении в мочевой системе проводились инструментальные методы исследования.

Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря проводилось всем больным с подозрением на ИМС. При оценке результатов УЗИ такие признаки как расширение чашечно–лоханочной системы (ЧЛС), уплотнение и/или утолщение стенок ЧЛС, увеличение одной или обеих почек, изменение почечной паренхимы, мочеточников и мочевого пузыря были выявлены у 13 детей, что позволила нам установить диагноз пиелонефрита (вероятного).

Цистография была проведена 12 пациентам. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3-4 степени был обнаружен у 4 детей с наличием значительных изменении при УЗИ. У остальных детей с нормальной картиной УЗИ, ни в одном случае не был выявлен ПМР.

Большинство детей (71%) поступили до 3-4 дня от начала заболевания.

Из тяжелых детей с острым пиелонефритом, четверо поступили в стационар после 4 дня заболевания.

Клиническая картина у детей с ИМС

Все дети были госпитализированы с фебрильной температурой. Лихорадка 38-39°С встречалась в 44% случаев, у всех детей с острым пиелонефритом подъем температуры составил 39°С и выше (табл. 3.15).

При осмотре изменения цвета кожных покровов в виде бледности и «мраморность» сосудистого рисунка встречались чаще у детей с острым пиелонефритом и характерно было для детей более раннего возраста. Нечасто встречалось и учащенное болезненное мочеиспускание; наличие данного признака характерно для детей старшего возраста. Неспецифичными признаками у детей с ИМС было снижение оксигенации, удлинение времени наполнения капиллярного ложа, тахикардия.

Таблица 3.15.

Симптоматика заболевания у детей с ИМС (n=57)

Нозология		ИМВП N=44	Пиелонефрит N=13
Лихорадка ≥ 3 дней		38 (86%)	10 (77%)
Лихорадка	>39 С	24 (55%)	13 (100%)
	38-39 С	20 (44%)	0
Кожные покровы	Бледные	8 (45%)	5 (39%)
	мраморность	4 (9%)	2 (15%)
Оксигенация < 92 %		0	1 (8%)
СКН >2сек.		2 (5%)	1 (8%)
Тахикардия		4 (9%)	6 (46 %)
Дизурия		2 (5%)	3 (23%)

Приведенные данные свидетельствуют о том, что клиническая симптоматика сама по себе не позволяла быть предиктором тяжести поражения мочевой системы у детей с выявленными на УЗИ изменениями.

Маркеры бактериальной инфекции

По уровню лейкоцитов в периферической крови пациенты с ИМС разделились следующим образом: в половине случаев уровень лейкоцитов не превышал 15 х 10^9/л, у остальных пациентов отмечался лейкоцитоз >15х10^9/л (табл.3.16). В группе у детей с острым пиелонефритом уровень лейкоцитоза выше 20х10^9/л встречался несколько чаще, чем при инфекции мочевыводящих путей, в 38% случаев его уровень был < 15х10^9/л, что потребовало системного анализа.

Таблица 3.16.

Уровень лейкоцитов у детей с ИМП при госпитализации

Нозологическая форма	Уровень лейкоцитов, х 10^9/л		
	<15 (n=29)	15-20 (n=13)	>20 (n=15)
ИМС (n=44)	24 (54%)	10 (23%)	10 (23%)
Пиелонефрит (n=13)	5 (38,5%)	3 (23 %)	5 (38,5%)

Из 29 детей без лейкоцитоза (< $15x10^9$/л) у 24 пациентов мы определили уровень СРБ. Результаты этих исследовании показали, что в 16 случаях уровень СРБ был 30 мг/л и выше, причем в половине случаев он был в пределах от 60 до 402 мг/л (табл. 3.17). У детей с лейкоцитозом выше 15 уровень СРБ мы определили у 27 пациентов, из них у 22 детей этот показатель превышал 30 мг/л. В большинстве случаев (85%) у детей с острым пиелонефритом уровень СРБ был выше 60 мг/л, несмотря на невысокий лейкоцитоз.

Таблица 3.17.

Уровень СРБ у детей с ИМС при госпитализации

Нозологическая форма	СРБ, мг/л		
	<30 (n=13)	30-60 мг/л (n=14)	>60 мг/л (n=24)
ИМС (n=38)	13 (34%)	12 (32%)	13 (34%)
Пиелонефрит (n=13)		2 (15%)	11 (85%)

Примечание. Уровень СРБ не определялся у 5 детей с ИМС.

Уровень ПКТ мы определили у 28 детей, в 86% этот показатель был 0,5 нг/мл и выше, в том числе и у 4 детей без лейкоцитоза и с уровнем СРБ ниже 30 мг/л (Табл. 3.18).

Анализ уровня маркеров бактериального воспаления достоверно показал, что повышение уровня СРБ >60 мг/л и ПКТ >2 нг/мл среди детей с острым пиелонефритом выше (85% и 34% соответственно), чем у детей без изменений на УЗИ (83% и 36% соответственно).

Таблица 3.18.

Уровень ПКТ у детей с ИМС при госпитализации

Нозологическая форма	ПКТ, нг/мл		
	<0.5 (n=4)	0.5-2 (n=11)	>2 (n=13)
ИМС (n=22)	4 (18%)	10 (46%)	8 (36%)
Пиелонефрит (n=6)		1 (17%)	5 (83%)

Таким образом, для детей с диагнозом ИМС анализ крови лишь в половине случаев выявлял лейкоцитоз, в то время как уровень СРБ и ПКТ имеет более высокую диагностическую значимость, для выявления поражения верхних мочевых путей.

Антибактериальная терапия

Из 57 детей с ИМС антибактериальную терапию до поступления в стационар получил 21 ребенок (37%). Спектр антибактериальных препаратов представлен в таблице 3.19.

Таблица 3.19.

Эффективность антибиотиков на догоспитальном этапе детей с ИМС

	Фурагин	Ко-амоксиклав ≥45 мг/кг/сутки	Ко-амоксиклав ≤45 мг/кг/сутки	Азитромицин/ кларитромицин	Цефотаксим/ Цефиксим/ Цефтибутен
Эффект Есть		2			5
Эффекта Нет	2	1	6	3	3

Примечание: одному ребенку смена антибактериальной терапии проводилась на догоспитальном этапе.

В отделении антибактериальную терапию продолжили 9 детей из 21, тем же препаратом, что и на догоспитальном этапе с коррекцией дозы препарата: 8 детей получили амоксициллин/клавуланат, 1 ребенок цефиксим. Из них одному ребенку с рецидивом инфекции мочевыводящих путей, при отсутствии ожидаемого эффекта через 72 часа от начала лечения, потребовалась смена антибактериальной терапии. В отделении антибактериальная терапия проводилась полусинтетическими пенициллинами, цефалоспоринами II-III поколения. Один ребенок, госпитализированный в поздние сроки заболевания с тяжелым течением ИМС, выявленным иммунодефицитом, в отделении получал антибактериальную терапию меропенемом.

Влияние антибактериальной терапии на маркеры бактериального воспаления

Нас интересовал вопрос о влиянии стартовой антибактериальной терапии на маркеры бактериального воспаления при ИМС (лейкоцитоз, СРБ, ПКТ). В связи с тем, что у ряда больных с пиелонефритом уровень лейкоцитов был ниже $15x10^9$/л, мы попытались сопоставить их уровни у больных, получавших и не получавших антибактериальную терапию на догоспитальном этапе.

Из таблицы 3.20. видно, что уровень лейкоцитов < $15x10^9$/л встречался чаще в группе детей получавшие антибактериальную терапию (62%), среди детей с лейкоцитозом выше $15x10^9$/л преобладали дети, которые не лечились. Такие показатели как уровень СРБ, ПКТ демонстрировали отсутствие различия у больных получавших, и не получавших антибактериальную терапию.

Представленные данные показывают, что стартовая антибактериальная терапия влияет на уровень лейкоцитов, приводя к снижению этого показателя, не отражаясь на уровнях СРБ и ПКТ.

Таблица 3.20.

Маркеры бактериального воспаления у детей, получавших и не получавших антибактериальную терапию амбулаторно

Антибактериальная терапия	**Уровень лейкоцитов, x 10^9/л**		**СРБ, мг/л**			**ПКТ, нг/мл**		
	<15	**>15**	**<30**	**30-60**	**>60**	**<0.5**	**0.5-2**	**>2**
Получали (n=21)	13 62%	8 38%	4 21%	6 32%	9 47%	1 11%	3 33%	5 56%
Не получали (n=36)	16 44%	20 56%	9 26%	8 26%	15 48%	3 16%	7 37%	9 47%

Нас интересовал вопрос о том, одинаково ли влияет адекватная и неадекватная антибактериальная терапия. Неадекватной мы считали макролиды, нитрофураны и низкие дозы аминопенициллинов.

Из 21 больного, получавшего антибактериальную терапию амбулаторно, у 11 детей терапия была адекватной, из их числа у 9 детей уровень лейкоцитов был ниже $15x10^9$/л, и лишь у 2-х был выявлен лейкоцитоз (> $15x10^9$/л)

Из 10 больных, получавших неадекватную антибактериальную терапию у 4 детей (азитромицин – 1, фурагин – 1, низкие дозы амоксициллина/клавуланат – 2) уровень лейкоцитов был ниже $15x10^9$/л, для остальных детей его уровень составил 15 х 10^9/л и выше – 6 детей (низкие дозы амоксициллина/клавуланат – 4, азитромицин – 1, фурагин-1).

Полученные результаты позволяют судить, что антибактериальная терапия, в особенности адекватная, снижает уровень лейкоцитов, тем самым мы можем объяснить факт поступления детей с изменениями на УЗИ с низким уровнем лейкоцитов, поэтому судить о выраженности воспаления особенно у леченых детей следует по выраженности других маркеров.

Признаки тяжести заболевания

Как показано выше, оценка тяжести ИМС особенно у маленьких детей затруднена отсутствием симптома дизурии и значительной частотой подавления лейкоцитарной реакции стартовой антибактериальной терапии. Такая ситуация повышает ценность признаков тяжести в диагностике более тяжелых форм, по крайне мере до проведения дополнительных исследовании.

Существенно разницы по наличию таких признаков, как снижение аппетита и снижение активности ребенка мы не нашли, так как они встречались в обеих группах. Для большинства детей с изменениями на УЗИ чаще было характерно (помимо высокой лихорадки), наличие рвоты, без проявлений кишечной инфекции, что могло свидетельствовать о тяжести заболевания, однако достоверной разницы мы не выявили ($p>0,05$).

Отказ от питья, отказ от еды, сонливость, безутешность плача встречались гораздо реже, но наличие этих признаков встречалось в обеих группах (рисунок 3.2).

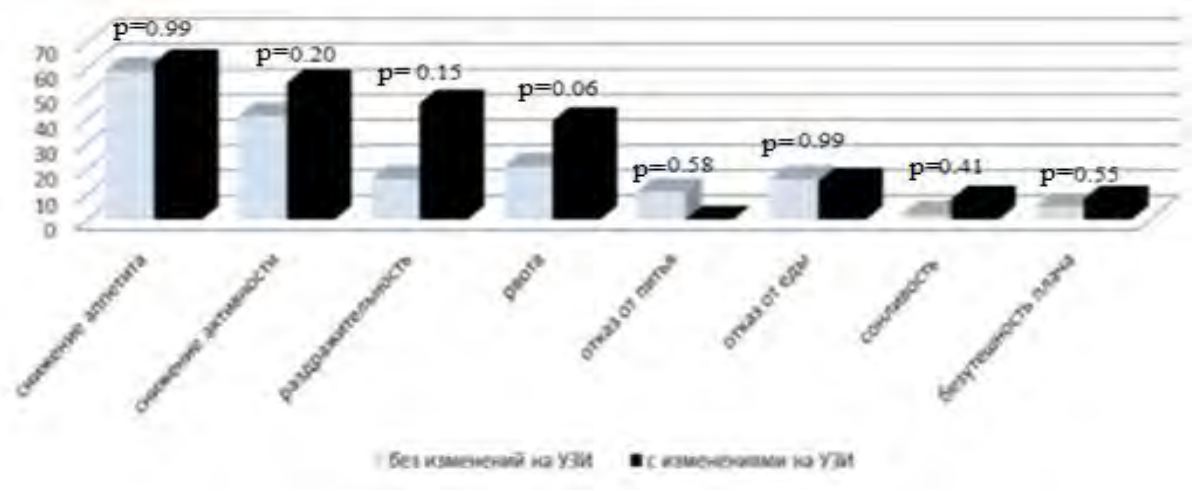


Рисунок 3.2. **Частота (%, p – тест χ2) признаков тяжести заболевания у детей с ИМС с изменениями почек на УЗИ и без изменений на УЗИ**

Приведенные данные свидетельствуют о том, что клиническая симптоматика не является абсолютным предиктором наличия изменений почек на УЗИ, так как встречалась достаточно часто и в другой группе, где также вероятны случаи пиелонефрита (p>0,05).

С учетом редкости выявления на УЗИ изменений, мы рассмотрели соотношение признаков тяжести заболевания с лабораторными маркерами.

Соотношение признаков тяжести заболевания с лабораторными показателями

При оценке диагностической значимости клинических признаков тяжести у детей с ИМС, мы сопоставили данные признаки у детей, получавших и не получавших антибактериальную терапию на догоспитальном этапе (табл.3.21). Сопоставление представленных в таблице данных по группам демонстрирует отсутствие различий по всем признакам, что позволило пренебречь фактом наличия антибактериальной терапии и при анализе воспользоваться данными обо всей когорте пациентов.

Таблица 3.21.
Влияние антибактериальной терапии на догоспитальном этапе на признаки тяжести

Антибиотик / Признаки	Лечились (n=21)	Не лечились (n=36)
Снижение аппетита (n=34)	13/62%	21/58%
Раздражительность (n=13)	5/24%	8/22%
Рвота (n=14)	5/24%	9/25 %
Снижение аппетита и/или раздражительность и/или рвота (n=42)	15/71%	27/75%

Поскольку от лечения не зависели уровни СРБ и ПКТ, мы провели взаимосвязь признаков заболевания с этими показателями маркеров бактериальной инфекции.

В качестве примера мы рассмотрели связь такого признака как снижение активности ребенка, а также сочетание признаков тяжести с лабораторными маркерами. Для рассматриваемых признаков уровень СРБ был > 30 мг/л, а в большинстве случаев его уровень составил 60 мг/л и выше (таюл.3.22). Уровень ПКТ был положительный у всех детей и в половине случаев превышал 2 нг/ мл.

