

Козырев Евгений Александрович

**КЛИНИКО-ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

Научный руководитель:

Бабаченко Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Афанасьева Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение респираторных вирусных инфекций у детей, заведующий отделением

Кокорева Светлана Петровна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 202__г. в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.2.050.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корпус 44, зал заседаний Ученого Совета, аудитория 12, 6 этаж.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, и на официальном сайте <https://www.1spbgnu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук,

профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Внебольничная пневмония (ВП) является ведущей инфекционной причиной заболеваемости детей. До пандемии новой коронавирусной инфекции в мире регистрировали 150 миллионов случаев ВП у детей до 5 лет [Rueda Z.V. et al., 2022]. В России в 2019 г. заболеваемость ВП составила 518,9 на 100 тыс. населения с наибольшими показателями у детей – 977,5 на 100 тыс. [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году», 2023].

Клинические проявления ВП у детей полиморфны и зависят от ряда факторов. Возрастная семиотика ВП у детей изучена недостаточно, а имеющиеся результаты весьма разнородны [Семерник О.Е. и др., 2019; Афанасьева О.И. и др., 2021; Rambaud-Althaus C. et al., 2015]. Клинико-anamнестические данные обладают недостаточной информативностью в диагностике ВП и ее этиологии [Кокорева С.П. и др., 2018; Shah S.N. et al., 2017]. Общий анализ крови, С-реактивный белок сыворотки (CRP), рентгенография органов грудной клетки (ОГК) также не позволяют надежно дифференцировать этиологию ВП [Афанасьева О.И. и др., 2021; Smith D.K. et al., 2021].

Для успешной терапии ВП необходимо знание этиологии, которая остается неуточненной в 40–60% случаев [Кокорева С.П. и др., 2018; Львов Н.И. и др., 2019; Mosenifar Z., 2023]. Этому способствует сложность получения образцов из нижних дыхательных путей, что обуславливает создание подходов к анализу назофарингеальной микробиоты как возможной детерминанты этиологии ВП [Никитина Е.В. и др., 2021; Vhuiyan M.U. et al., 2019]. Большинство возбудителей ВП способны бессимптомно колонизировать верхние отделы дыхательных путей, однако установлена взаимосвязь количественной характеристики микроорганизмов в носоглотке, определенной молекулярно-генетическими методами, с их этиопатогенетическим значением при ВП [Park D.E. et al., 2017; Nathan A.M. et al., 2020]. Для выявления этиопатогена ВП предложены различные пороговые значения абсолютного количества ДНК/РНК и пороговых циклов Ct (при проведении полимеразной цепной реакции в реальном времени – ПЦР-РВ), однако имеющиеся данные крайне разнородны [Self W.H. et al., 2016; Baggett H.C. et al., 2017; Mardian Y. et al., 2021].

На современном этапе отсутствует консенсус относительно этиологической структуры ВП. Крупные исследования «Global Approach to Biological Research, Infectious diseases and Epidemics in Low-income countries» (2017) и «The Pneumonia Etiology Research for Child Health» (2019) убедительно показали возрастающее значение респираторных вирусов в генезе ВП у детей [Bénet T. et al., 2017; O'Brien K.L. et al., 2019; Nascimento-Carvalho C.M., 2020]. Остается дискуссионной целесообразность рутинной антибактериальной терапии при ВП [Tannous R. et al., 2020]. Таким образом, совершенствование диагностической и терапевтической

тактики при ВП различной этиологии у детей является актуальной проблемой здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

Представления об этиологической структуре ВП у детей отличаются высокой гетерогенностью. Зарубежные авторы отмечают преимущественно вирусную природу ВП у детей до 2–5 лет, в дальнейшем возрастает удельный вес бактериальных этиопатогенов [Baggett H.C. et al., 2017; Bennett N.J. et al., 2020]. В отечественных публикациях бактерии считаются основными возбудителями ВП, а вирусы преимущественно рассматриваются как триггеры бактериальных ВП [Афанасьева О.И. и др., 2021; Таточенко В.К., 2021]. С позиции доказательной медицины семиотика ВП у детей, в том числе ее возрастные и этиологические особенности, изучены фрагментарно и представлены единичными систематическими обзорами [Rambaud-Althaus C. et al., 2015; Shah S.N. et al., 2017]. Не разработаны единые подходы к оценке показателей общего анализа крови и CRP для дифференциации вирусных и бактериальных ВП [Бабаченко И.В. и др., 2018; Кокорева С.П. и др., 2018; Grief S.N. et al., 2018]. Отсутствуют стандарты этиологической верификации ВП у детей в клинической практике [Клинические рекомендации «Пневмония (внебольничная)», 2022; Mardian Y. et al., 2021]. В единичных работах изучена возможность определения этиопатогенетического значения микроорганизмов в носоглотке при ВП на основе анализа их количественной характеристики [Self W.H. et al., 2016; Nathan A.M. et al., 2020]. Отсутствуют сведения о динамике концентрации респираторных патогенов в носоглотке в зависимости от сроков пневмонии. Эти обстоятельства определили цель и задачи данного диссертационного исследования.

Цель исследования

Разработать и обосновать подходы к ранней этиологической диагностике внебольничной пневмонии у детей на основе изучения клинико-лабораторных и микробиологических особенностей для оптимизации тактики ведения.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные особенности внебольничной пневмонии у детей в зависимости от этиологии, степени тяжести и возраста.
2. Разработать способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей.
3. Представить серотиповую характеристику изолятов *S. pneumoniae* у детей с внебольничной пневмонией с оценкой этиопатогенетического значения микроорганизма.

4. Выявить этиологическую структуру внебольничной пневмонии у детей разного возраста на основании комплексного анализа клинико-лабораторных и микробиологических данных.

Научная новизна

Впервые у детей с пневмонией на основе уникального комплексного анализа клинико-лабораторных, рентгенологических и молекулярно-генетических данных с акцентом на доказательство этиопатогенетического значения выделенных микроорганизмов установлена этиологическая структура ВП на современном этапе, показано преобладание вирусных пневмоний у детей до 5 лет, бактериальных – старше 5 лет. Впервые у детей с пневмонией описан серотиповой пейзаж изолятов *S. pneumoniae* в носоглотке и их охват современными вакцинами. Доказано, что этиопатогенетическое значение пневмококка в носоглотке зависит от его серотип-специфичности и плотности бактериальной колонизации. Впервые на основании изучения динамики концентрации вирусных нуклеиновых кислот (НК) уточнена этиологическая роль респираторных вирусов при ВП у детей. Впервые выявлены закономерности изменения тромбоцитарных показателей при пневмонии, в том числе в зависимости от ее этиологии. Впервые предложена оригинальная комбинация клинико-гематологических показателей с целью ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования обобщают и дополняют современные представления об этиологической структуре ВП, которая характеризуется преобладанием респираторных вирусов у детей младше 5 лет с лидирующей ролью респираторно-синцитиального вируса, типичных бактериальных патогенов у детей старше 5 лет и *M. pneumoniae* у детей старше 10 лет, что обосновывает необходимость совершенствования тактики этиотропной терапии у пациентов разного возраста.