Таблица 3.22.
Соотношение признаков тяжести с маркерами бактериальной инфекции (%)

Признаки	СРБ, мг/л			ПКТ, нг/мл		
	<30 (n=14)	30-60 (n=14)	>60 (n=24)	отр (n=6)	0.5-2 (n=9)	>2 (n=13)
Снижение активности	13	35	52	29	14	57
Снижение активности и/или раздражительность и/или рвота и/или отказ от питья и/или сонливость и/или безутешность плача	23	43	45	10	38	52
Наличие 2-х и более признаков	21	29	50	10	35	55

Наличие более одного признака тяжести заболевания имеет более высокую величину для чувствительности при уровне СРБ выше 60 мг/мл и ПКТ >2 нг/л - 71% и 92% соответственно (табл. 3.23, 3.24).

Таблица 3.23.
Значение признаков тяжести при повышении уровня СРБ выше 60 мг/л у детей с ИМС

Показатель	Снижение активности	Более одного признака	Более двух признаков
Чувствительность	50	71	25
Специфичность	61	25	71
Диагностическая эффективность	56	46	50
Прогностичность положительного результата	52	45	43
Прогностичность отрицательного результата	59	50	53

Таблица 3.24.
Значение признаков тяжести при повышении уровня ПКТ выше 2 нг/мл у детей с ИМС

Показатель	Снижение активности	Наличие более одного признака	Наличие 2-х и более признаков
Чувствительность	62	92	46
Специфичность	60	53	73
Диагностическая эффективность	61	71	61
Прогностичность положительного результата	57	63	60
Прогностичность отрицательного результата	64	89	61

Наличие более двух признаков имеет высокие показатели специфичности (71% и 73% соответственно) и низкий уровень чувствительности и ППР при тех же значениях СРБ и ПКТ, что позволяет при отсутствии сочетания данных признаков с достоверностью исключить бактериальный очаг.

Таким образом, клинические признаки тяжести заболевания характерны для детей, как с высокими, так и с низкими маркерами бактериального воспаления и их диагностическая значимость в выявлении пиелонефрита в группе детей с лихорадкой не значительна. Это показывает важность определения лабораторных маркеров бактериального воспаления для диагностики ИМС.

Лихорадка без видимого очага инфекции

В наше исследование было включено 78 детей с лихорадкой без видимого очага инфекции.

Ретроспективно дети с ЛБОИ были разделены на 2 группы. В первую группу включены 27 детей, у которых на основании исследования уровня маркеров бактериальной инфекции была подтверждена бактериемия. Подтверждение этого диагноза посевами крови мы получили лишь у 2 детей. Однако у всех детей в пользу бактериемии говорило то, что введение одной дозы антибиотика давало быстрый эффект нормализации состояния.

Во 2-й группе был 51 ребенок с вирусными инфекциями, бактериальное заболевание было исключено по результатам анализов и течения болезни. У 35 детей была диагностирована первичная инфекция вируса герпеса 6-го типа – у 15 подтверждена лабораторно, у 20 детей по появлению внезапной экзантемы на 4-5-ый день болезни. У 15 детей с ECHO – экзантемой с пятнисто-папулезной сыпью на 3–4-ый день заболевания вирус выявлялся методом ИФА.

Распределение этих детей по возрасту представлено в табл. 3.25. Среди пациентов преобладали дети в возрасте от 1 до 3 лет.

Таблица 3.25.
Возрастные характеристики детей с ЛБОИ (n= 78)

Нозологическая форма	всего	Возраст			
		0-6 мес.	6-12 мес.	1-3 лет.	3-5 лет.
Бактериемия	27	4	4	13	6
ЛБОИ с вирусной этиологией заболевания	51	2	19	22	8
Всего	78	6	23	35	14

Клиническая картина

По уровню лихорадки дети в обеих группах не различались, в подавляющем большинстве случаев у больных фиксировалась температура выше 39ºС – 97% в первой группе и 82% - во второй. Таким образом, данный признак не может служить критерием тяжести заболевания, но должен быть поводом для дальнейшей диагностики.

Длительность лихорадки до госпитализации более 3 дней, чаще встречалась в группе у детей с ЛБОИ вирусной этиологии (98%), в то время как дети с бактериемией в половине случаев госпитализировались в 1-2 день болезни ввиду тяжести состояния (табл. 3.26).

Такие клинические признаки как изменение цвета кожных покровов, учащенное дыхание, снижение оксигенации (< 91%) отмечалось редко. Катаральные явления в исследуемой группе были минимальные и представлены в виде умеренной гиперемии конъюнктив, зева и скудного отделяемого из общих носовых ходов.

Таблица 3.26.

Симптоматика заболевания у детей с ЛБОИ

Нозология / Симптомы		Бактериемия (n=27)	ЛБОИ вирусной этиологии (n=51)
Лихорадка ≥ 3 дней		15 (56%)	50 (98%)
Лихорадка	>39ºС	26 (97%)	42 (82%)
	38-39ºС	1 (3 %)	9 (18%)
Кожные покровы	Бледные	5 (19%)	7 (14%)
	мраморность	4 (15%)	6 (12%)
Тахипноэ: <2 мес:≥ 60 дыхательных движений; 2-11 мес:≥ 50 дыхательных движений; 1-5 лет: ≥ 40 дыхательных движений;		8 (30%)	0
Симптом капиллярного наполнения > 3 сек		2 (6%)	0
Тахикардия: < 12 мес: ЧСС >160 уд./мин от 12 мес до 5 лет: ЧСС > 120 уд./мин		8 (30%)	0

Исключительно физикальная симптоматика у детей не позволяла провести дифференциальную диагностику между бактериальной и вирусной этиологией заболевания.

Наибольшие отличия имели место по уровням маркеров воспаления.

Существенные различия между группами мы обнаружили по выраженности таких показателей, как лейкоцитоз, повышение уровня СРБ и прокальцитонина.

В первой группе у 89% (24 ребенка из 27) был выявлен лейкоцитоз >15х10^9/л, из их числа у 18 детей уровень лейкоцитов превышал 20х10^9/л.

У 3 детей не зафиксировано изменение лейкоцитарной формулы, что было связано. вероятно, с ранними сроками госпитализации (табл.3.27). У всех детей во 2-й группе уровень лейкоцитов был ниже $15x10^9$/л.

Таблица 3.27.

Уровень лейкоцитов у детей с бактериемией в момент госпитализации

Нозологическая форма	Уровень лейкоцитов, х 10^9/л			
	<10	10-15	15-20	>20
Бактериемия (n=27)	1 (4%)	2 (7%)	6 (22%)	18 (67%)
ЛБОИ вирусной этиологии (n=51)	45 (88%)	6 (12%)		

У 24 детей с бактериемией уровень СРБ был выше 30 мг/л, в т.ч. и у 3 пациентов с отсутствием лейкоцитоза его уровень составил > 60 мг/л. У 18 детей мы определили уровень ПКТ - у 13 детей он и в половине случаев превышал 2 нг/мл; у 5 детей уровень этого показателя был < 0,5 нг/мл при положительных результатах других маркеров бактериальной инфекции (табл.3.28).

Для всех детей с ЛБОИ вирусной этиологии заболевания уровень СРБ был ниже 30 мг/л и ПКТ <0,5 нг/мл.

Таблица 3.28.

Уровень СРБ и ПКТ у детей с бактериемией в момент госпитализации

Нозологическая форма	СРБ, мг/л		
Бактериемия (n=27)	<30	30-60 мг/л	>60 мг/л
	3 (11%)	7 (26%)	17 (63%)
ЛБОИ вирусной этиологии (n=18)	18 (100%)		
	ПКТ, нг/мл		
	<0,5	0,5-2	>2
Бактериемия (n=18)	5 (28%)	5 (28%)	8 (44%)
ЛБОИ вирусной этиологии (n=6)	6 (100%)		

Представленные данные свидетельствуют о достаточно высокой диагностической значимости всех маркеров бактериального воспаления (лейкоцитоз, СРБ, прокальцитонин) в верификации диагноза бактериемии у детей с лихорадкой без видимого очага инфекции и, тем не менее, у половины детей уровень СРБ и ПКТ не достигал высоких значении. Таким образом, постановка диагноза бактериемии требовало подкрепление признаками тяжести.

Антибактериальная терапия

Из 27 детей госпитализированных в отделение с бактериемией антибактериальную терапию на догоспитальном этапе получали лишь 7 детей (26%). Спектр антибактериальных препаратов был представлен: 2 ребенка получили аминопенициллин, 3 ребенка цефалоспорины II-III поколения и у 1 ребенка терапия была начата макролидом. Лишь у одного ребенка из 7 детей был положительный эффект на фоне проводимого лечения, во всех остальных случаях потребовалась смена антибактериальной терапии, либо коррекция дозы антибиотика (табл.3.29).

Таблица 3.29.
Спектр антибактериальных препаратов, назначаемых на догоспитальном этапе у детей с ЛБОИ (n = 78)

Препарат	Бактериемия	ЛБОИ вирусной этиологии
Амоксициллин/клавуланат	2	3
Азитромицин	1	5
Мидекамицин		1
Цефуроксим/аксетил	1	2
Цефтриаксон		1
Цефтибутен		2
Цефиксим	1	1
Цефтриаксон	1	
Всего	6	15

В группе у детей с ЛБОИ вирусной этиологии 15 (26%) детей получили антибактериальную терапию амбулаторно. Несмотря на длительность

лихорадки, ни одному ребенку не потребовалось продолжить прием антибактериальной терапии в стационаре. У всех детей было отмечено гладкое течение болезни, не потребовавшее каких-либо изменений в назначениях. Лишь у двух детей в отделении была назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном, причём у одного ребенка в связи с выраженной нейтропенией. Лечение не повлияло на уровень температуры и было отменено через 1 день по получения лабораторных данных, исключающих бактериальную инфекцию. У одного ребенка, госпитализированного в первые сутки заболевания, в связи с наличием признаков и симптомов тяжести заболевания, при отрицательных маркерах бактериального воспаления, была назначена антибактериальная терапия, с положительным эффектом в течение суток (см. ниже клинические наблюдения).

Всем детям с бактериемией в отделении проводилась антибактериальная терапия: цефтриаксон – 20 детей, амоксициллин/клавуланат – 5 детей, меропенем - 1 ребенок и одному ребенку терапия в отделении была продолжена цефуроксимом. Введение антибиотика дало быстрый эффект со снижением температуры в течение 24 часов, у 2 детей положительный эффект был получен через 36-48 часов (после добавления аминогликозида).

Влияние антибактериальной терапии на маркеры бактериального воспаления

Учитывая, что все 3 маркера бактериальной инфекции (лейкоциты, СРБ и ПКТ) у детей с ЛБОИ вирусной этиологии были отрицательные, мы не оценивали влияние стартовой антибактериальной терапии в этой группе.

При оценке влияния антибактериальной терапии на маркеры бактериального воспаления при бактериемии уровень лейкоцитов выше 15 х 10*9/л встречался чаще у детей, не получавших антибиотик до поступления в стационар. Существенных различий по уровню СРБ и ПКТ при такой численности больных мы не выявили (табл.3.30).

Таблица 3.30.

Маркеры бактериального воспаления у детей получавших и не получавших антибактериальную терапию амбулаторно

Антибактериальная терапия	**Уровень лейкоцитов, х 10*9/л**		**СРБ, мг/л**			**ПКТ, нг/мл**		
	<15	**>15**	**<30**	**30-60**	**>60**	**<0.5**	**0.5-2**	**>2**
Получали (n=7)	2 29%	5 71%		2 29%	5 71%	1 17%	3 50%	2 33%
Не получали (n=20)	1 5%	19 95%	3 15%	5 25%	12 60%	3 25%	3 25%	6 50%

Следует отметить, что все дети получали антибактериальную терапию в течение очень короткого периода, что, возможно, объясняет выявленное отсутствие различий в группах больных, получавших и не получавших лечение амбулаторно.

При поступлении у детей с ЛБОИ основными критериями оценки тяжести были определенные диагностические признаки заболевания.

Признаки тяжести заболевания

Из представленных данных (рис. 3.3) видно, что снижение аппетита было характерно для детей обеих групп, без достоверных различий у пациентов с бактериемией и вирусной инфекцией. А вот наличие таких признаков, как снижение активности, отказ от питья, отказ от еды было характерно для детей с бактериемией, что безусловно, может очень помочь в их дифференциальной диагностике с ЛБОИ вирусной этиологии ($p<0,005$). С учетом частоты признаков тяжести у детей с бактериемией, мы попытались выявить их диагностическую значимость, сопоставив с маркерами бактериального воспаления, которые являются принципиально значимыми в верификации данной патологии

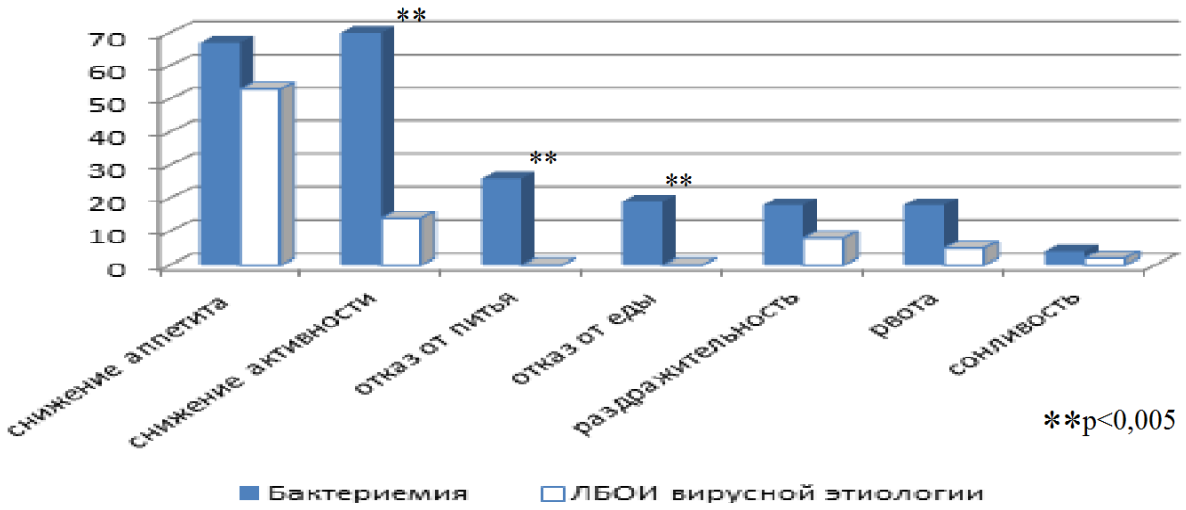


Рисунок 3.3. Признаки тяжести заболевания у детей с ЛБОИ (%, p – тест χ2)

Учитывая частоту признаков тяжести заболевания у детей с бактериемией, мы попытались выявить их диагностическую значимость, сопоставив с маркерами бактериального воспаления, которые являются принципиально значимыми в верификации данной патологии.