Определены клинико-лабораторные предикторы этиологии и тяжести ВП у детей, в том числе доказана ведущая роль бронхообструктивного синдрома в патогенезе дыхательной недостаточности при тяжелых ВП.

Выявлены закономерности динамики гематологических показателей в течение пневмонии в целом и в зависимости от ее этиологии, что уточняет патогенетические механизмы взаимодействия микро- и макроорганизма при ВП у детей.

Предложен эффективный способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей для оптимизации тактики этиотропной терапии.

У детей с ВП установлены особенности серотипового пейзажа штаммов *S. pneumoniae* в носоглотке и их неоптимальный охват пневмококковыми конъюгированными вакцинами (ПКВ), что обосновывает необходимость создания новых вакцин с учетом регионального серотипового пейзажа возбудителя.

Установлена взаимосвязь этиопатогенетического значения *S. pneumoniae* в носоглотке с результатами серотипирования и плотностью бактериальной колонизации, оцененной в ПЦР–РВ, что позволяет дифференцировать бессимптомное носительство пневмококка и его этиологическую роль в генезе ВП.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в дизайне наблюдательного проспективного исследования, одобренного Локальным этическим комитетом Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (протокол № 141 от 03.12.2020), с применением клинико-anamnestического, лабораторных, микробиологических, инструментальных и статистических методов в соответствии с поставленной целью.

Положения, выносимые на защиту

1. Этиологический спектр внебольничной пневмонии у детей характеризуется преобладанием респираторных вирусов у детей младше 5 лет (44,6%) с лидирующей ролью респираторно-синцитиального вируса (25%), типичных бактериальных патогенов у детей старше 5 лет (48,3%) и *M. pneumoniae* у детей старше 10 лет (15,8%); распространенность пневмококковой пневмонии является относительно постоянной у детей разного возраста и составляет 12,3%.

2. Способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей, основанный на комплексной оценке клинических и гематологических, в том числе тромбоцитарных, показателей, позволяет дифференцировать типичную бактериальную и вирусную этиологию пневмонии с чувствительностью 81,8%, специфичностью 81,6%, положительной прогностической ценностью 72%, отрицательной прогностической ценностью 88,6%.

3. Этиопатогенетическое значение изолятов *S. pneumoniae* в носоглотке у детей с внебольничной пневмонией зависит от количественной характеристики патогена, определенного пороговым методом в полимеразной цепной реакции в реальном времени, и его серотипа.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов определяется исследованием репрезентативных выборок, применением современных методик и адекватным статистическим анализом. Положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации являются хорошо аргументированными. Основные положения диссертационной работы обсуждены на XII и XIII Всероссийских ежегодных конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2021 г., 2022 г.); VIII Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням» (Санкт-Петербург, 2022 г.); Международной научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у

детей» (Москва, 2021 г.); XV Всероссийской научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург–2022» (Санкт-Петербург, 2022 г.); Итоговых научно-практических конференциях «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» (2022 г., 2023 г.); Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2023 г.; получен диплом за лучший стендовый доклад «Серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей с внебольничной пневмонией»).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы Клиники ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, клиники «Центр семейной медицины XXI век» (Санкт-Петербург), ООО «Панорама Мед» (Санкт-Петербург). Основные положения диссертации внедрены в образовательный процесс на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором диссертации определены цель и задачи исследования, разработана научная методология, сформулированы положения, выносимые на защиту. Автор лично участвовал в отборе и курации детей с ВП, осуществлял забор назофарингеальных мазков при поступлении ребенка в стационар и в динамике через 8–10 дней госпитализации. Автором проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, создана электронная база данных, выполнена статистическая обработка и обобщение полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, проведен патентный поиск и подготовлена заявка на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Основные положения иллюстрированы 17 таблицами и 18 рисунками. Список литературы содержит 140 библиографических источников, из них 40 отечественных и 100 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В период с 01.2021 по 06.2022 на базе Клиники ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и ДГБ Св. Ольги провели клиническое наблюдение 130 детей с ВП. Критерии

включения: возраст пациентов от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней; наличие клинических проявлений ВП; выявление инфильтрации легочной ткани на рентгенограммах ОГК; развитие пневмонии вне стационара и отсутствие предшествующей госпитализации в течение ≤ 14 дней; длительность антибактериальной терапии ≤ 24 часов; отрицательный результат ПЦР мазка из носоглотки на новый коронавирус SARS-CoV-2.

При поступлении пациентов в стационар проводили сбор анамнеза, физикальный осмотр, общий анализ крови, отбирали мазки из носоглотки и венозную кровь. В течение 24 часов определяли концентрацию CRP, проводили рентгенографию ОГК в 2 проекциях и осмотр оториноларинголога.

Исследование назофарингеальных мазков включало посев на флору и ПЦР–РВ на НК *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, вирусов гриппа А (H1N1, H2N3) и В (IV А, В), респираторно-синцитиального (RSV), парагриппа 1–4 типов (hPIV1–4), метапневмовирусов (hMPV), сезонных коронавирусов (hCoV; виды 229E, NL63, OC43, HKU1), рино- (RV), адено- (AdV) и бокавирусов (hBoV). При выявлении в носоглотке вирусов или *S. pneumoniae* определяли их количественную характеристику (значение порогового цикла Ct в ПЦР–РВ) пороговым методом [Ребриков Д.В. и др., 2009]. Плотность колонизации носоглотки пневмококком сравнивали у детей с ВП и в когорте здоровых бессимптомных носителей, которая была сформирована при обследовании здоровых детей в рамках многоцентрового исследования особенностей пневмококковой инфекции в Российской Федерации (руководитель исследования – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН С.В. Сидоренко). В группу бессимптомных носителей *S. pneumoniae* отобрали 22 ребенка в возрасте 3–6 лет. Оригинальность исследования состояла в изучении в динамике через 8–10 дней госпитализации гематологических показателей у всех детей и результатов ПЦР–РВ назофарингеальных мазков на НК *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, респираторных вирусов у 43 отобранных случайным образом пациентов.

При детекции *S. pneumoniae* проводили капсульное ПЦР-типирование изолятов согласно медицинской технологии «Капсульное ПЦР- и сиквенс-типирование *Streptococcus pneumoniae*», в соответствии с которой выявляли 11 серотипов (1–5, 14, 16F, 19A, 19F, 23A, 23F) и 10 серогрупп (6ABCD, 7AF, 9AV, 9LN, 11AD, 12FAB/44/46, 15AF, 18ABCF, 22AF, 33AF/37) [Сидоренко С.В. и др., 2021].

Микробиологическое исследование крови включало посев на стерильность и ПЦР на ДНК *S. pneumoniae*. У всех детей в сыворотке определяли антитела IgM к *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* методом иммуноферментного анализа. При подозрении на коклюш проводили его диагностику методами ПЦР и иммуноферментного анализа. При наличии диспепсии исключали острую кишечную инфекцию методом ПЦР и при бактериологическом исследовании кала.