Соотношение признаков заболевания с лабораторными показателями

Как видно из представленных данных (табл.3.31) лейкоцитоз выше $15x10^9$/л был патогномоничен для всех детей с рассматриваемыми признаками. У детей с рвотой, раздражительностью уровень лейкоцитов превышал $15x10^9$/л в 100% случаев.

Для рассматриваемых признаков уровень СРБ в большинстве случаев превышал 30 мг/л. У всех детей с рвотой его уровень составил 60 мг/л и выше.

Таблица 3.31.

Соотношение признаков тяжести с маркерами бактериальной инфекции (%)

Маркеры воспаления / Признаки	лейкоциты, х 10^9/л		СРБ, мг/л			ПКТ, нг/мл		
	<15 (n=3)	>15 (n=24)	<30 (n=3)	30-60 (n=7)	>60 (n=17)	< 0.5 (n=5)	0.5-2 (n=5)	>2 (n=8)
Снижение аппетита (n=18)	6	94	11	11	78	15	39	46
Снижение активности (n=19)	10	90	11	21	68	14	36	50
Отказ от еды (n=5)	40	60	20	40	40	33,3	33,3	33,3
Отказ от питья (n=7)	29	71	14	29	57	25	25	50
Рвота (n=5)		100			100		33	67
Раздражительность (n=5)		100	20	40	40	33		67
Наличие одного и более признака (n=20)	10	90	10	25	65	14	36	50
Наличие двух и более признаков (n=10)	20	80	10	20	70	14	29	57

Максимальной специфичностью и ППР обладают, такие признаки, как раздражительность, рвота – с лейкоцитозом >15 х 10^9/л, и раздражительность – с уровнем СРБ > 60 мг/л, однако при таком пороге чувствительность слишком низкая. Наибольший показатель чувствительности определяется при снижении активности ребенка и при наличии одного и более признаков тяжести при уровне ПКТ >2 нг/мл (88%), это позволяет считать наличие раздражительности, рвоты у детей с ЛБОИ диагностический значимыми для срочного определения лабораторных маркеров бактериального воспаления и/или назначения антибиотиков (табл.3.32, 3.33, 3.34).

Таблица 3.32.
Значение признаков тяжести при повышении уровня лейкоцитов выше $15x10^9$/л у детей с бактериемией

Показатель	Снижение активности	Отказ от еды	Отказ от питья	рвота	Раздражительность	Наличие 1 и более признаков	Наличие 2 и более признаков
Чувствительность	71	12	21	21	21	75	33
Специфичность	33	33	33	100	100	33	33
Диагностическая эффективность	67	15	22	30	30	70	33
Прогностичность положительного результата	90	60	71	100	100	90	80
Прогностичность отрицательного результата	12	5	5	14	14	14	6

Таблица 3.33.
Значение признаков тяжести при повышении уровня СРБ выше 60 мг/л у детей с бактериемией

Показатель	Снижение активности	Отказ от еды	Отказ от питья	рвота	Раздражительность	Наличие 1 и более признаков	Наличие 2 и более признаков
Чувствительность	77	12	24	29	12	77	41
Специфичность	40	70	70	100	70	30	70
Диагностическая эффективность	63	33	41	56	33	59	52
Прогностичность положительного результата	68	40	57	100	40	65	70
Прогностичность отрицательного результата	50	32	35	46	32	43	41

Таблица 3.34.
Значение признаков тяжести при повышении уровня ПКТ выше 2 нг/мл у детей с бактериемией

Показатель	Снижение активности	Отказ от еды	Отказ от питья	рвота	Раздражительность	Наличие 1 и более признаков	Наличие 2 и более признаков
Чувствительность	88	12	25	25	25	88	50
Специфичность	30	80	80	90	90	30	70
Диагностическая эффективность	56	50	55	61	61	56	61
Прогностичность положительного результата	50	33	50	67	67	50	57
Прогностичность отрицательного результата	75	53	57	60	60	75	64

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что клинические признаки тяжести заболевания имеют диагностическую значимость, позволяя дифференцировать бактериальную этиологию ЛБОИ, что особенно важно в отсутствии других признаков заболевания, а также возможностей лабораторной диагностики.

Наблюдение 1. Больной А., 4 мес., поступил в отделение в сентябре 2013 г. с жалобами на лихорадку до 39ºС и выше без катаральных явлений, двукратную рвоту. Болен 3-и сутки. Анамнез жизни без особенностей, привит по возрасту.

При поступлении состояние ребенка средней тяжести. Снижение активности, сонливость, отказ от еды и питья. При осмотре катаральных явлении нет, зев не гиперемирован, носовое дыхание свободное, в легких дыхание равномерно проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Менингеальной и очаговой симптоматики нет. Анализ мочи – без

особенностей, рентгенография грудной клетки, отоскопия патологии не выявили.

По лабораторным показателям повышение маркеров бактериального воспаления: умеренный лейкоцитоз – 18 х 10^9/л. СРБ – 102 мг/л (норма <5 мг/л), ПКТ – 3 нг/мл (норма < 0,5 нг/мл). У ребенка диагностирована бактериемия и начата парентеральная антибактериальная терапия цефтриаксоном в дозе 80 мг/кг. На фоне лечения лихорадка купировалась через 12 часов, самочувствие ребенка улучшилось, появился аппетит, одновременно с нормализацией числа лейкоцитов. После введения 3-х инъекции цефтриаксона терапия была продолжена цефуроксим/аксетилом внутрь. Общий курс антибактериальной терапии №5. Выписан домой в удовлетворительном состоянии.

В данном клиническом наблюдении, на основании полученных признаков и симптомов заболевания, еще до получения лабораторных данных, можно было предположить наличие тяжелой бактериальной инфекции.

Наблюдение 2. Больной С., 2 г.10 мес., госпитализирован в отделение на 6-е сутки заболевания с жалобами на повышение температуры выше 39ºС. Ранний анамнез не отягощен, привит по возрасту.

При осмотре состояние средней степени тяжести, вне лихорадки самочувствие ребенка не страдало, аппетит умеренно снижен. На слизистой передних небных дужек единичные микровезикулы. Носовое дыхание свободное, в легких дыхание равномерно проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Одышки нет. Сердечная деятелньость удовлетворительная. Менингеальной и очаговой симптоматики нет. Физиологические отправления в норме. Отоскопия, рентгенография органов грудной полости – без патологии.

Гематологические показатели в пределах нормы: лейкоциты – 9.18х10*9/л, абсолютное число нейтрофилов – 3,65х10^9/л, СРБ – 18 мг/л, ПКТ – 0,27 нг/мл.

Несмотря на сохраняющуюся лихорадку до 39ºС, у ребенка с нетяжелым состоянием, отсутствием очага бактериальной инфекции, отрицательными маркерами бактериального воспаления от антибактериальной терапии было решено воздержаться. Через 3 суток от начала заболевания лихорадка купировалась самостоятельно, на коже лица и туловища появилась пятнисто-папулезная сыпь по типу внезапной экзантемы. Энтеровирусная этиология заболевания была подтверждена лабораторными данными.

ГЛАВА IV.

Определение диагностической значимости признаков тяжести у детей с бактериальной инфекцией нетяжелого течения и вирусной инфекцией

В группе В мы оценивали признаки тяжести заболевания у детей с острым тонзиллитом (аденовирусной или ВЭБ этиологии) и у пациентов с острой респираторной инфекцией (ОРВИ, острый бронхит, обструктивный бронхит, бронхиолит).

Острый тонзиллит

Дети с лихорадкой и острым тонзиллитом – это наиболее сложная для диагностики группа, в связи со сходной клинической картиной болезней разной природы. Дифференциальная диагностика проводилась между аденовирусным тонзиллитом, инфекционным мононуклеозом (инфекция вирусом Эпштейна-Барр), острым стрептококковым тонзиллитом.

На этом этапе работы мы оценивали значимые для детей с острым тонзиллитом признаки тяжести в качестве возможных предикторов бактериальной инфекции

Распределение детей по возрасту представлено в таблица 4.1. Как видно из данных таблицы, острый тонзиллит у детей младше 1 года встречается редко. Дети с инфекционным мононуклеозом в половине случаев были в возрасте старше 5 лет, у детей младшего возраста чаще имело место течение вирусного тонзиллита.

Таблица 4. 1.

Распределение по возрасту детей с острым тонзиллитом (n=86)

Этиология	**6 – 12 мес**	**1-3 г**	**3-5 лет**	**5-7 лет**	**7-14 лет**	**>14 лет**
Вирусные (n=12)		4	2	5	1	
Бактериальные (n=18)	1	1	5	2	8	1
ИМ (n=56)		16	13	10	12	5
Всего (n=86)	1	21	20	17	21	6

Все дети были госпитализированы в отделение с фебрильной лихорадкой. У детей с бактериальным тонзиллитом и инфекционным мононуклеозом (83% и 86% соответственно) в большинстве случаев температура была выше 39°С, в то время как при вирусном тонзиллите таких значений она достигала в 50% случаев (таблица 4.2).

Налеты на миндалинах встречались во всех группах. Они определялись как при вирусных, так и при бактериальных тонзиллитах. Таким образом, наличие налетов свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс небных миндалин и не указывало на этиологию острого тонзиллита.

Наличие конъюнктивита в большей степени было типично для инфекционного мононуклеоза (64%), вирусного тонзиллита (50%) и не встречалась при бактериальном тонзиллите.

Затрудненное носовое дыхание в 89% случаев наблюдалась у детей с инфекционным мононуклеозом и у 67% детей с вирусной инфекцией, и всего у 17% при бактериальном тонзиллите, что свидетельствует о достаточной надежности данного признака в дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных тонзиллитов.

Реакция лимфатических узлов в 100% случаев фиксировалась при инфекционном мононуклеозе, при вирусном тонзиллите – в 42%. При бактериальном тонзиллите региональные лимфатические узлы реагировали на воспалительный процесс лишь у третьи детей.

Таблица 4.2.
Симптоматика заболевания детей с острым тонзиллитом

	ИМ (n=56)	Вирусный (n=12)	Бактериальный (n=18)
Конъюнктивит	36 (64%)	6 (50%)	0
Налеты	53 (95%)	12 (100%)	15 (83%)
Увеличение лимфатических узлов	56 (100%)	5 (42%)	6 (33%)

Затруднение носового дыхания		50 (89%)	8 (67%)	3 (17%)
Лихорадка > 3 дней		55 (98%)	12 (10 %)	9 (50%)
Лихорадка	>39ºС	48 (86%)	6 (50%)	15 (83%)
	38-39ºС	8 (14%)	6 (50%)	3 (17%)
Кожные покровы	Бледные	8 (14%)	1 (8%)	3 (17%)
	мраморность	6 (11%)	0	0
	Сыпь	5 (9%)	0	0
Симптом капиллярного наполнения < 3 сек.		4 (7%)	0	0
Тахикардия		8 (14%)	2 (17%)	5 (28%)

Таким образом, налеты на миндалинах, являющиеся характерным признаком острого тонзиллита, встречались во всех группах с одинаковой частотой. Гиперемия конъюнктив была характерна для детей с вирусной этиологией острого заболевания и не встречалась при бактериальном тонзиллите. Затрудненное носовое дыхание, увеличение шейных лимфатических узлов наиболее часто выявлялось при инфекционном мононуклеозе и вирусных тонзиллитах, тогда как при бактериальном поражении нёбных миндалин данный признак встречался реже.

На основании характерных клинических признаков мы могли предположить ту или иную форму заболевания. Однако сама по себе клиническая картина не позволяла достаточно надежно провести дифференциальную диагностику острого тонзиллита для назначения целенаправленной антибактериальной терапии.

Полученные данные не противоречат результатам исследования проведенного на базе нашего отделения ННЦЗД (2006-2009 гг.). Такие клинические признаки, как лихорадка и налеты на миндалинах встречаются

одинаково часто как при вирусных, так и при бактериальных формах. Наличие катаральных явлений, реакция лимфатических узлов в большинстве случаев характерно для вирусных форм тонзиллитов.

Маркеры бактериальной инфекции при остром тонзиллите

Для дифференциальной диагностики бактериальных тонзиллитов от вирусных, при отсутствии данных микробиологического исследования мазка из зева, мы оценивали уровень лейкоцитов в периферической крови, С–реактивного белка и прокальцитонина в сыворотке крови.

Как представлено в таблице 4.3. уровень лейкоцитов выше $15x10^9$/л выявлялся у половины пациентов со всеми 3 формами острого тонзиллита.

Уровень СРБ был определён у 75 пациентов. У большинства детей с инфекционным мононуклеозом показатель СРБ был ниже 30 мг/л (60%). Уровень СРБ 30-60 мг/л выявлялся практически с одинаковой частотой у детей с бактериальным и вирусным тонзиллитом – 81% и 78% соответственно и лишь показатель выше 60 мг/л встречался чаще (56%) в группе у детей с бактериальным тонзиллитом.

Таблица 4.3.
Уровень лейкоцитов и СРБ у детей с острым тонзиллитом

	Уровень лейкоцитов, х 10^9/л			
	<10	10-15	15-20	>20
Бактериальные (n=18)	4 (22%)	7 (39%)	3 (17%)	4 (22%)
ИМ (n=56)	12 (21%)	27 (48%)	13 (23%)	4 (21%)
Вирусные (n=12)	4 (33%)	2 (17%)	4 (33%)	2 (17%)
	СРБ, мг/л			
	<30	30-60	>60	
Бактериальный (n=16)	3 (19%)	4 (25%)	9 (56%)	
ИМ (n=50)	30 (60%)	13 (26 %)	7 (14%)	
Вирусные (n=9)	2 (22%)	6(67%)	1 (11%)	
	ПКТ, нг/мл			
	<0,5	0,5-2	>2	
Бактериальные (n=10)	7 (70%)	1 (10%)	2 (20%)	
ИМ (n=25)	19 (76%)	4 (16%)	2 (8%)	
Вирусные (n=6)	5 (83%)	1 (17%)		

Поскольку в клинике уже было проведено исследование о связи уровня прокальцитонина с этиологией острого тонзиллита, мы воздержались от его исследования у большинства больных. По нашим данным у небольшого количества детей уровень ПКТ был выше 2 нг/мл, у большинства детей нормальный уровень прокальцитонина преобладал при всех трех формах.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе с острым тонзиллитом уровень лейкоцитов не является диагностический значимым. При оценке СРБ, лишь его уровень выше 60 мг/л помогает дифференцировать бактериальный тонзиллит от вирусной инфекции.