Создание базы данных осуществляли в Microsoft Office Excel 2016. Статистическую обработку проводили в пакете Statistica 10.0 (TIBCO, США) для проверки количественных данных на нормальность (критерий Шапиро-Уилка), расчета медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR). Достоверность различий между группами оценивали с помощью критериев Манна-Уитни или Краскела-

Уоллиса (количественные данные), точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона (качественные данные); при сравнении признаков в зависимых выборках использовали критерий Уилкоксона (количественные данные). Взаимосвязь между количественными данными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r), между номинальными переменными – с помощью критерия ϕ с расчетом отношения шансов (OR), между порядковыми переменными – с помощью критерия Сомера. Показателями диагностического теста являлись чувствительность (Se), специфичность (Sp), отрицательное (NPV) и положительное (PPV) прогностические значения. Для анализа связи между независимыми и зависимой переменными применяли метод бинарной логистической регрессии в пакете SPSS Statistics версия 20.0 (IBM, США). Пороговые значения непрерывных показателей определяли с помощью ROC-анализа в пакете SPSS Statistics.

Методы и количество проведенных исследований представлены в Таблица 1.

Таблица 1 – Методы и количество проведенных исследований

Метод исследования	Материал	Количество исследований
Клинико-anamnestический	-	130
Гематологический (клинический анализ крови при поступлении в стационар и через 8–10 дней)	Кровь	260
Биохимический (CRP сыворотки)	Кровь	130
Рентгенологический	-	130
Бактериологический	Мазок из носоглотки	130
	Кровь	62
ПЦР-РВ: ДНК/РНК <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> ; IV A (подтипы H1N1 и H2N3), IV B, RSV, hPIV1–4, hMPV, hCoV (229E, NL63, OC43, HKU1), RV, AdV и hBoV с определением количественной характеристики (значения Ct)	Мазок из носоглотки при поступлении в стационар	130
	Мазок из носоглотки в динамике через 8–10 дней госпитализации	43
Капсульное ПЦР-типирование изолятов <i>S. pneumoniae</i>	Мазок из носоглотки, чистая культура <i>S. pneumoniae</i> , кровь	46
ПЦР-РВ: ДНК <i>S. pneumoniae</i> с определением количественной характеристики (значения Ct)	Мазок из носоглотки у здоровых детей	22
ПЦР-РВ: ДНК <i>S. pneumoniae</i>	Кровь	110
Серологический (антитела класса IgM к <i>M. pneumoniae</i> и <i>C. pneumoniae</i>)	Кровь	130
Общее количество исследований	-	1323

Клинико-лабораторные особенности внебольничной пневмонии изучали в зависимости от возрастных и этиологических групп (Таблица 2).

За основу распределения детей на этиологические группы ВП взяли предложенный в исследовании «Trial of Respiratory Infections in Children for Enhanced Diagnostics Study» алгоритм [Rhedin S.A. et al., 2019] (Рисунок 1).

Таблица 2 – Распределение пациентов с ВП по возрастным и этиологическим группам

Возрастная группа	Этиологическая группа ВП				Вся когорта, n
	вирусная, n	типичная бактериальная, n	атипичная бактериальная, n	неуточненная, n	
29 дней – 1 год	5	1	0	1	7
1–3 года	21	12	4	10	47
4–6 лет	13	17	2	20	52
7–11 лет	2	10	0	1	13
12–18 лет	1	4	4	2	11
Вся когорта	42	44	10	34	130



Рисунок 1 – Алгоритм дифференциальной диагностики ВП на этиологические группы

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторная характеристика внебольничной пневмонии у детей

В ходе проведенного исследования выявлено преобладание в структуре госпитализированных с ВП детей в возрасте 1–6 лет (76%). Пациенты с ВП поступали в стационар на $5,7 \pm 2,3$ сутки болезни. Согласно алгоритму распределения на этиологические группы выявлено значимое преобладание вирусных ВП у пациентов младше 4 лет (48,1%, $p=0,02$); с 4 лет отмечалось снижение частоты вирусной ВП (4–6 лет – 25%, 7–11 лет – 15%), которая достигала наименьших значений у детей старше 12 лет – 10%. Обратная тенденция наблюдалась для типичных бактериальных ВП, доля которых постепенно возрастала (дети до 1 года – 14%, 1–3 года – 26%, 4–6 лет – 33%), достигала наибольшего значения у детей 7–11 лет (77%) и достоверно

снижалась в старшем возрасте (36%) за счет роста количества атипичных ВП (36%), $p=0,002$.

Состояние 15 детей (11,5%) при поступлении в стационар было тяжелым, в связи с чем данные пациенты были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Выявлен достоверно меньший возраст детей при тяжелых (Me (IQR) = 2,14 (1,1–2,9) лет) по сравнению со среднетяжелыми ВП (Me (IQR) = 3,8 (2,6–5,4) лет), $p=0,008$; увеличение возраста на каждый год снижало шансы тяжелой ВП в 1,52 раза ($p=0,02$).

У 27 пациентов (20,8%) имелись хронические заболевания респираторного тракта, наличие которых значимо не влияло на этиологию и тяжесть ВП ($p>0,2$). Выявлен низкий охват детей профилактическими прививками: против кори были привиты 80%, коклюша – 77,7%, пневмококковой и гемофильной инфекций – по 49,2%, гриппа – 2,3%.

Основными жалобами пациентов с ВП являлись кашель и повышение температуры тела (Т). Кашель отмечался у 98% детей, а его характеристики (сроки появления, фенотип и продолжительность) не зависели от возраста и этиологии ВП ($p>0,4$). Лихорадку с $T \geq 38^\circ\text{C}$ регистрировали у 94%, с $T < 38^\circ\text{C}$ – у 4% пациентов. Частота развития, степень выраженности и наличие «второй волны» лихорадки не зависели от возраста ($p>0,5$). Для атипичной бактериальной ВП были более характерны $T < 38^\circ\text{C}$ (20%, $p=0,009$) и наличие «второй волны» лихорадки (60%, $p=0,01$). Доказано, что продолжительность лихорадки не коррелирует с этиологией или тяжестью ВП. У 79% детей с ВП отмечались явления интоксикации, наиболее часто – снижение аппетита (59%) и общей активности (55%), которые достоверно чаще встречались у пациентов до 4 лет (72,2% и 64,8%, соответственно), $p=0,04$. Реже отмечали сонливость (32%), отказ ребенка от еды (25%) и питья (9%), которые значимо преобладали при типичных бактериальных ВП (55%, 41% и 18%) по сравнению с другими этиологическими группами (15%, 17,4% и 5%, соответственно), $p<0,05$.

У всех детей отмечали остро возникшие катаральные изменения верхних дыхательных путей, преобладали ринофарингит (94,6%) и средний катаральный отит (23,1%). Тонзиллит (7,7%) достоверно чаще встречался у пациентов старше 12 лет (36%, $p=0,008$), острый аденоидит (15,4%) – у детей 4–11 лет (23%, $p=0,04$).