Таким образом, ни вышеописанная клиническая картина заболевания, ни фарингоскопическая картина не являются достаточным для дифференциальной диагностики острого тонзиллита. А так как единственно надежный метод в постановке этиологического диагноза, а именно, микробиологическое исследование, невозможно корректно оценить у детей после приема одной или двух доз антибактериальных препаратов, мы проанализировали признаки и симптомы заболевания у детей с острым тонзиллитом различной этиологией.

Антибактериальная терапия

До поступления в стационар антибактериальную терапию получили 54 (63%) пациента (таблица 4.4).

Из 18 детей с бактериальным тонзиллитом антибактериальную терапию амбулаторно получили лишь 6 детей (33%). 12 детям терапия была назначена впервые в отделении.

Из 56 детей с инфекционным мононуклеозом до поступления в стационар антибиотик был назначен 42 детям (75%), из них лишь 10 больным терапия была продолжена в отделении при следующих сопутствующих заболеваниях: одному ребенку в связи с развитием паратонзиллярного абсцесса, 2 - при остром среднем отите, 2 - с шейным лимфаденитом, 1 ребенку с хроническим тонзиллитом, а 4 детям антибактериальная терапия была продолжена в связи с высокими маркерами бактериального воспаления

с последующей отменой в связи с отсутствием эффекта. В клинике впервые была назначена антибактериальная терапия 2 детям, в связи с клиническими признаками шейного лимфаденита.

Из 12 детей с вирусным тонзиллитом 6 (50%) детей получали антибактериальную терапию амбулаторно. Лечение в клинике было продолжено лишь у одного (в связи с невозможностью исключения бактериальной этиологии тонзиллита), 2 детям антибактериальная терапия была назначена в отделении в связи с выявленными изменениями при отоскопии.

Остальным 53 пациентам с острым тонзиллитом вирусной этиологии, антибиотики не назначались. В этих случаях в клинике проводилась только симптоматическая терапия.

Таблица 4.4.
Антибактериальная терапия у больных с острым тонзиллитом различной этиологии

	До госпи-тализации	Отмен.	Продолж.	Назначили	Не получали
Бактериальный n = 18	6	0	6	12	0
Респираторно-вирусный, n = 12	6	5	1	2	9
ИМ n = 56	42	32	10	2	44
Всего n = 86	54	37	17	16	53

До поступления в стационар макролиды получили 37 % детей, из которых 14% больных были переведены на аминопенициллины. Цефалоспорины получили 41% больных, 44% получали аминопециллины, 10% из них были переведены на цефалоспорины.

В клинике дети с бактериальным тонзиллитом получали в большинстве случаев аминопенициллины и цефалоспорины, и лишь 17% детей лечились макролидами (джозамицин).

Признаки тяжести заболевания

На данном этапе работы, мы оценивали значимые для детей с острым тонзиллитом признаки тяжести как возможные предикторы бактериальной инфекции.

Как видно из полученных данных (рис. 4.1), снижение аппетита сопровождало острый тонзиллит более чем в половине случаев во всех трех группах. Снижение активности ребенка наблюдалось чаще у детей с бактериальным тонзиллитом, и реже встречался у детей с инфекционным мононуклеозом и вирусным тонзиллитом. Значительно реже встречались: отказ от питья и/или еды, раздражительность, рвота, но их наличие характерно было для детей с бактериальным тонзиллитом, а также для пациентов с инфекционным мононуклеозом, осложнившимся течением бактериальной инфекции.



*p>0,05 по сравнению с бактериальными тонзиллитами
**p>0,05 по сравнению с бактериальными тонзиллитами

Рис. 4.1. Диагностическое значение признаков тяжести заболевания у детей с острым тонзиллитом (%)

По наличию данных признаков достоверно предположить этиологию заболевания не представлялось возможным (p>0,05). Таким образом, учет признаков тяжести у детей с острым тонзиллитом мало помогает в диагностике этиологии, что не позволяет использовать симптоматику заболевания в качестве замены бактериологического исследования. Статистически достоверной разницы не выявлено ни для одного из клинических признаков тяжести.

Учитывая отсутствие диагностической ценности панели клинических признаков при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных тонзиллитов, мы не проводили сопоставления с маркерами бактериальной инфекции и не выявляли чувствительность, специфичность, ППР, ПОР для рассматриваемых признаков.

Острые респираторные инфекции

В данном разделе мы оценили диагностическую значимость признаков тяжести у детей с острой респираторной инфекцией.

Мы исключили пациентов, у которых на основании рутинных методов исследования (ренгенография придаточных пазух носа и легких, отоскопии, исследование общего анализа крови и клинического анализа крови), а также клинической картины можно было диагностировать острый синусит, острый средний отит, пневмонии, инфекции мочевых путей. Мы также исключили детей с острым бронхитом, микоплазменной этиологии. Подробная клинико-лабораторная диагностика микоплазменной инфекции будет описана в главе V.

Из всех детей, госпитализированных в отделение диагностики и восстановительного лечения ННЦЗД в период 2012–2014 гг. мы включили 135 детей с симптомами острой респираторной инфекцией. Среди них было 56 детей с острой респираторной вирусной инфекцией верхних дыхательных путей, проявляющиеся преимущественно в форме ринита или ринофарингита и 79 детей с инфекцией нижних дыхательных путей, куда входили дети с различными формами бронхита:

– острый бронхит (простой) – 14 детей;

– острый обструктивный бронхит и бронхиолит – 65 детей.

Возрастная характеристика детей с острой респираторной инфекцией представлена в таблице 4.5. Из представленных данных видно, что среди пациентов с ОРВИ и острым бронхитом преобладали дети в возрасте от

1 года до 5 лет, чуть более половины детей с обструктивным бронхитом и бронхиолитом были в возрасте 1 года и младше.

Таблица 4.5.
Распределение по возрасту детей с острой респираторной инфекцией (n=135)

Этиология	**0 – 6 мес**	**6 – 12 мес**	**1-3 г**	**3-5 лет**
ОРВИ (n=56)	6	10	27	13
Острый бронхит (n=14)	2	1	9	2
Острый обструктивный бронхит и бронхиолит (n=65)	24	12	19	10
Всего (n=135)	32	23	55	27

Среди 135 детей госпитализированные с острой респираторной инфекцией у 110 детей температура тела превышала 38 С, из их числа у 41 пациента (30%) уровень лихорадки был 39ºС и выше (таблица 4.6). Нормальная температура тела отмечалась у 25 детей (19%) с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей.

У всех пациентов с острым бронхитом заболевание сопровождалось продуктивным кашлем. Для детей с ОРВИ этот симптом был выявлен у 63% детей, часто имел поверхностный характер и был обусловлен механическим раздражением задней стенки глотки, гипертрофией аденоидов. В отличие от кашля при бронхите, он не сопровождается локальной аускультативной симптоматикой и исчезал при лечении процесса в носоглотке.

У 40 детей (62%) с обструктивным бронхитом и бронхиолитом наблюдалась выраженная одышка, тахипноэ. Признаки обструкции включали в себя кашель, свистящее дыхание и сухие рассеянные хрипы при аускультации.

Таблица 4.6.
Симптоматика заболевания детей с острой респираторной инфекцией (n=135)

Симптоматика		ОРВИ (n=56)	Острый обструктивный бронхит и бронхиолит (n=65)	Острый бронхит (n=14)
Лихорадка > 3 дней		52 (93%)	18 (28%)	8 (57%)
Лихорадка	>39 °С	21 (38%)	12 (19%)	8 (57%)
	38-39 °С	35 (62%)	11 (17%)	2 (14%)
	>38°С		19 (29%)	2 (14%)
	36.5 – 37 °С		23 (35%)	2 (14%)
Кожные покровы	Бледные	4 (7%)	24 (37%)	1 (7%)
	мраморность	7 (13%)		2 (14 %)
Одышка			40 (62%)	4 (29%)
Втяжение нижней части грудной клетки во время дыхания			27 (42%)	
Аускультативные изменения	Ослабленное бронхиальное дыхание		4 (6%)	
	Влажные разнокалиберные хрипы		24 (37%)	14 (100%)
	Сухие рассеянные симметричные хрипы		50 (77%)	3 (21%)
	крепитирующие		21(32%)	
Кашель		35 (63%)	65 (100%)	14 (100%)
Оксигенация < 92%			16 (25%)	1 (7%)
Конъюнктивит		47 (84 %)	27 (42 %)	8 (57 %)
Тахикардия			13 (20 %)	2

Маркеры бактериальной инфекции

Наблюдение этих больных в стационаре позволило провести углубленное исследование маркеров бактериальной инфекции: уровня лейкоцитов в периферической крови, СРБ и ПКТ в венозной крови (таблица 4.7.).

Значение показателя лейкоцитов от < $10x10^9$/л выявлено у 76 детей (56%), у 49 больных (36%) этот показатель был в пределах 10-$15x10^9$/л и лишь у немногих был обнаружен лейкоцитоз (>$15x10^9$/л).

Определение уровня СРБ было проведено 44 детей. Более 86 % этих детей имели этот показатель ниже 30 мг/л, лишь у 14% детей его уровень был 30-60 мг/л.

Таблица 4.7.

Уровень маркеров бактериальной инфекции у детей с острой респираторной вирусной инфекцией (n=135)

Нозологическая форма	Уровень лейкоцитов, х 10^9/л			
	<10	10-15	15-20	>20
ОРВИ (n=56)	38	14	4	
Обструктивный (n=44)	16	23	3	2
Бронхиолит (n=21)	11	10		
Вирусный (n=14)	11	2	1	
	СРБ, мг/л			
	<30	30-60	>60	
ОРВИ (n=21)	17	4		
Обструктивный (n=12)	11	1		
Бронхиолит (n=5)	4	1		
Вирусный (n=6)	6			
	ПКТ, нг/мл			
	<0,5	0,5-2	>2	
ОРВИ (n=10)	6	4		
Обструктивный (n=3)	3			
Бронхиолит (n=1)	1			
Вирусный (n=1)	1			

Уровень ПКТ мы определяли лишь у 15 детей, для всех детей был характерен его уровень ниже 0,5 нг/мл, и у 4 детей уровень ПКТ составил от 0,5 до 2 нг/л.

Таким образом, эти наблюдения продемонстрировали достаточную информативность уровней маркеров с целью исключения бактериальной инфекции.

Антибактериальная терапия

Из 135 детей с острой вирусной инфекцией антимикробную терапию до поступления в стационар получили 40 детей (30%). Данные о частоте использования антибиотиков амбулаторно представлены в таблице 4.8.

Среди детей с ОРВИ антибактериальную терапию амбулаторно получали 12 детей (21%). В отделении терапия была продолжена лишь 2 детям и назначена впервые 5 детям в связи с диагностированным острым средним отитом. В остальных случая дети получли симптоматическую терапию с положительным эффектом.

Таблица 4.8.
Спектр антибактериальных препаратов, назначаемых на огоспитальном этапе у детей с острой респираторной инфекцией (n = 40)

	ОРВИ	Острый обструктивный бронхит, бронхиолит	Острый бронхит
Амоксициллин/клавуланат	3	4	2
Кларитромицин/азитромицин	7	9	6
Цефиксим	1	1	
Цефуроксим		1	1
Цефтибутен	2		
Цефазолин			3
Цефтазидим/цефотаксим/цефтриаксон	2	7	
Другие	1	2	1

Среди детей с острым обструктивным бронхитом (44 ребенка), бронхиолитом (21 ребенок) до поступления в стационар антибактериальную терапию получили 19 детей (29%). В клинике была продолжена терапия лишь 4 детям (3 детям в связи с диагностированным острым средним отитом,

1 ребенку в связи с длительностью лихорадки), и впервые назначена 9 детям (6 детям с бронхиолитом, выраженной дыхательной недостаточностью, при последующем анализе была отменена, 3 детям с диагностированным острым средним отитом). Все дети получали спазмолитическую ингаляционную терапию, при необходимости вводился дексаметазон.

Из 14 детей с острым бронхитом 10 детей (71%) получали антибактериальную терапию амбулаторно, в отделении 8 пациентам антибииотик был отменен, а двум детям терапия была продолжена в связи с диагностированным острым средним отитом. Всем детям проводилась симптоматическая терапия, с положительным эффектом.

Признаки тяжести заболевания

Из представленных данных на рисунке 4.2. следует, что одним из частых признаков у детей с острой респираторной инфекцией было снижение аппетита. Такие признаки тяжести заболевания как снижение активности, раздражительность встречались редко, но были характерны для всех трех групп детей с ОРИ.



Рис. 4.2. Диагностическое значение признаков тяжести у детей с ОРИ (%)

Таким образом, для детей с острой респираторной инфекцией признаки тяжести заболевания не имеют диагностической ценности. Для этих детей наиболее характерным является наличие лихорадки с выраженными катаральными явлениями.

Ввиду отсутствия диагностической ценности признаков тяжести, а также низкие маркеры бактериальной инфекции у детей с острой респираторной инфекцией позволило не определять специфичность, чувствительность, ППР, ПОР для рассматриваемых признаков.

ГЛАВА V.
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ

В **группе С** мы оценивали клиническое течение и особенности серологической диагностики микоплазменной инфекции у детей. В последующем, у детей с верифицированной микоплазменной этиологией пневмоний мы провели сравнительную характеристику с типичной (преимущественно – пневмококковой) пневмонией.

Наши наблюдения основаны на данных о 43 больных с микоплазменной инфекцией.

По клинико-рентгенологическим данным у 16 из 43 детей был выставлен диагноз бронхит, у 27 детей – пневмония. У 32 детей микоплазменная этиология была подтверждена лабораторно. Для верификации диагноза проводилась серологическое исследование крови на антитела к микоплазме, в том числе и в парных сыворотках.

Микоплазменная инфекция в возрасте до 3 лет отмечалась лишь у 3 детей, преобладали дети школьного возраста, что характерно для этой инфекции (70%). Максимальная заболеваемость типичной пневмонией приходится на возраст 1–5 лет (64%) табл.5.1 и 5.2.

Таблица 5.1 .
Структура больных с пневмонией по полу и возрасту (n= 40)

Нозологическая форма	пол	6 – 12 мес	1-3 г	3-5 лет
Типичная пневмония	М – 21	1	10	10
	Д – 19	1	8	10
Всего	40	2	18	20

Таблица 5.2.