Аускультативный синдром локальных изменений в легких установлен в 77,7% случаев ВП, достоверно реже у детей до 1 года (29%), $p=0,02$. Преобладали локальные мелкопузырчатые хрипы (52%), значимо чаще отмечавшиеся у детей 1–11 лет (75,9%) по сравнению с пациентами до 1 года (14,3%) и старше 12 лет (27,3%), $p=0,008$. Локальное ослабление дыхания регистрировали в 40,8% случаев ВП, преимущественно у детей старше 4 лет (53%) по сравнению с младшими пациентами (24%), $p=0,007$. Установлена редкость выявления локальных очагов крепитации (3,8%) и бронхиального дыхания (6,9%). При перкуссии локальные изменения выявляли в 46,2% случаев ВП, преимущественно у детей 1–11 лет (49%) по сравнению с пациентами до 1 года (14,3%) и старше 12 лет (36,4%), $p=0,05$. Локальная

симптоматика при аускультации и перкуссии достоверно чаще отмечалась при типичной бактериальной ВП (89% и 59%) по сравнению с другими этиологическими группами (63,4% и 39,5%, соответственно), $p < 0,05$. Точность локализации очага инфильтрации при аускультации составила 88,1%, при перкуссии – 90%.

В ходе исследования у 43,8% детей с ВП диагностирована дыхательная недостаточность (ДН; I степени – 24,6%, II – 17,7%, III – 1,5%), частота которой обратно коррелировала с возрастом: дети до 4 лет – 61,1%, 4–6 лет – 40%, старше 7 лет – 12,5% ($p = 0,008$; критерий Сомера = -0,33). Выявлено, что с вирусными ВП достоверно ассоциированы втяжение уступчивых мест грудной клетки (45%) и раздувание крыльев носа (29%) по сравнению с бактериальными ВП (23% и 2%, соответственно), $p < 0,01$.

В 32,3% случаев ВП отмечался бронхообструктивный синдром (БОС), который преобладал у детей младше 4 лет (46,3%, $p = 0,005$) и реже встречался при типичных бактериальных ВП (11%) по сравнению с другими этиологическими группами (37,2%), $p = 0,01$. БОС достоверно преобладал в генезе ДН (61,4%) и относительно сильно коррелировал с ее тяжестью: при ДН I БОС выявлен в 37,5%, ДН II – 62,5%, ДН III – 100% случаев ($p < 0,001$; критерий Сомера = 0,47).

Выявлено, что в 45,4% случаев течению ВП сопутствовал острый простой бронхит, достоверно преобладая у детей 1–6 лет (48,5%) по сравнению со старшими пациентами (25%, $p = 0,01$). Реже регистрировали другие синдромы и симптомы: диспепсия (30,8%), экзантема (21%), шейная лимфаденопатия (66,1%), гепато- (18,5%) и спленомегалия (6,2%), боли в животе (7,7%), грудной клетке (4,6%), менингеальный синдром (6,2%). Установлено, что распространенность ряда симптомов – явления интоксикации, рвота, диарея, одышка, ринит, экзантема – постепенно снижается с возрастом ($p > 0,05$); частота других симптомов – боли в горле, животе, грудной клетке, головная боль с явлениями гиперестезии – достоверно увеличивается с возрастом ($p < 0,05$).

Благодаря проведенному исследованию выявлено, что тяжесть большинства ВП не зависит от этиологии заболевания и на 86,7% обусловлена ДН (II степень – 73,4%, III степень – 13,3%), в генезе которой достоверно преобладал БОС (84,6%), $p < 0,01$. Значимыми клиническими предикторами тяжелой ВП явились: отказ ребенка от питья ($p < 0,001$, OR 31,7), тахипноэ ($p < 0,001$, OR 31,4), снижение сатурации менее 96% ($p = 0,005$, OR 5,7), рвота ($p = 0,009$, OR 5,7) и втяжение уступчивых мест грудной клетки ($p = 0,007$, OR 5,4).

При анализе лейкоцитарных показателей и CRP установлено, что отсутствие лейкоцитоза (69%), абсолютного нейтрофилиза (63%), сдвига влево в лейкоцитарной формуле (46%) и повышения CRP (21%) не позволяют исключить ВП. У детей до 4 лет (средние сроки госпитализации – $5 \pm 3,1$ суток) наиболее значимым гематологическим предиктором тяжелого течения заболевания являлась лимфопения $\leq 22\%$ (PPV 47,6%, NPV 89,9%). При типичных бактериальных по сравнению с вирусными ВП установлены более частое развитие лейкоцитоза (50% и 19%, $p = 0,004$), абсолютного нейтрофилиза (57% и 24%, $p = 0,004$), относительных

палочкоядерного нейтрофилиза (70% и 38%, $p < 0,001$) и анэозинофилии (75% и 36%, $p < 0,001$). Однако отсутствие единых пороговых значений лейкоцитарных показателей и значимое влияние на них возрастного фактора не позволяют применять их для дифференциации вирусных и бактериальных ВП. При типичных бактериальных ВП доказана более быстрая нормализация повышенных значений абсолютного количества лейкоцитов, сегменто-, палочкоядерных нейтрофилов по сравнению с вирусными ВП ($p < 0,001$), что может объясняться отсутствием специфической этиотропной терапии большинства респираторных вирусных инфекций.

При анализе тромбоцитарных показателей выявлено преобладание тромбоцитоза у детей до 1 года (71%), меньшая частота его развития у детей 1–6 лет (7%) и отсутствие у пациентов старше 7 лет ($p < 0,001$), что, вероятно, свидетельствует о возрастных особенностях иммунной функции тромбоцитов при ВП. Установлены закономерности средней ежедневной динамики тромбоцитарных показателей: достоверные прирост количества ($Me (IQR) = 11,1 (5,38–23,36) \cdot 10^9$ кл/л), $p < 0,001$) и снижение доли крупных тромбоцитов ($Me (IQR) = -0,09 (-0,45–0,27) \%$, $p = 0,009$), что косвенно отражает их патогенетическое значение в процессе воспаления у детей с ВП. Тромбоцитарные показатели в острый период ВП и в период реконвалесценции не являлись предикторами этиологии и тяжести ВП ($p > 0,4$), однако их динамика в процессе лечения имела этиологические особенности. При атипичных бактериальных ВП отмечался меньший средний ежедневный прирост количества тромбоцитов ($Me (IQR) = 5 (3,3–10) \cdot 10^9$ /л) по сравнению с другими этиологическими группами ($Me (IQR) = 12,3 (6,2–26,8) \cdot 10^9$ /л), $p = 0,01$. При типичных бактериальных ВП установлена значимая средняя ежедневная убыль среднего объема тромбоцитов ($Me (IQR) = -0,04 (-0,08–0)$ фл) по сравнению с ВП другой этиологии ($Me (IQR) = 0,01 (-0,04–0,04)$ фл), $p = 0,02$. Значение тромбоцитов при ВП различной этиологии требует дальнейшего уточнения в аспекте как фундаментальных, так и прикладных научных исследований.

Способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной внебольничной пневмонии у детей

Для создания модели ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной ВП использовали метод бинарной логистической регрессии. Когорту типичной бактериальной ВП составили 44 ребенка. Когорту вирусной ВП составили 76 детей с вирусными ($n = 42$) и неуточненными ($n = 34$) ВП, поскольку в данных группах отсутствовали значимые различия большинства клинико-лабораторных показателей, а также представлялась возможной выжидательная тактика в течение суток без назначения антибиотика. В качестве предикторов в модель включили 68 признаков, в том числе клинико-anamnestические, рентгенологические и гематологические данные. Построена статистически значимая регрессионная модель, представленная формулой (1):

$$y = \frac{1}{1 + e^{2,87 \cdot X_1 - 2,2 \cdot X_2 - 0,13 \cdot X_3 - 0,12 \cdot X_4 + 0,44 \cdot X_5 - 2,04}}, \quad (1)$$

где y – вероятность типичной бактериальной ВП, X_1 – БОС (нет – 0, есть – 1), X_2 – возраст (<4,5 лет – 0, $\geq 4,5$ лет – 1), X_3 – абсолютное количество нейтрофилов ($\cdot 10^9$ кл/л), X_4 – относительное количество палочкоядерных нейтрофилов (%), X_5 – ширина распределения тромбоцитов (%). Статистический анализ показал хорошее качество приближения модели к гипотетически реальной ($-2LL=94,6$, $p<0,001$), отсутствие значимых различий между наблюдаемыми и предсказанными значениями фактора-отклика (критерий Хосмера-Лемешова 9,489, $p=0,3$) и его высокую долю дисперсии, объясняемую моделью (коэффициент R^2 Нэйджелкерка 0,56, $p<0,001$). При анализе таблицы координат ROC-кривой определена оптимальная точка отсечения $y=0,31$. При $y \geq 0,31$ диагностируется типичная бактериальная ВП с Se 81,8%, Sp 81,6%, PPV 72%, NPV 88,6%. При $y < 0,31$ диагностируется вирусная ВП с Se 81,6%, Sp 81,8%, PPV 88,6%, NPV 72%. Площадь под кривой AUC=0,883 (95%ДИ 0,822–0,944) свидетельствовала об очень хорошем качестве модели.

Серотиповая характеристика и этиопатогенетическое значение изолятов *S. pneumoniae* при пневмонии

В ходе проведенного исследования *S. pneumoniae* в носоглотке обнаружен у 35,4% детей с ВП (при посеве – 30%, при ПЦР – 26,9%), выявлено преобладание частоты назофарингеальной колонизации пневмококком у детей младше 7 лет (36,9%) по сравнению со старшими пациентами (16,7%); OR 3,3, $p=0,03$. Частота качественной детекции *S. pneumoniae* при посеве или ПЦР, а также его количество в носоглотке, определенное при посеве (КОЕ/мл), не зависели от этиологии ВП ($p>0,2$). При анализе значений Ct в ПЦР-РВ установлена более высокая плотность колонизации носоглотки пневмококком при типичных бактериальных (Me (IQR) = 26,7 (21,1–31,1) циклов) по сравнению с вирусными (Me (IQR) = 29,5 (24,4–32,4) циклов, $p=0,04$) и атипичными бактериальными ВП (Me (IQR) = 32,7 (31,4–34,6) циклов, $p=0,03$). В контрольной группе здоровых детей выявлена достоверно меньшая плотность колонизации *S. pneumoniae* (Me (IQR) = 35,8 (32,7–37) циклов) по сравнению с общей когортой детей с ВП (Me (IQR) = 30,2 (25,2–32,3) циклов, $p=0,001$), что позволило доказать взаимосвязь этиопатогенетического значения *S. pneumoniae* при пневмонии с его количественной характеристикой в носоглотке. Установлена активация бактериального роста *S. pneumoniae* в носоглотке при ВП любой этиологии, что подтверждалось большей плотностью колонизации носоглотки в отдельных этиологических группах ВП по сравнению со здоровыми носителями пневмококка ($p<0,05$). Это обосновало возможность сравнения значений Ct в когортах пневмококковой и непневмококковой ВП с целью дифференциации этиологической роли патогена при пневмонии.

Поскольку использовался строгий алгоритм распределения больных по этиологическим группам, детекцию *S. pneumoniae* у детей с вирусными ($n=8$, 19%) и атипичными бактериальными ВП ($n=4$, 40%) считали бессимптомным носительством; анализ клинико-лабораторных и микробиологических данных подтверждал сделанное допущение. У детей с типичной бактериальной ВП и выделением *S. pneumoniae* в

носоглотке (n=14, 32%) с высокой вероятностью были определены 12 случаев пневмококковой ВП на основе выявления характерных рентгенологических признаков (интенсивная сегментарная консолидация в пределах одной доли с симптомом «воздушной бронхографии»); из них у 2 детей в крови обнаружена ДНК *S. pneumoniae*. Установлено, что у детей с пневмококковой ВП (n=12) плотность колонизации носоглотки *S. pneumoniae* была достоверно выше (Me (IQR) = 26,3 (24,1–30,5) циклов) по сравнению с непневмококковыми ВП (n=14; Me (IQR) = 31,5 (28,3–35) циклов), $p=0,01$. При сравнении значений Ct в данных группах методом ROC-анализа определено оптимальное пороговое значение $Ct \leq 27,6$ циклов, при котором диагностируется пневмококковая ВП с Se 66,7%, Sp 78,6%, PPV 72,8%, NPV 73,4% при хорошем качестве бинарного классификатора (AUC=0,78, 95%ДИ 0,66–0,96). Использование данной точки отсечения позволило выделить из группы неуточненных ВП 4 случая пневмококковой ВП, клинико-лабораторные и инструментальные особенности которых не противоречили сделанному предположению.

Проанализированы результаты серотипирования выделенных в носоглотке изолятов *S. pneumoniae* и их охват известными ПКВ (Рисунок 2).