Структура больных атипичной пневмонией по полу и возрасту (n= 27)

Нозологическая форма	пол	1-3 г.	3-5лет	5-7 лет	7 -14 лет	>14 лет
Атипичная пневмония	М – 11			3	7	1
	Д – 16	1	2	1	8	4
Всего	27	1	2	4	15	5

Дети с атипичной инфекцией госпитализировались в стационар в основном в поздние сроки от начала заболевания (таблица 5.3). Мы связываем это с тем, что в отсутствии тяжести заболевания родители не торопились обратиться к врачу.

Таблица 5.3.

Длительность лихорадки до госпитализации в отделение

Лихорадка	число детей	длительность		
		1-2 дня	3-5 дней	5-9 дней
Пневмония	27	2	7	18
Бронхит	16	1	9	6

Клиническая картина

Как следует из представленных данных в таблице. 5.4, в большинстве случаев заболевание сопровождалось фебрильной лихорадкой.

Несмотря на то, что у большинства детей была длительная лихорадка до поступления в стационар, симптомы интоксикации не были выражены, по крайне мере они волновали родителей меньше, чем лихорадка.

Для всех детей был характерен частый кашель, однако не вызывающий большого дискомфорта. У всех детей отмечено покраснение конъюнктив (без зуда в области глаз).

У 5 из 18 детей с пневмонией, поступивших на 6-9 сутки хрипы не прослушивались, имело место ослабление дыхания в зоне пневмонического

инфильтрата. При атипичной пневмонии влажные мелкопузырчатые рассеянные хрипы определялись у 20 детей, у всех детей с бронхитом выслушивались мелкопузырчатые хрипы с двух сторон. Рассеянные хрипы, часто напоминающие крепитацию, выслушивались у 7-х детей из них у 5-и с бронхитом (табл. 5.4.).

Таблица 5.4

Симптоматика заболевания у детей с микоплазменной инфекцией

нозология / симптоматика		Атипичный бронхит n=16	Атипичная пневмония n=27
Общее число		16	27
Лихорадка ≥ 3 дней		14 (88%)	24(89%)
Лихорадка	>39°С	4 (25%)	8 (30%)
	38-39°С	9 (56%)	19 (70%)
	< 38°С	3 (19%)	
Кожные покровы	Бледные	2 (12%)	2 (7%)
	мраморность	0	0
одышка		0	0
Аускультативные изменения	Ослабленное бронхиальное дыхание		5 (19 %)
	влажные хрипы рассеянные локальные	16 (100%)	20 (74%) 14 (52%)
	Обструктивный синдром	5 (31%)	6 (22%)
	Ассиметрия хрипов	5 (31%)	27 (100%)
Перкуторные изменения		0	9 (33%)
Оксигенация < 92%		0	0
ЧСС		1 (6%)	4 (15%)
Конъюнктивит		12 (75%)	25 (93%)
Кашель		16 (100%)	27 (100%)

Рентгенологические изменения, позволявшие ставить диагноз «пневмония» были выявлены у 27 детей. У 16 больных отмечалось усиление легочного рисунка не сопровождавшееся достаточно отчетливой инфильтрацией, что позволило поставить диагноз бронхит. Из 27 детей с пневмоническими участками, не плотные инфильтрации с видимым бронхососудистым рисунком на их фоне имели место у 22 детей. У 5-х пациентов выявлены плотные альвеолярные инфильтраты.

Уровни маркеров бактериального воспаления

Число лейкоцитов не превышало $15x10^9$/л в 95% случаев - у 15 детей с бронхитом, и у 26 - с пневмонией (таблица 5.5).

Таблица 5.5.

Уровень маркеров бактериальной инфекции у детей с атипичной пневмонией-бронхитом (n=43)

Нозологическая форма	Уровень лейкоцитов, х 10^9/л			
	<10	10-15	15-20	>20
Пневмония (n=27)	24	2		1
Бронхит (n=16)	13	2	1	
	СРБ, мг/л			
	<30	30-60	>60	
Пневмония (n=26)	17	6	3	
Бронхит (n=15)	12	2	1	
	ПКТ, нг/мл			
	<0,5	0,5-2	>2	
Пневмония (n=17)	17			
Бронхит (n=6)	6			

Уровень СРБ был исследован у 41 ребенка, из которых у 29 детей этот показатель не превышал 30 мг/л, а у остальных разброс данного показателя составил от 31-90 мг/л. Уровень прокальцитонина (ПКТ) не превышал 0,5 нг/мл у всех больных.

Рентгенологические изменения, позволявшие ставить диагноз «пневмония» были выявлен у 27 детей. У 16 больных отмечалось усиление легочного рисунка не сопровождавшееся достаточно отчетливой инфильтрацией, что позволило поставить диагноз бронхит. Из 27 детей с пневмоническими участками, не плотные инфильтрации с видимым бронхососудистым

рисунком на их фоне имели место у 22 детей. У 5 пациентов выявлены плотные альвеолярные инфильтраты.

Результаты серологических исследований

Для определения этиологической роли атипичных возбудителей в развитии внебольничной пневмонии изучалась частота выявления и уровень специфических антител изотипов IgM, IgA и IgG в динамике заболевания.

Из 20 детей, обследованных на 1 неделе болезни, только у 6 выявлены специфические IgM антитела к микоплазме, из них у 1 ребенка отмечалось появление IgG антител в низком титре. Из 14 пациентов с отсутствием антител на I неделе заболевания парные сыворотки были исследованы у 4 детей, где отмечалось появление IgM и IgG антител.

Из 23 пациентов, первично обследованных на 2 неделе болезни, у 16 детей выявлялись IgM антитела, из них у 5 с появлением IgG антител. Парные сыворотки были исследованы у 4 из 16 детей, у всех отмечалось появление IgG антител при сохранении IgM. Из 7 детей не имевших антител на 2 неделе болезни парные сыворотки были взяты у 6 детей: у всех появились антитела класса IgM во второй сыворотке крови.

Таким образом, у 32 из 43 обследованных серологически больных при повторном тестировании была подтверждена микоплазменная этиология заболевания (на основании наличия IgM при отсутствии IgG на 1 и 2 неделе, и появление IgG при сохранении IgM-класса антител).

В группу также были включены 11 больных, обследованных на 1 и в начале 2-ой неделе заболевания с отрицательными серологическими результатами, которые не реагировали на β-лактамы, но быстро купировались на фоне терапии макролидами.

Дополнительным подтверждением микоплазменной этиологии пневмонии был быстрый эффект от назначенной терапии макролидами (отмечалось снижение температуры, улучшения самочувствия, появление аппетита).

Антибактериальная терапия

Лечение в клинике проводилось джозамицином в дозе 40 мг/кг массы тела в сутки в течение 7 дней.

Антибактериальную терапию до поступления в стационар получали 33 из 43 детей. 16 детей в течение первых пяти дней заболевания получали антибиотики пенициллинового и цефалоспоринового ряда, 7 больных получали макролиды (2 ребенка – джозамицин, 5 – азитромицин). У 10 пациентов до поступления в стационар проводилась смена антибактериальной терапии. Лишь 7-х детей оказалось достаточным продолжения терапии макролидами в условиях стационара тем же препаратом, что на догоспитальном этапе. Во всех остальных случаях потребовалась смена антибиотика на джозамицин. У всех больных был отмечен положительный эффект от антибактериальной терапии: снижение температуры до нормальной или субфебрильной в течение первых суток от начала терапии. Кашель и хрипы в легких купировались в течение 4-5 дней.

Заключение

Из 43 детей у 32 диагноз микоплазменной инфекции был подтвержден лабораторно с помощью ИФА. У 11 больных диагноз верифицирован на основании типичной клинической картины заболевания, рентгенологических данных; в пользу микоплазменной инфекции говорило и отсутствие эффекта от β-лактамов.

Большинство детей с микоплазменной инфекцией (30 из 43) были старше 3 лет, что типично для этой инфекции. Преобладание больных с высокой лихорадкой характерно для микоплазменной пневмонии, как и наличие сухого конъюнктивита, который в нашем случае был диагностирован у всех больных. В большинстве случаев заболевание сопровождалось асимметричными влажными мелкопузырчатыми хрипами, иногда с крепитацией. У 5-х пациентов с пневмонией, поступивших на 7-9 сутки хрипы не прослушивались, имело место ослабление дыхания в зоне пневмонического инфильтрата.

Рентгенологические изменения, позволявшие установить диагноз пневмония были выявлены у 27 детей. У 16 больных отмечалось усиление легочного рисунка не сопровождавшееся достаточно отчетливой инфильтрацией, что позволило поставить диагноз бронхит. Из 27 детей с пневмоническими участками, не плотные инфильтрации с усилением бронхососудистого рисунка имело место у 22 детей (рис.1), а у 5-х были выявлены плотные альвеолярные инфильтраты. Таким образом, для микоплазменной инфекции было характерно либо отсутствие инфильтрации, либо негомогенная, не плотная инфильтрация, не закрывавшая собой бронхососудистый рисунок.

Общий анализ крови выявлял низкий или умеренно повышенный уровень лейкоцитов (не превышал $15x10^9$/л), лишь у 2 детей этот показатель был выше $15x10^9$/л, лишь у 2 детей он был выше $15x10^9$/л.

Лечение микоплазменной инфекции включало: джозамицин в дозе 40 мг/кг/сутки в течение 7-10 дней, а у 2 детей азитромицин в соответствующей дозировке. У всех больных был отмечен положительный эффект от антибактериальной терапии.

Таким образом, диагностика атипичных инфекций у детей требует учета клинических данных, несмотря на расширяющийся арсенал лабораторных методик.

ГЛАВА VI.

Сравнение признаков тяжести заболевания у пациентов различных групп

Информативность признаков тяжести заболевания для дифференцировании тяжелых бактериальных инфекциях с вирусными инфекциями

При исследовании признаков тяжести заболевания мы сопоставили признаки тяжести заболевания у детей с тяжелой бактериальной инфекцией и вирусной инфекцией в возрасте до 5 лет (рис.6.1). В первую группу включены 124 пациента с тяжелой бактериальной инфекцией (ТБИ), куда вошли дети с типичной пневмонией, ИМС, бактериемией. Во вторую группу вошли 186 пациентов с диагностированной вирусной инфекцией (ОРВИ, острым бронхитом, обструктивным бронхитом, бронхиолитом, энтеровирусной инфекцией, вирусом герпеса 6 типа).

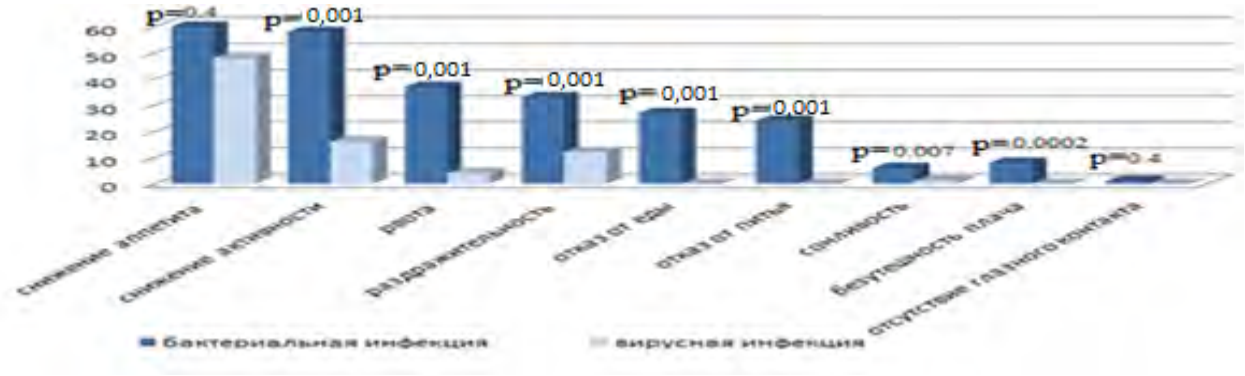


Рис. 6. 1. Информативность признаков тяжести заболевания как критерии дифференциальной диагностики при бактериальных и вирусных заболеваниях (%, p – тест χ2)

По результатам полученных данных наличие такого признака, как снижение аппетита у ребенка, встречается одинаково часто, как при бактериальной, так и при вирусной инфекции, что не позволило рассматривать его как диагностический значимый.

Отказ от еды, отказ от питья были характерны только для детей с бактериальной инфекцией. Наибольшую чувствительность имело снижение активности (58%), при более низкой специфичности - 84%. Наличие таких

признаков, как рвота, раздражительность были характерны для детей с бактериальной инфекцией. Данные признаки имели низкую чувствительность (37% и 33 % соответственно), но высокую специфичность (96% и 88%). Таким образом, снижение активности ребенка, рвота, раздражительность, отказ от еды, отказ от питья можно отнести к тревожным признакам и при их наличии, вероятность бактериальной инфекции достаточно высока ($p<0,0001$).

Сонливость, безутешность плача, отсутствие глазного контакта с врачом наблюдались редко и только у детей с тяжелой бактериальной инфекцией, что указывало на 100 % специфичность и ППР данных признаков, позволяет при наличии такой симптоматики с достоверностью предположить бактериальную инфекцию (Таблица 6.1).

Таблица 6.1.
Значение признаков тяжести для дифференциальной диагностики бактериальной против вирусной инфекции (p – тест χ2)

Признаки тяжести заболевания	Чувствительность	Специфичность	ППР	ПОР	P
		Тревожные признаки			
Снижение активности	58 %	84 %	71 %	76 %	<0,001
Рвота	37 %	96 %	86 %	70 %	<0,001
Раздражительность	33 %	88 %	63 %	67 %	<0,001
Отказ от еды	27 %	100 %	100%	67 %	<0,001
Отказ от питья	23 %	100 %	100%	66 %	<0,001
		Классические признаки			
Сонливость	10 %	99.5 %	88%	61%	<0,01
Безутешность плача	10 %	100 %	100%	62 %	<0,001
Отсутствие глазного контакта	1 %	100 %	100%	60 %	< 0,4
		Другие			
Снижение аппетита	58 %	52 %	44 %	65 %	< 0,1

Клинико-лабораторная диагностика типичной-атипичной пневмонии

На втором этапе своего исследования мы оценили возможность применения панели клинических признаков тяжести заболевания для дифференциальной диагностики «типичной» (преимущественно – пневмококковой) и «атипичной» микоплазменной пневмонии.

Характеристика больных по полу и возрасту представлена в таблицах 6.2 и 6.3. Из представленных данных следует, что максимальная заболеваемость типичной пневмонией приходится на возраст 1-5 лет (64%), а атипичной – на возраст от 5-14 лет (70%).