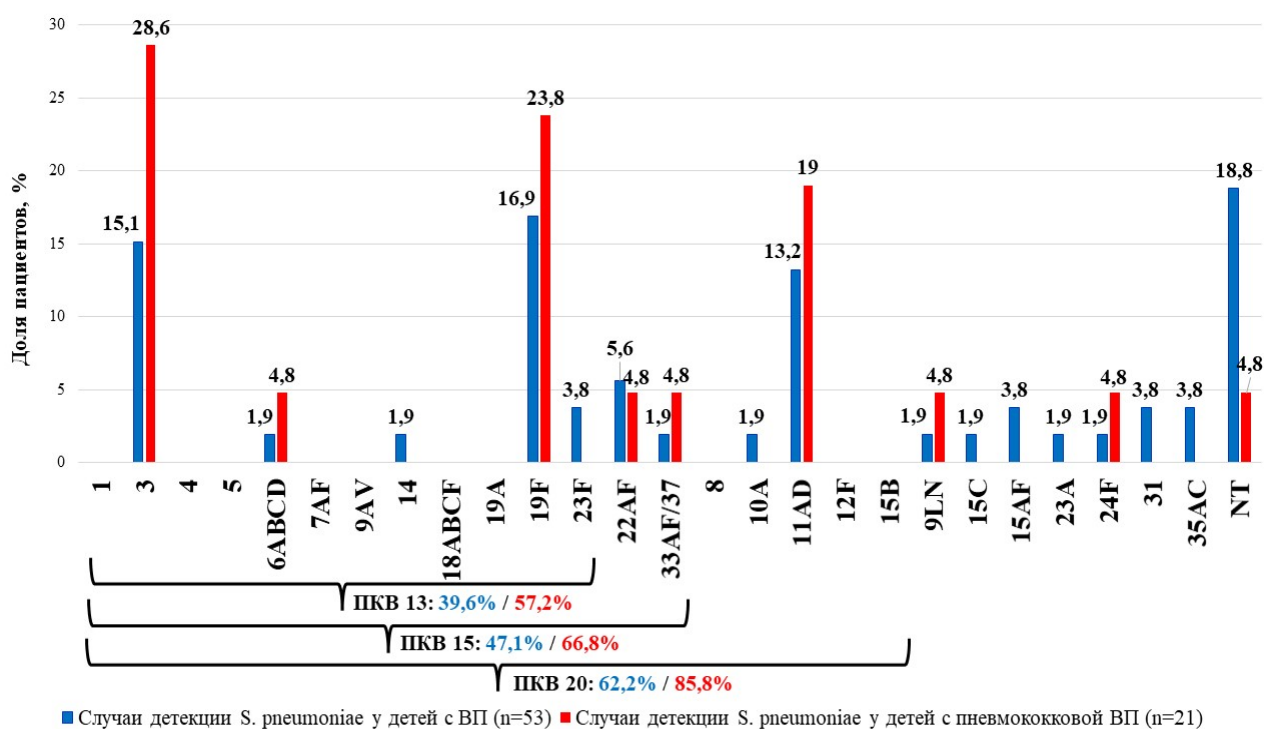


Рисунок 2 – Характеристика серотипов / серогрупп *S. pneumoniae* в носоглотке у детей с ВП

Установлено, что в общей структуре выделенных изолятов *S. pneumoniae* преобладали вакцинные по отношению к ПКВ13 серотипы «3» (15,1%), 19F (16,9%), которые также являлись основными возбудителями пневмококковой ВП («3» – 28,6%, 19F – 23,8%). Другие ПКВ13-серотипы встречались редко (23F – 3,8%, «14» и серогруппа 6ABCD – по 1,9%), а детекция не менее семи входящих в состав ПКВ13 серотипов отсутствовала, что обусловило низкий серотиповой охват вакцины ПКВ13

(39,6%). Выявлена актуальность серогруппы 11AD как в общей структуре выделенных изолятов (13,2%), так и в генезе пневмококковых ВП (19%). Установлено, что больший серотиповой охват вакцины ПКВ20 (62,2%) на 87,5% обусловлен высокой частотой серогруппы 11AD, в то время как другие ПКВ20-серотипы встречались редко или отсутствовали. Данное наблюдение и значимая доля не входящих в ПКВ20 серотипов *S. pneumoniae* (37,8%), в том числе нетипируемых изолятов (НТ, 18,8%), отражают феномен замещения вакцинных штаммов пневмококка невакцинными. Это позволило предположить, что рациональной стратегией вакцинопрофилактики является не увеличение «валентности», а пересмотр состава вакцин с учетом регионального серотипового пейзажа возбудителя.

Доказана зависимость этиопатогенетического значения *S. pneumoniae* в носоглотке у детей с ВП от серотип-специфичности. Детекция 3-го серотипа относительно сильно коррелировала с течением пневмококковой ВП ($p < 0,001$, критерий $\phi = 0,45$, OR 22,6). Напротив, нетипируемые серотипы *S. pneumoniae* у детей с ВП были ассоциированы со статусом бессимптомного носительства ($p = 0,008$, критерий $\phi = 0,51$, OR 13,5).

Этиологическая структура внебольничной пневмонии у детей

В ходе исследования выявлено, что 51,5% детей с ВП имели сопутствующую вирусную инфекцию. В спектре респираторных вирусов преобладали RSV (24,6%), RV (10,8%), hBoV (9,2%) и hPIV3 (5,4%). Установлена достоверная корреляция вирусной этиологии ВП с детекцией в носоглотке RSV ($p < 0,001$, критерий $\phi = 0,55$, OR 14) и hPIV3 ($p = 0,04$, критерий $\phi = 0,22$, OR 7). Другие вирусы встречались редко и не ассоциировались с этиологией заболевания: hMPV – 3,1%, AdV – 2,3%, hPIV4 – 1,5%, hCoV – 0,8%; случаи выделения вирусов гриппа и парагриппа 1–2 типов отсутствовали. Выявлена обратная корреляция возраста пациентов с частотой вирусной детекции, которая была сопоставимой у детей до 12 лет (55,5%) и резко снижалась в старшем возрасте (9,1%); $p = 0,003$, критерий $\phi = 0,26$. Данная тенденция на 94% была обусловлена значимым снижением частоты RSV-инфекции с возрастом: дети до 4 лет – 33,3%, 4–6 лет – 23,1%, старше 7 лет – 8,3% ($p = 0,03$, критерий Сомера = -0,4).

При сравнении частоты вирусной детекции в когорте типичной бактериальной ВП ($n = 44$) и в объединенной когорте (атипичные бактериальные + неуточненные ВП; $n = 44$), в которых шансы выделения респираторных вирусов были сопоставимыми, значимые различия и триггерная роль в развитии типичной бактериальной ВП установлена для RSV ($p = 0,02$, критерий $\phi = 0,25$, OR 5,6) и RV ($p = 0,04$, критерий $\phi = 0,22$, OR 2,2).

В группе вирусных ВП ($n = 42$) у 36 детей (85,7%) в носоглотке обнаружен один респираторный вирус, который, учитывая использование строгого алгоритма этиологической классификации ВП, считали истинным возбудителем ВП. У 6 детей (14,3%) выявлена сочетанная вирусная инфекция: в 4 случаях – ассоциация RSV с RV / hPIV3 / AdV / hMPV, в 2 – ассоциация RV с hBoV / hPIV3. При исследовании 18

мазков в динамике (42,9%) установлено отсутствие исходно выделяемых вирусов в 17 из 18 случаев, в том числе в 5 из 6 случаев сочетанной детекции двух вирусов, что подтверждало их этиопатогенетическое значение при ВП. В одном случае исходной детекции RV+hPIV3 в динамике сохранялось выделение RV без значимого снижения его количественной характеристики ($Ct_1=25,51$, $Ct_2=26,64$ циклов); это не позволяло надежно интерпретировать роль RV, поэтому этиопатогеном вирусной ВП считали hPIV3.

В группе типичной бактериальной ВП (n=48) респираторные вирусы выделены у 43,7% детей (n=21). В структуре вирусных патогенов преобладали RV (14,5%, n=7), RSV (10,4%, n=5) и hBoV (8,3%, n=4). При исследовании 11 мазков в динамике (22,9%) во всех случаях исходного обнаружения вируса (n=9) отмечено его исчезновение или более чем двукратное возрастание значений Ct , что считали подтверждением участия вируса в патогенезе ВП.