Таблица 6.2.
Структура больных с пневмонией по полу и возрасту (n= 40)

Нозологическая форма	пол	6 – 12 мес	1-3 г	3-5 лет
Типичная пневмония	М – 21	1	10	10
	Д – 19	1	8	10
Всего	40	2	18	20

Таблица 6.3.
Структура больных атипичной пневмонией по полу и возрасту (n= 27)

Нозологическая форма	пол	1-3 г.	3-5лет	5-7 лет	7 -14 лет	>14 лет
Атипичная пневмония	М – 11			3	7	1
	Д – 16	1	2	1	8	4
Всего	27	1	2	4	15	5

Из 40 детей с типичной пневмонией 7 детей были с плевритом, 1 – с метапневмоническим плевритом и 1 – с изменениями легочной ткани с деструкцией.

Для детей с атипичной пневмонией рентгенологические изменения были представлены не плотными инфильтрациями с видимым

бронхососудистым рисунком на их фоне, и лишь у 5-х пациентов выявлены плотные альвеолярные инфильтраты.

Для всех детей характерным было наличие кашля в обоих группах, при атипичной пневмонии кашель отмечался чаще (93%), что вероятнее всего связано с наличием обилия катаральных явлении (затрудненное носовое дыхания, слизистое отделяемое по задней стенке глотки), что не характерно для детей с типичной пневмонией. У всех детей с микоплазменной инфекцией отмечено покраснение конъюнктив (без зуда в области глаз).

У 5 из 18 детей с пневмонией, поступивших на 6-9 сутки хрипы не прослушивались, имело место ослабление дыхания в зоне пневмонического инфильтрата.

При атипичной пневмонии влажные мелкопузырчатые рассеянные хрипы определялись у 18 детей, у всех детей с бронхитом выслушивались мелкопузырчатые хрипы с двух сторон. Рассеянные хрипы, часто напоминающие крепитацию, выслушивались у 7-х детей из них у 5 с бронхитом. Для типичной пневмонией эти симптомы не характерны.

77 % детей с типичной и 90 % с атипичной пневмонией были госпитализированы в отделение с длительностью лихорадки ≥ 3 дней. У 85% детей с типичной пневмонией лихорадка превышала 39°С, при атипичной таких пациентов было 60%.

При осмотре детей изменение кожных покровов в виде бледности или мраморности были наиболее характерны для детей с типичной пневмонией. 25 (63%) детей с типичной пневмонией были госпитализированы с признаками одышки и втяжением уступчивых мест грудной клетки без признаков бронхиальной обструкции. Для детей с атипичной пневмонией эти симптомы были не характерны вовсе, что свидетельствует о более легком течении данной патологии, не сопровождающее формированием дыхательной недостаточности. Локальная симптоматика в виде укорочения перкуторного звука отмечалась в 77% случаев типичной пневмонии и в 33% с атипичной пневмонией, в то время как наличие локализованных

разнокалиберных сухих и влажных хрипов наиболее характерно было для атипичной пневмонии 70%, что встречалось гораздо реже при типичной пневмонии – 23%.

Одним из характерных симптомов при атипичной пневмонии была гиперемия конъюнктив - 93%, и встречалось гораздо реже при типичной пневмонии (табл. 6.4).

Таблица 6.4.

Симптоматика заболевания у детей с признаками пневмонии

		Типичная	Атипичная
Общее число		40	27
Лихорадка ≥ 3 дней		34	24
Лихорадка	>39ºС	37	16
	38-39ºС	3	11
Кожные покровы	Бледные	19	2
	мраморность	6	0
одышка		17	0
Аускультативные изменения	Ослабленное бронхиальное дыхание	34	9
	влажные хрипы	5	18
Перкуторные изменения		34	9
Оксигенация < 92%		1	0
СКН	2-3 сек.	5	
	> 3 сек	1	
ЧСС		16	4
Конъюнктивит		14	25
Кашель		31	26

Уровни маркеров бактериального воспаления

При поступлении у всех детей с пневмонией исследовался уровень лейкоцитов. Как видно из таблицы 6.5 у большинства больных (68%) с типичной пневмонией этот показатель превышал 15 х 10^9/л, причем у половины детей он был выше 20 х 10^9/л, что не характерно для детей с атипичной пневмонией.

Таблица 6.5.

Уровень лейкоцитов у детей с пневмонией в момент госпитализации

Нозологическая форма	Уровень лейкоцитов, х 10^9/л			
	<10	10-15	15-20	>20
Типичная пневмония (n=40)	6 (15 %)	7 (17%)	8 (20%)	19 (48%)
Атипичная пневмония (n=27)	24 (89%)	2 (8%)		1 (3%)

Анализ результатов исследования уровня СРБ в сыворотке крови у детей с типичной пневмонией показал, что у 33 детей (97%) его уровень превышал 30 мг/л, и лишь у 1 ребенка (3%) этот показатель был нормальный (<30 мг/л).

При атипичной пневмонии у 17 детей (65%) уровень СРБ был ниже 30 мг/л, и лишь у 9 детей уровень этого показателя составил 30 мг/л (таблица 6.6).

Таблица 6.6.

Уровень СРБ и ПКТ у детей с пневмонией в момент госпитализации

Нозологическая форма	СРБ, мг/л		
	<30	30-60 мг/л	>60 мг/л
Типичная пневмония (n=34)	1 (3%)	4 (12%)	29 (85%)
Атипичная пневмония (n=26)	16 (62 %)	6 (23%)	4 (15%)
	ПКТ, нг/мл		
	<0,5	0,5-2	>2
Типичная пневмония (n=25)	2 (8%)	5 (20%)	18 (72%)
Атипичная пневмония (n=17)	17 (100%)		

Определение уровня прокальцитонина было выполнено у 25 детей с типичной пневмонией, из которых у 23 детей (92%) его уровень не превышал 0.5 нг/мл, причем у 18 детей из их числа был выше 2 нг/мл.

У больных с атипичной пневмонией определение уровня прокальцитонина было выполнено 17 пациентам. У всех детей этот показатель был в пределах нормы (<0,5 нг/мл).

Учитывая представленные результаты в главе III, о влиянии антибактериальной терапии на догоспитальном этапе на уровень лейкоцитов при типичной пневмонии, мы оценили, в какой степени антибактериальная терапия оказывает влияние на уровень маркеров бактериальной инфекции при атипичной пневмонии (таблица 6.7).

Анализ влияния антибактериальной терапии при атипичной пневмонии показал отрицательный результат.

Таблица 6.7.
Уровень маркеров бактериальной инфекции у детей с типичной пневмонией в момент госпитализации.

Лечение	Лейкоциты, х 10^9/л		СРБ, мг/л			ПКТ нг/мл		
	<15	>15	<30	30-60	>60	<0,5	0,5-2	>2
Получали (n=20)	20		12	4	3	12		
Не получали (n=7)	6	1	4	2	1	5		

Клиническая картина

Различия в проявлениях клинической картины пневмонии важны при диагностике заболевания. Сравнительная характеристика признаков тяжести при пневмонии различной этиологии представлено на рисунке 6.2.

Наличие такого признака как снижение аппетита встречается одинаково часто, в обеих группах, что не позволяло рассматривать данный признак как имеющийся диагностическое значение.

Наше исследование показало, что снижение активности ребенка, рвота, раздражительность, отказ от еды, отказ от питья выявлялись у детей с типичной этиологией пневмонии и отсутствовали у детей с атипичной микоплазменной пневмонией ($p<0,005$). В целом, общее состояние больных с микоплазменной пневмонией страдает меньше и, в ряде случае, приближается к удовлетворительному. При этом наличие данных признаков позволяет надежно предположить типичную этиологию пневмонии ($p<0,0001$).

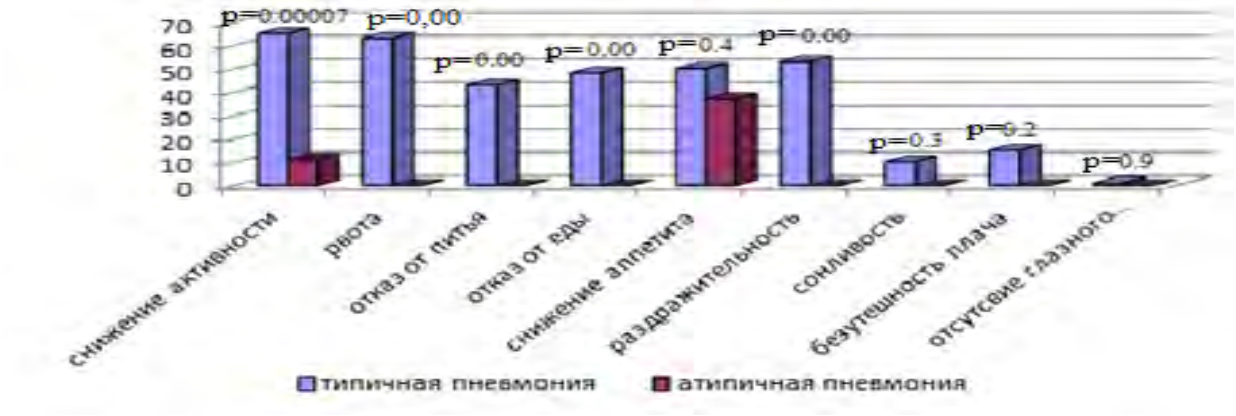


Рис. 6.2. Сравнительная характеристика признаков тяжести при типичной и атипичной пневмонии (%, p – тест χ2)

Оценивая признаки тяжести, можно сделать вывод, что наиболее характерными являются данные проявления для типичной пневмонии.

ГЛАВА VII.

Заключение

Тяжелая бактериальная инфекция - термин, принятый для лихорадочных заболеваний, несвоевременное лечение которых представляет угрозу смерти или серьезных последствий для больного ребенка. К тяжелым бактериальным инфекциям (ТБИ) относятся пневмонии, инфекции мочевой системы (включая пиелонефрит), бактериемии (или лихорадки без очага инфекции – ЛБОИ); а также гнойные менингиты, артриты, остеомиелиты, встречающиеся существенно реже.

Основные проблемы, с которыми сталкивается врач на амбулаторном этапе, заключаются в том, чтобы не пропустить бактериальную инфекцию, минимизировать лабораторные исследования и решить вопрос о назначении антибактериальной терапии.

Принципиальные трудности в дифференциальной диагностике бактериальных инфекций от вирусных заключается в сходстве клинической картины.

Проводились многочисленные зарубежные исследования, описывающие диагностическую ценность симптомов заболевания, указывающие на высокую вероятность тяжелой бактериальной инфекции. В отечественной литературе последних десятилетий активно использовался термин «интоксикация», который, по сути, является собирательным понятием, лишь подчеркивающим тяжесть состояния больного, без балльной оценки диагностической или прогностической значимости отдельных симптомов. С другой стороны, лихорадящие дети, в том или ином сочетании демонстрируют такие клинические признаки, как раздражительность, снижение физической активности, снижение аппетита, отказ от еды и/или питья, рвота, безутешность плача, сонливость, отсутствие глазного контакта. Однако их диагностическая ценность относительна и требует дополнительных исследований. В отечественной педиатрии концепция

тяжелых бактериальных инфекций еще не нашла должного места, что делает изучение их клинических признаков актуальной задачей.

Целью нашего исследования явилось определение диагностической ценности клинических признаков тяжелых бактериальных инфекций у лихорадящих детей, и оценить возможность их использования в педиатрической практике для дифференциальной диагностики с инфекционными болезнями не бактериальной природы.

Мы провели наблюдение за 439 лихорадящими больными, поступившими в отделение с признаками острого заболевания. Их окончательный диагноз не вызывал сомнений и имел лабораторное доказательство. Для оценки состояния ребенка с лихорадкой при поступлении была разработана анкета, включающая панель клинических и лабораторных признаков – предикторов тяжелой бактериальной инфекции (приложение 1). Поступающие в отделение лихорадящие больные были объединены в три клинические группы (А, В и С), в каждой из которых было выделено несколько подгрупп в соответствии с диагнозами.

В последующем с целью большей достоверности мы сопоставили признаки тяжести заболевания у детей с тяжелой бактериальной инфекцией и вирусной инфекцией. На втором этапе своего исследования мы оценили возможность применения панели клинических признаков тяжести заболевания для дифференциальной диагностики «типичной» (преимущественно – пневмококковой) и «атипичной» микоплазменной пневмонии.

Для оценки предсказательного значения панели клинических симптомов, мы изучили соотношение клинических признаков тяжести заболевания с лабораторными маркерами бактериальной инфекции (лейкоцитов, СРБ и ПКТ).

При рассмотрении клинических категорий мы в первую очередь повысили пороговое значение лейкоцитоза, как маркера бактериальной инфекции до $15x10^9$/л. Это связано с тем, что распространенное мнение о

том, что при числе лейкоцитов выше $10x10^9$/л можно с уверенностью ставить диагноз бактериальной инфекции на самом деле ошибочно. Лейкоцитоз $10\text{-}15x10^9$/л характерен, как для вирусной, так и для бактериальной инфекций. Наиболее чувствительным тестом является нейтрофильный лейкоцитоз > $15x10^9$/л. Для С-реактивого белка пороговым уровнем явились значения более 60 мг/л. Для прокальцитонина – 2 нг/мл, что соответствует литературным данным.

При изучении частоты признаков тяжести в группе детей с типичной пневмонией мы выделили больных с осложненным течением. В большинстве случаев у детей с осложненным течением пневмонии заболевание сопровождалось снижением активности ребенка. По частоте такие признаки, как снижение аппетита, раздражительность, практически не различались в обеих группах. Одним из признаков заболевания до поступления в стационар была одно- или двукратная рвота – данный признак встречался в половине случаев в обеих группах у детей, госпитализированных в более поздние сроки заболевания. Единственное достоверное различие было выявлено при наличии сонливости – отмечено примерно у каждого пятого пациента, чаще у детей с осложненным течением пневмонии ($p<0,05$).

Полученные данные показали отсутствие статистически значимых различий клинических признаков тяжести заболевания при сравнении осложненного и неосложненного течения пневмонии ($p>0,05$). То есть эта панель клинических инструментов важна не для дифференциальной диагностики неосложненной и осложненной болезни, а для оценки тяжести любой формы пневмонии.

Изучение соотношения клинических признаков тяжести заболевания у детей с пневмонией в отношении лейкоцитоза выше $15x10^9$/л, показал отсутствие диагностической значимости отдельных клинических признаков — раздражительности, рвоты, отказа от питья. Наиболее высокие показатели чувствительности (86%) и ППР (77%) отмечены при наличии более одного

признака, хотя и низкая специфичность (46%), что позволяет заключить о большей диагностической ценности именно панели клинических признаков.

Более тесно соотносятся сочетание эти признаков в отношении уровня СРБ и ПКТ. Раздражительность, рвота, отказ от питья в отношении уровня СРБ >60 мг/л имеют средние уровни чувствительности при высокой специфичности, а в отношении уровня ПКТ >2 нг/мл показатели чувствительности выше при рвоте, специфичность и ППР возрастает при отказе от питья (71% и 86% соответственно).

Таким образом, у детей с типичной пневмонией такие признаки, как раздражительность, рвота, отказ от питья, а особенно их сочетание, - более тесно соотносятся с высоким уровнем маркеров бактериальной инфекции, что позволяет уже до получения лабораторных и инструментальных данных предположить диагноз и начать рациональную терапию в амбулаторных условиях.

При оценке диагностической ценности признаков тяжести у детей с инфекцией мочевой системы, мы тоже разделили наблюдаемых детей на группу, в которой были выявлены ультразвуковые изменения со стороны почек, что свидетельствовало в пользу пиелонефрита (13 детей), и группу детей без изменений на УЗИ (44 ребенка).

Наиболее часто у детей с инфекцией мочевой системы отмечалось снижение аппетита и снижение активности ребенка, так как данные признаки встречались часто в обеих группах, существенной разницы мы не нашли. Наличие такого признака, как рвота чаще было характерно для детей с изменениями на УЗИ.

Отказ от питья, отказ от еды, сонливость, безутешность плача встречались гораздо реже, но наличие этих признаков встречалось в обеих группах.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что клиническая симптоматика не является абсолютным предиктором наличия изменений

почек на УЗИ, так как встречалась достаточно часто и в другой группе, где также вероятны случаи пиелонефрита (p>0,05).

С учетом редкости выявления на УЗИ изменений, мы рассмотрели соотношение признаков тяжести заболевания с лабораторными маркерами.

В качестве примера мы рассмотрели связь такого признака как снижение активности ребенка с лабораторными маркерами. Учитывая средние уровни для чувствительности (50%) и специфичности (62%), мы рассмотрели его в совокупности с другими признаками. Наши данные показали, что наличие более одного признака тяжести заболевания имеет более высокую величину для чувствительности при уровне СРБ выше 60 мг/мл и ПКТ >2 нг/л (71% и 92% соответственно).

Наличие более двух признаков имеет высокие показатели специфичности (71% и 73% соответственно) и низкий уровень чувствительности и ППР при тех же значениях СРБ и ПКТ, что позволяет при отсутствии сочетания данных признаков с достоверностью исключить бактериальный очаг.

Таким образом, клинические признаки тяжести заболевания характерны для детей, как с высокими, так и с низкими маркерами бактериального воспаления и их диагностическая значимость в выявлении пиелонефрита в группе детей с лихорадкой не значительна. Это показывает важность определения лабораторных маркеров бактериального воспаления для диагностики ИМС.

Дети с ЛБОИ были разделены на 2 группы. В главе III представлены сравнительные результаты диагностической ценности признаков тяжести в группе у детей с бактериемией (27 детей) и у детей с вирусными инфекциями (51 ребенок).

Наличие таких признаков, как снижение активности, отказ от питья, отказ от еды было характерно для детей с бактериемией, что безусловно, может очень помочь в их дифференциальной диагностике с ЛБОИ вирусной этиологии (p<0,005). С учетом частоты признаков тяжести у детей с

бактериемией, мы попытались выявить их диагностическую значимость, сопоставив с маркерами бактериального воспаления, которые являются принципиально значимыми в верификации данной патологии.

Высокой специфичностью и ППР обладают, такие признаки, как раздражительность, рвота - с лейкоцитозом >15 х 10^9/л, и раздражительность - с уровнем СРБ > 60 мг/л, однако при таком пороге чувствительность слишком низкая. Наибольший показатель чувствительности определяется при снижении активности ребенка и при наличии одного и более признаков тяжести при уровне ПКТ >2 нг/мл (88%), это позволяет считать наличие раздражительности, рвоты у детей с ЛБОИ диагностический значимыми для срочного определения лабораторных маркеров бактериального воспаления и/или назначения антибиотиков.

Таким образом, клинические признаки тяжести заболевания позволяют дифференцировать бактериальную этиологию ЛБОИ, что особенно важно в отсутствии других признаков заболевания, а также возможностей лабораторной диагностики.

При оценке значимых для детей с острым тонзиллитом признаков тяжести как возможные предикторы бактериальной инфекции было получено, что статистически достоверной разницы не выявлено ни для одного из клинических признаков тяжести. Таким образом, учет признаков тяжести у детей с острым тонзиллитом мало помогает в диагностике этиологии, что не позволяет использовать симптоматику заболевания в качестве замены бактериологического исследования.

При исследований маркеров бактериальной инфекций уровень лейкоцитов выше 15х10^9/л выявлялся у половины пациентов со всеми 3 формами острого тонзиллита. При оценке СРБ лишь в половине случаев (56%) его уровень выше 60 мг/л встречается у детей с бактериальным тонзиллитом, ПКТ в большинстве случае был < 0,5 нг/мл при всех трех формах (70%, 76% и 83% соответственно).

Учитывая отсутствие диагностической ценности панели клинических признаков при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных тонзиллитов, мы не проводили сопоставления с маркерами бактериальной инфекции и не выявляли чувствительность, специфичность, ППР, ПОР для рассматриваемых признаков.

При рассмотрении клинических признаков в группе у детей с острой респираторной инфекцией, данные признаки тяжести заболевания встречались редко и не имеют диагностической ценности. Для этих детей наиболее характерным является наличие лихорадки с выраженными катаральными явлениями.

Проведенное исследование маркеров бактериальной инфекции (уровня лейкоцитов, СРБ и ПКТ) показало, что значение уровня лейкоцитов $> 15x10^9$/л было только у 1%, у всех детей уровень СРБ и ПКТ не достигал высоких значении (СРБ более 60 мг/л и ПКТ > 2 нг/мл).

Эти наблюдения продемонстрировали, с одной стороны невысокую частоту истинно бактериальных инфекции среди ОРВИ, с другой - достаточную информативность уровней маркеров воспаления для исключения бактериальной инфекции.

Ввиду отсутствия диагностической ценности признаков тяжести, а также низкие маркеры бактериальной инфекции у детей с острой респираторной инфекцией позволило не определять специфичность, чувствительность, ППР, ПОР для рассматриваемых признаков.

При изучении клинического течения и особенности серологической диагностики микоплазменной инфекции у детей, полученные данные подтверждают тот факт, что серологическая диагностика микоплазменной инфекции на ранних этапах заболевания нецелесообразна ввиду появления антител не ранее 2-3-ей недели.

Характерным для микоплазменной пневмонии является преобладание больных с высокой лихорадкой и наличие сухого конъюнктивита. В

большинстве случаев заболевание сопровождалось асимметричными влажными мелкопузырчатыми хрипами, иногда с крепитацией.

Для микоплазменной инфекции было характерно либо отсутствие инфильтрации на рентгенограмме, либо негомогенная, неплотная инфильтрация, не закрывавшая собой бронхососудистый рисунок.

Общий анализ крови выявлял низкий или умеренно повышенный уровень лейкоцитов (не превышал $15x10^9$/л). У 70% детей уровень СРБ не превышал 30 мг/л, у всех больных прокальцитонин (ПКТ) был менее 0,5 нг/мл.

Таким образом, диагностика атипичных инфекций у детей требует учета клинических данных, несмотря на расширяющийся арсенал лабораторных методик.

При окончательной оценке признаков тяжести заболевания мы сопоставили признаки тяжести заболевания у детей с тяжелой бактериальной инфекцией и вирусной инфекцией в возрасте до 5 лет.

Снижение аппетита у ребенка, встречается одинаково часто, как при бактериальной, так и при вирусной инфекции, что не позволило рассматривать его как диагностический значимый.

Снижение активности ребенка, рвота, раздражительность, отказ от еды, отказ от питья можно отнести к тревожным признакам и при их наличии, вероятность бактериальной инфекции достаточно высока ($p<0,0001$).

Отказ от еды, отказ от питья были характерны только для детей с бактериальной инфекцией. Наибольшую чувствительность имело снижение активности (58%), при более низкой специфичности - 84%. Наличие таких признаков, как рвота, раздражительность были характерны для детей с бактериальной инфекцией. Данные признаки имели низкую чувствительность (37% и 33% соответственно), но высокую специфичность (96% и 88%). Таким образом, сонливость, безутешность плача, отсутствие глазного контакта с врачом наблюдались редко и только у детей с тяжелой бактериальной инфекцией, что указывало на 100% специфичность и ППР

данных признаков, позволяет при наличии такой симптоматики с достоверностью предположить бактериальную инфекцию.

На втором этапе своего исследования мы оценили возможность применения панели клинических признаков тяжести заболевания для дифференциальной диагностики «типичной» (преимущественно – пневмококковой) и «атипичной» микоплазменной пневмонии.

Наше исследование показало, что снижение активности ребенка, рвота, раздражительность, отказ от еды, отказ от питья выявлялись у детей с типичной этиологией пневмонии и отсутствовали у детей с атипичной микоплазменной пневмонией ($p<0,005$). В целом, общее состояние больных с микоплазменной пневмонией страдает меньше и, в ряде случаев, приближается к удовлетворительному. При этом наличие данных признаков позволяет надежно предположить типичную этиологию пневмонии ($p<0,0001$).

ВЫВОДЫ

1. Подтверждена высокая информативность панели клинических признаков тяжести заболевания (таких как снижение активности, рвота, раздражительность, отказ от питья, отказ от еды, сонливость, безутешность плача), для диагностики тяжелых бактериальных инфекций (пневмонии, инфекции мочевой системы, бактериемии) в сравнении с вирусными инфекциями ($p<0,0001$), что позволяет своевременно и обоснованно назначить антибактериальную терапию. При этом наибольшую диагностическую значимость панель клинических признаков имеет у детей с лихорадкой без очага инфекции (ЛБОИ).

2. Панель клинических признаков тяжести в выявлении тяжелой бактериальной инфекции имеет низкие и средние уровни чувствительности (23% – 58%) при высокой специфичности (84%-100%); прогностичность положительного результата для рвоты, отказа от еды и питья составляет от 86% до 100%, для других двух признаков от 63% до 71% при среднем уровне прогностичности отрицательного результата (66%-76%).

3. Диагностическая значимость панели клинических признаков для дифференциальной диагностики осложненного и неосложненного течения тяжелых бактериальных инфекций (пневмония, инфекция мочевой системы), а также стрептококковых и вирусных тонзиллитов не высока ($p>0,05$).

4. Наличие таких признаков тяжести заболевания, как снижение активности, рвота, раздражительность, отказ от питья, отказ от еды, сонливость, безутешность плача, при отсутствии характерных симптомов болезни у детей с лихорадкой является показанием для срочного определения лабораторных маркеров бактериальной инфекции. Диагностически значимым для верификации тяжелой бактериальной инфекции является лейкоцитоз выше $20x10^9$/л, повышение уровня СРБ > 60 мг/л, ПКТ > 2 нг/мл.

5. Отсутствие признаков тяжести заболевания, наличие конъюнктивита, обилие мелкопузырчатых влажных и рассеянных сухих хрипов аускультативно, отсутствие воспалительных изменений по

лабораторным данным (уровень лейкоцитов < $15x10^9$/л, прокальцитонина <0,5 нг/мл и, в меньшей степени, С-реактивного белка < 30 мг/л) позволяют диагностировать микоплазменную этиологию пневмонии.

Практические рекомендации:

1. Использование панели клинических признаков тяжести заболевания позволяет выделить больных с тяжелой бактериальной инфекцией (пневмония, инфекции мочевой системы, бактериемия) из общей массы лихорадящих детей, что способствует обоснованному назначению у них дополнительных исследований и быстрому старту антибактериальной терапии.

2. У остро лихорадящего ребенка без видимого очага бактериальной инфекции при отсутствии признаков тяжести заболевания следует воздержаться от назначения антибактериальной терапии и выбрать наблюдательную тактику.

3. Отсутствие признаков тяжести заболевания при наличии фебрильной температуры, конъюнктивита, обилие сухих и влажных хрипов позволяет обоснованно заподозрить микоплазменную инфекцию и проводить целенаправленную эмпирическую терапию. Серологическая диагностика микоплазменной инфекции на ранних этапах заболевания нецелесообразна ввиду появления антител лишь на 2-3 неделе болезни.

Список литературы

1. Баранов А. А. Клинические рекомендации по педиатрии. Издание 2. М. Гэотар-Медиа, 2009 г.
2. Баранов А. А., Намазова Л. С., Таточенко В.К. Пневмококковая и инфекция и связанные с ней заболевания – серьезная проблема современного здравоохранения Педиатрическая фармакология.2008 . Е. 5 №1. С.7-13.
3. Баранов А.А., Таточенко В. К., М. Д.. Бакрадзе Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. 2015 г. с.42.
4. Баранова А. А., В. К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе Лихорадящий ребенок. Издание 2. 2015.
5. ВОЗ 2000.
6. ВОЗ. Оказание стационарной помощи детям. Карманный справочник. 2-е изд. 2013
7. Зоркин С. Н., Катосова Л. К., Музыченко З. Н. Лечение инфекции мочевых путей у детей. Лечащий врач. 2010, с. 1.
8. Мизерницкий Ю. Л., Сорокина Е. В. Макролиды при инфекциях дыхательных путей у детей: современные представления о механизмах действия. Consilium medicum (Педиатрия), 2006, №2, с. 23-26.
9. МКБ-10. Классификация пневмоний.
10. Прусманс В. Инфекция мочевой системы. В кн. Детская нефрология / под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. — М.: Литтерра, 2010. — 400 с.
11. Старовойтова Е.В. Значение уровня прокальцитонина в крови при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей: Дисс….канд.мед.наук – М.,-2007.
12. Таточенко. В. К. Острые пневмонии у детей. Чебоксары, 1994. — 323 с.
13. Федоров А. М. Щадящие методы диагностики и лечения острой пневмонии. Автореф. дисс. док. М., 1992.

14. Цыгин А. Н., Зоркин С. Н., Лучанинова В. Н. К вопросу о протоколе лечения инфекции мочевыводящих путей в детском возрасте // Нефрология и диализ. — 2003; 5 (2): 178-181.

15. Avner JR, Douglas Baker M. Occult bacteremia in the post–pneumococcal conjugate vaccine era: does the blood culture stop here? Acad Emerg Med 2009;16:258-60. [PubMed].

16. Baker MD, Bell LM, Avner JR. The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. Pediatrics 1999 Mar;103(3):627-31. [PMID: 10049967].

17. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. Arch Pediatr Adolesc Med 1999 May;153(5):508-11. [PMID: 10323632].

18. Baker, M.D. Evaluation and management of infants with fever / M.D. Baker // Pediatr. Clin. North Am. — 1999. — Vol. 46. — P. 1061-1071.

19. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. N Engl J Med 1993 Nov 11;329(20):1437-41

20. Bamba M., Jozaki K., Sugaya N. et al. Prospective surveillance for atypical pathogens in children with community-acquired pneumonia in Japan. Infect Chemother. 2006;12(1):36-41.

21. Baraff, L.J. Management of fever without source in infants and children / L.J. Baraff // Ann. Emerg. Med. — 2000. — Vol. 36, No 6. — P. 602-614.

22. Bath S., Bisgard K., Murphy T. Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children: United States, 1998-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep . 2002;51(11):234-237.

23. Benador D., Neuhaus T. J., Papazyan J-P et al. Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring // Arch. Dis. Child. — 2001; 84 (3): 241-246.

24. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Amir J, et al. Should complete blood count be part of the evaluation of febrile infants aged <=2 months? Acta Paediatr 2010;99(9): 1380-4.

25. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, et al. C-reactive protein as a marker of serious bacterial infections in hospitalized febrile infants. Acta Paediatr 2009;98(11):1776-80.

26. BleekerSE, MoonsKG, Derksen-LubsenG, et al. Predicting serious bacterial infection in young children with fever without apparent source. Acta Paediatr2001;90: 1226–32.

27. Bonadio W.A., Smith D, Bonadio WA, Smith D, Carmody J. Correlating CBC profile and infectious outcome. A study of febrile infants evaluated for sepsis. [Review] [10 refs]. Clin Pediatr (Phila) 1992 Oct;31(10):578-82. [PMID: 1395363].

28. Bonadio WA, Hagen E, Rucka J, et al. Efficacy of a protocol to distinguish risk of serious bacterial infection in the outpatient evaluation of febrile young infants. Clin Pediatr (Phila) 1993 Jul;32(7):401-4. [PMID: 8365074].

29. Bonadio WA, Smith DS, Sabnis S. The clinical characteristics and infectious outcomes of febrile infants aged 8 to 12 weeks. Clin Pediatr (Phila) 1994 Feb;33(2):95-9.

30. Bonadio WA: history and physical evaluation of febrile rebenka.Pediatr Clin North Am 1998 45 : . 65-77 .

31. Bradley et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. Clin. Infect. Dis. 2011 53 (7) 617-630.

32. Brennan CA1, Somerset M, Granier SK, Fahey TP, Heyderman RS: Management of diagnostic uncertainty in children with possible meningitis: a qualitative study. Br J Gen Pract. 2003 Aug;53(493):626-31.

33. Brown L, Shaw T, Wittlake WA. Does leucocytosis identify bacterial infections in febrile neonates presenting to the emergency department? Emerg Med J 2005 Apr;22(4):256-9.

34. Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the Upper Respiratory Tract of Symptomatic and Asymptomatic Children: An Observational Study Pieter L. A.

Fraaij, Eline G. Visser, Theo Hoogenboezem, Wim C. J. Hop, Léon N. A. van Adrichem, Frank Weber, Henriette A. Moll, Berth Broekman, Marjolein Y. Berger, Tineke van Rijsoort-Vos, Alex van Belkum, Martin Schutten, Annemarie M. C. van Rossum Published: May 14, 2013. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001444.

35. Charles Hui, MD, Gina Neto, MD, Alexander Tsertsvadze, MD, MSc,Fatemeh Yazdi, BSc, MSc, Andrea C Tricco, PhD, Sophia Tsouros, BHKin, Becky Skidmore, MLIS, and Raymond Daniel, BA. Diagnosis and Management of Febrile Infants (0–3 Months Evidence Report/Technology Assessments, No. 205-6.

36. Craig, J.C. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15781 febrile illnesses / J.C. Craig, G.J. Williams, M. Jones et al. // BMJ. — 2010. — Vol. 340 — P. 1594.

37. Dayan PS, Bennett J, Best R, et al. Test characteristics of the urine Gram stain in infants <or= 60 days of age with fever. Pediatr Emerg Care 2002 Feb;18(1):12-4).

38. Ferrera PC, Bartfield JM, Snyder HS. Neonatal fever: utility of the Rochester criteria in determining low risk for serious bacterial infections. Am J Emerg Med 1997 May;15(3):299-302. [PMID: 9148992].

39. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. NICE guidelines [CG47] Published date: May 2007.

40. Gomez B, Mintegi S, Benito J, et al. Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source. Pediatr Infect Dis J 2010 Jan;29(1):43-7. [PMID: 19934784.

41. Granier S, Owen P, tablets R, Jacobson L: Recognising meningococcal disease in primary care: qualitative study of how general practitioners process clinical and contextual information. BMJ 1998 , 316: . 276-279 .

42. Haq SA1, Alam MN, Hossain SM, Ahmed T, Tahir M.: Value of clinical features in the diagnosis of enteric fever. Bangladesh Med Res Counc Bull. 1997 Aug;23(2):42-6.

43. Harris M1, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax. 2011 Oct; 66 Suppl 2:ii1-23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.

44. Hay AD, Heron J, Ness A, team As. The prevalence of symptoms and consultationsin pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children(ALSPAC): A prospective cohort study. Fam Pract 2005; 22(4): 367–374.

45. Heiskanen-Kosma Korppi M., Jokinen C. et al. Ethiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study // Ibid. — 1998. — V. 17. — P. 986-991.

46. Heiskanen-Kosma T.,Korppi M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community-acquired pneumonia in children in primary healthcare settings//Scand J Infect Dis.-2000.-N32(4).P.399-402.

47. Hewson, P. Clinical markers of serious illness in young infants: a multicentre follow-up study / P. Hewson, Z. Poulakis, F. Jarman et al. // J. Paediatr. Child Health. — 2000. — Vol. 36, No 3. — P. 221-225.

48. Hoberman A., Wald E. R., Hickey R. W. et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children // Pediatrics. — 1999; 104: 79-86.

49. Hsiao AL, Chen L, Baker D. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57 to 180 day old infants Pediatrics2006;117:1695-9.

50. Huppler A. R. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature. Pediatrics. 2010; 125 (2): 228–33

51. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118:146–55.

52. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection an appraisal of the Rochester criteria and

implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. Pediatrics 1994 Sep;94(3):390-6. [PMID: 8065869].

53. Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, et al. Applying outpatient protocols in febrile infants 1-28 days of age: can the threshold be lowered? Clin Pediatr (Phila) 2000 Feb;39(2):81-8. [PMID: 10696544])

54. Kaplan RL, Harper MB, Baskin MN, et al. Time to detection of positive cultures in 28- to 90-day-old febrile infants. Pediatrics 2000 Dec;106(6):E74 . [PMID: 11099617

55. Koorevaar R, Bruijnzeels M, van der Wouden J, van der Does E van der Velden K, van Suijlekom- Smith L: Patients with suspected meningitis : a study in general practice . Eur J Gen Pract 1995 ; 1: 21-24 .

56. Korppi M., Kroger. L. C-reactiv protein in viral and bacterial respiratory infection in children//Scand J Infect Dis. – 1193.- N25(2)/-P.207-213.

57. Laterre PF, Levy H, Clermont G, et al. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. Crit Care Med 2004;32: 2207–18.

58. Lebel MH, McCracken GH. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. Pediatrics 1989;83:161–17

59. Lee G.M.., Harper M.B. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenza type b era//Arch Pediatr Adolesc Med.-1998.-N152.-P.624.

60. Manzano, S. Markers for bacterial infection in children with fever without source / S. Manzano, B. Bailey, A. Gervaix et al. // Arch. Dis. Child. — 2011. — Vol. 96, No 5. — P. 440-446.

61. Marguet C. Bronchopulmonary infections in the infant and the child. Rev. Prat. 2007 Jun 15;57(11):1237-1244.

62. Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sep! sis in the United States from 1979 through 2000. N. Engl. J. Med. 2003; 348 (16): 1546—1554.

63. Mattoo T. K. Medical management of vesicoureteral reflux // Pediatr. Nephrol. — 2007; 22: 1113-1120.

64. McCarthy, M.R. Scarpe, S.Z. Spiesel et al. Observation scale to identify serious illness in febrile children // Pediatrics. — 1982. — Vol. 70. — P. 802-809.

65. McCarthy, P.L. Predictive value of abnormal physical examination findings in illappearing and well-appearing febrile children / P.L. McCarthy, R.M. Lembo, M.A. Baron et al. // Pediatrics. — 1985. — Vol. 76. — P. 167-171.

66. McGowan JE, Bratton L, Klein JO, Finaland M. Bacteraemia in febrile children seen in a “walk-in” pediatric clinic. N Engl J Med1973;288:1309-12.

67. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. JAMA 1997;278:2080–84.

68. Melbye H., Hvidsten D., Holm A., Nordbo S.A., Brox J. The course of C-reactive protein response in untreated upper respiratory tract infection// Br J Gen Pract.-2005.-N55(510).-P.55.

69. Micek ST, Isakow W, Shannon W, et al. Predictors of hospital mortality for patients with severe sepsis treated with Drotrecogin alfa (activated). Pharmacotherapy 2005;25:26–34.

70. Nilsson A.C., Björkman P., Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute Mycoplasma pneumoniae infection and reveals a high rate of persistent infection. BMC Microbiol. 2008; 11(8):93.

71. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng ND , Fettich J, Chaiwatanarat T, Sonmezoglu K, Kumar D, Park YH, Samuel M. , Sixt R, Bhatnagar V, Padhy AK: The relationship between acute pyelonephritis , renal scarring and vesicoureteral reflux . The results of a coordinated research project . Pediatr Nephrol 2004 , 19: . 1122-1126 .

72. Practice Guidelines for the Management of Febrile Infants Less Than 90 Days of Age at the Ambulatory Network of a Large Pediatric Health Care System in the United States: Summary of New Evidence CLIN PEDIATR 2004; 43:1 11-16.

73. Practice Guidelines for the Management of Febrile Infants Less Than 90 Days of Age at the Ambulatory Network of a Large Pediatric Health Care System in the United States: Summary of New Evidence CLIN PEDIATR 2004; 43:1 11-16.

74. Putto A., Ruuskanen O., Meurman O., et al. C-reactive protein in the evaluation of febrile illness//Arch Dis Child.-1986-N61 (1).-P.24-29.

75. Roush SW, Murphy TV.Vaccine-Preventable Disease Table Working Group. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. JAMA 2007 года; 298 (18): 2155-2163.

76. Schmitt BD. Fever phobia. Am J Dis Child1980;134:176-81.

77. Schwartz S, Raveh D, Toker O, et al. A week-by-week analysis of the low-risk criteria for serious bacterial infection in febrile neonates. Arch Dis Child 2009 Apr;94(4):287-92. [PMID: 18977786].

78. Simpkins D, Woods N, Jelfs J, McIntyre PB, Menzies R, Lawrence G, Booy R. Modern trends in mortality from meningococcal disease in Australia. Pediatr Infect Dis J2009;28:1119-20.

79. Singhi S1, Dhawan A, Kataria S, Walia BN: Validity of clinical signs for the identification of pneumonia in children. Ann Trop Paediatr. 1994;14(1):53-8.

80. Stanley R, Pagon Z, Bachur R. Hyperpyrexia among infants younger than 3 months. Pediatr Emerg Care 2005 May;21(5):291-4. [PMID: 15874809].

81. Stratchounski L., Shevelev A., Korovina N. et al. Resistance of E. coli isolated from children with community-acquired urinary tract infections (CAUTIs) in Russia: Results of multicenter study «ARMID». Proceedings of 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (27-30 September, 2002, San Diego, CA, USA). — FI 253.

82. Swischuk L.E., Hayden C.K. Viral vs bacterial pulmonary infections in children: is roentgenographic differentiation possible? // Pediatr. Radiol. — 1986. — V. 16. — P. 278-284.

83. Thompson M, Coad N, Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Mant D. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? Arch Dis Child 2009;94:888-93. [PubMed].

84. Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, Listernick R. Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. Acad Emerg Med2001;8:781-7.

85. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1987–94.

86. Van den Bruel, A. The evaluation of diagnostic tests: evidence on technical and diagnostic accuracy, impact on patient outcome and cost-effectiveness is needed / A. 95 Van den Bruel, I. Cleemput, B. Aertgeerts et al. // J. Clin. Epidemiol. — 2007. Vol. 60, No 11. — P. 1116-1122.

87. Velicer CM1, Heckbert SR, Lampe JW, Potter JD, Robertson CA, Taplin SH. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. JAMA. 2004 Feb 18;291(7):827-35.

88. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localising signs after pneumococcal conjugate vaccine. Arch Dis Child 2009;94:144-7. [PubMed].

89. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. PLoS One. 2010;5(8):e12448.

90. Webber S., Wilkinson A.R., Lindsell D. et al. Neonatal pneumonia // Arch. Dis. Child. — 1990. — V. 65. — P 207.

91. What are symptoms? What are signs? medicalnewstoday.com: 8 September 2014 .

92. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003 года; 348 (18): 1737-1746.

93. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children Pediatr Infect Dis J. 1999;18 (2):98-104.

94. Yorita KL1, Holman RC, Sejvar JJ, Steiner CA, Schonberger LB. Infectious disease hospitalizations among infants in the United States. Pediatrics. 2008. Feb;121(2):244-52.

Приложение 1

Анкета

Ф.И.О. _____

Возраст _____

Длительность заболевания _____tºC _____вес _____рост____

Диагноз _____

на высоте лихорадки	**после падения температуры**
ЧДД _____ уд/мин	ЧДД _____ уд/мин
ЧСС _____ уд/мин	ЧСС _____ уд/мин
StO_2 _____%	StO_2 _____%

Признаки тяжести:	**на высоте лихорадки**	**после падения температуры**
• снижение активности ребенка	____да, ____нет	да_____, _____нет
• рвота	____да, ____нет	да____, _____нет
• раздражительность	____да, ____нет	да____, _____нет
• снижение аппетита	___да, _____нет	да____, _____нет
• отказ от еды	___да, _____нет	да____, _____нет
• отказ от питья	___да, _____нет	да____, _____нет
• сонливость	____да, _____нет	да____, _____нет
• отсутствие глазного контакта с врачом	___да, ____нет	да____, __нет
• безутешность плача	____да, ____нет	да___, _____нет

катаральные симптомы _____

сыпь _____

Лабораторные данные:

- уровень лейкоцитов_____ х 10^9/л
- С-реактивный белок_____ мг/л
- ПКТ _____ нг/мл