Установлена невысокая частота атипичных ВП (7,7%, n=10), которые были обусловлены *M. pneumoniae* (5,4%, n=7) и *C. pneumoniae* (2,3%, n=3). Микоплазменные ВП достоверно преобладали у детей старше 12 лет (27,3%) по сравнению с младшими пациентами (3,4%); $p<0,001$, критерий $\phi=0,33$, OR 10,8. У 2 детей в носоглотке выделены вирусы (RV, hBoV), которые сохранялись в мазках в динамике без значимого снижения концентрации НК ($Ct_1=25,2$ и $Ct_2=24,9$ циклов для RV; $Ct_1=25,9$ и $Ct_2=25,1$ циклов для hBoV), что, вероятно, отражало их бессимптомное носительство.

Благодаря исследованию 43 назофарингеальных мазков в динамике (33,1%) установлено, что выделение респираторных вирусов у детей с клинико-лабораторными признаками вирусной и типичной бактериальной ВП с высокой вероятностью отражает их этиопатогенетическое значение. Выявлена высокая частота внутрибольничного инфицирования RV (23,3%).

В результате проведенного анализа вероятный возбудитель ВП выделен в 52,3%, а в 24,6% случаев уточнена этиологическая группа ВП без детекции этиопатогена. В общей популяции выявлено преобладание типичных бактериальных (36,9%) и вирусных (32,3%) ВП. Этиопатогенами вирусных ВП являлись RSV (17,7%), hPIV3 (3,8%), hBoV (3,1%), hMPV и RV (по 1,5%), AdV (0,8%) и ассоциации 2 вирусов (4%). Частота пневмококковой ВП составила 12,3%, в том числе в структуре типичных бактериальных ВП – 33,3%. Этиологическая структура ВП у детей также была проанализирована в различные возрастные периоды: до 5 лет (Рисунок 3), 5–10 лет (Рисунок 4), старше 10 лет (Рисунок 5).

Выявлено, что у детей младше 5 лет 44,6% случаев ВП обусловлены вирусами, в структуре которых преобладает RSV, обусловивший развитие 25% всех пневмоний и 56,1% случаев ВП вирусной этиологии. В генезе типичных бактериальных ВП (27,8%) установлена высокая этиологическая значимость *S. pneumoniae* (50%).

У детей 5–10 лет выявлено преобладание типичных бактериальных ВП (46,2%), в генезе которых снизилось значение *S. pneumoniae* (22,3%). Отмечена меньшая распространенность вирусных ВП (20,7%), основным возбудителем которых являлся RSV (49,7%).

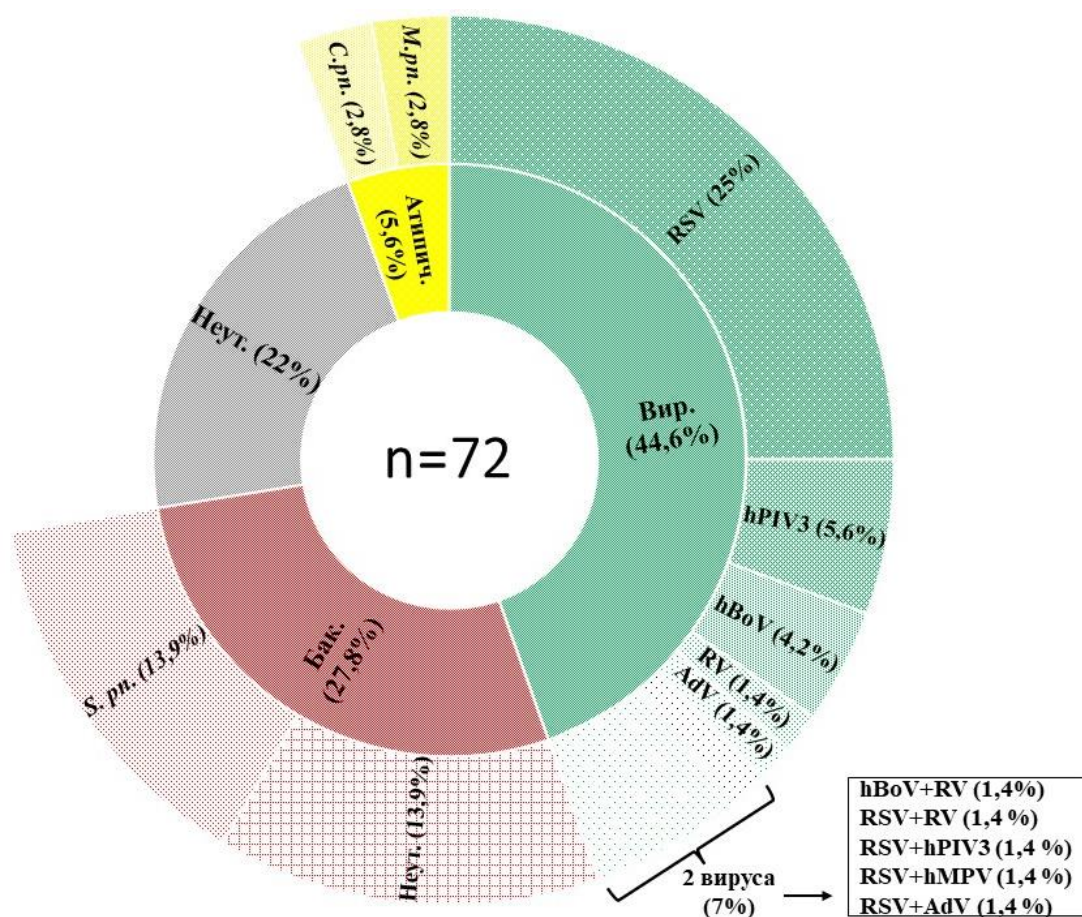


Рисунок 3 – Этиологическая структура ВП у детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет

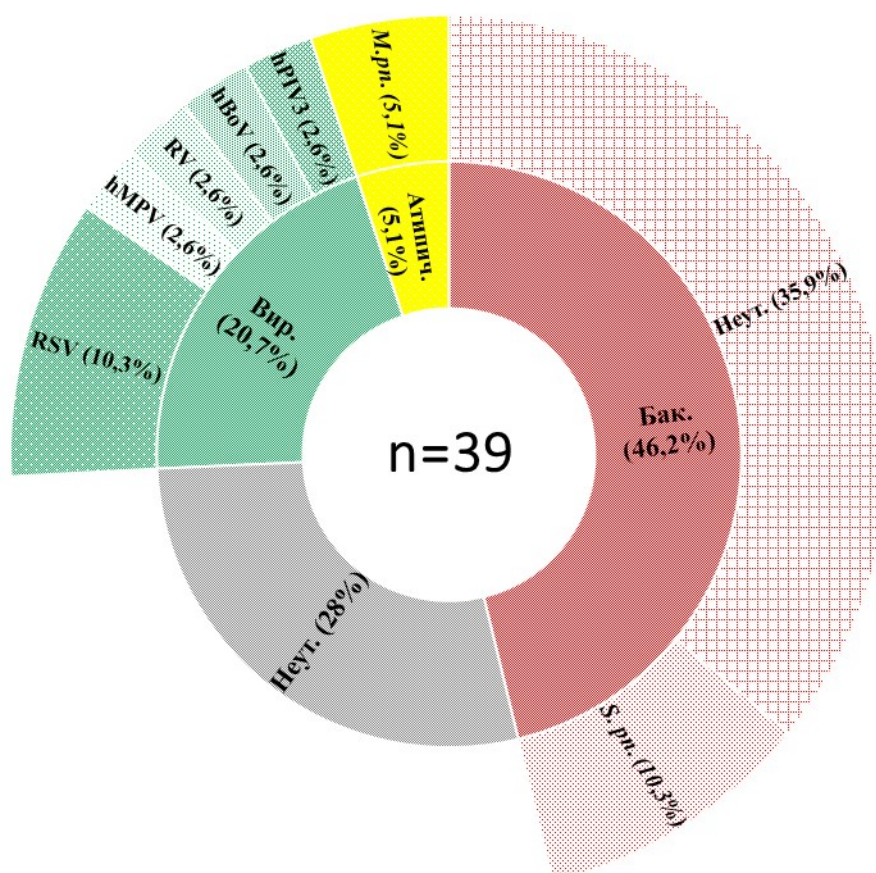


Рисунок 4 – Этиологическая структура ВП у детей в возрасте 5–10 лет

У детей старше 10 лет 52,6% случаев ВП были обусловлены типичными бактериальными патогенами. Отмечена тенденция к дальнейшему снижению этиологической значимости *S. pneumoniae* в генезе бактериальных ВП (19,9%). Установлено значимое возрастание доли атипичных бактериальных ВП (21,1%). Наиболее частым верифицированным этиопатогеном являлась *M. pneumoniae* (15,8%).

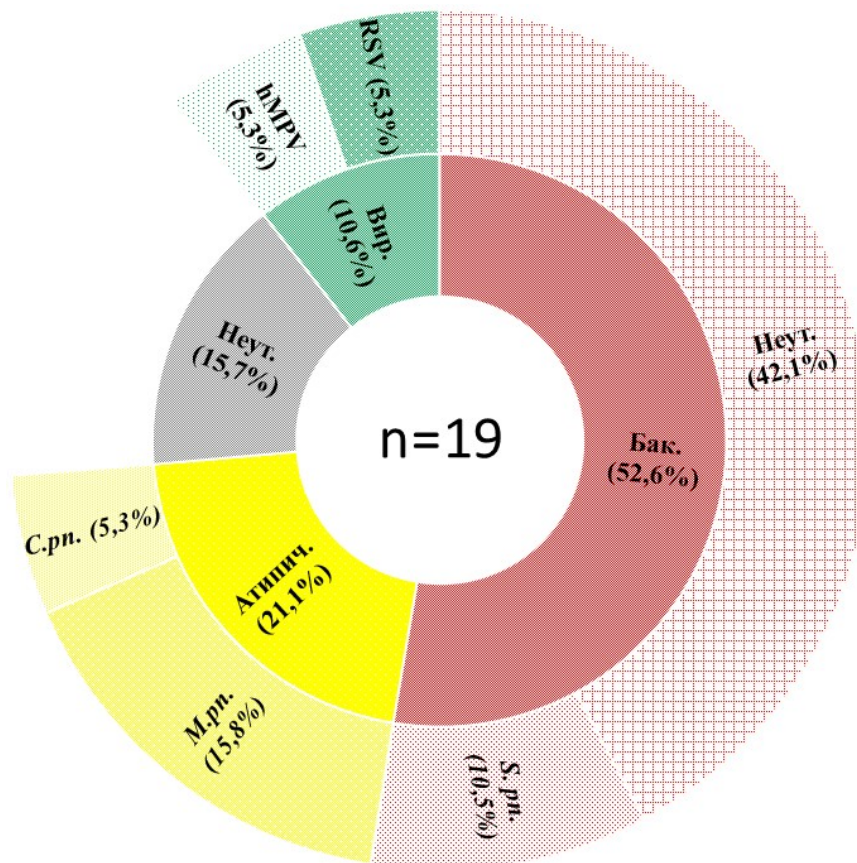


Рисунок 5 – Этиологическая структура ВП у детей старше 10 лет

В результате проведенного исследования разработаны подходы к ранней и неинвазивной этиологической диагностике ВП у детей, которые включают: проведение стандартного физикального обследования с акцентом на выявление бронхообструктивного синдрома; выполнение общего анализа крови с комплексной оценкой лейкоцитарных (абсолютное количество нейтрофилов, относительное количество палочкоядерных нейтрофилов) и тромбоцитарных (ширина распределения тромбоцитов по объему) показателей; применение предложенного способа ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной ВП у детей; качественное исследование отделяемого из носоглотки на НК респираторных вирусов, прежде всего RSV и hPIV3, являющихся основными возбудителями вирусной ВП, а также ДНК *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* методом ПЦР; анализ назофарингеальных мазков на ДНК *S. pneumoniae* методом ПЦР–РВ с оценкой плотности бактериальной колонизации пороговым методом и применением порогового значения $St \leq 27,6$ циклов, позволяющего дифференцировать этиопатогенетическое значение пневмококка при ВП от статуса его бессимптомного носительства; капсульное ПЦР-типирование выделенных изолятов *S. pneumoniae* с акцентом на обнаружение 3-го серотипа, в наибольшей степени ассоциированного с развитием пневмококковой пневмонии.

ВЫВОДЫ

1. Внебольничная пневмония у детей протекает в структуре острой респираторной инфекции и характеризуется тенденцией к неосложненному течению (88,5%). Клиническая картина заболевания у детей характеризуется полиморфизмом, отсутствием патогномичных симптомов и неспецифичностью при различной этиологии заболевания. У детей раннего возраста с пневмонией преобладали системные проявления – симптомы интоксикации, диспепсия, экзантема, гепато- и спленомегалия; у детей старшего возраста отмечалось более частое развитие тонзиллита, болей в животе, грудной клетке и менингеальных симптомов. Тяжелая степень тяжести ВП преобладала у детей младше 4 лет, не зависела от этиологии и на 86,7% была обусловлена дыхательной недостаточностью, основной причиной которой являлся бронхообструктивный синдром (84,6%).

2. Клинический анализ крови не позволяет надежно дифференцировать вирусные и бактериальные ВП, а также прогнозировать степень тяжести заболевания. Установлены значимые особенности динамики тромбоцитарных показателей у детей с пневмонией в зависимости от этиологии: меньший прирост количества тромбоцитов при атипичных и более быстрое снижение их среднего объема при типичных бактериальных ВП.

3. Разработан способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей, в котором используется комплексный анализ доступных клинических и гематологических признаков, в том числе впервые учитывается показатель ширины распределения тромбоцитов.

4. Этиологическое значение *S. pneumoniae* в носоглотке зависит от его серотипа и плотности бактериальной колонизации, определенной пороговым методом в ПЦР-РВ. Установлен низкий охват вакциной ПКВ13 выделенных серотипов пневмококка (39,6%). Выявлено лидирующее значение серотипов «3», 19F и серогруппы 11AD в генезе пневмококковых ВП, а также при бессимптомном носительстве патогена.

5. Применение ПЦР-РВ для детекции в носоглотке респираторных патогенов в сочетании с анализом доступных клиничко-лабораторных данных позволяет верифицировать этиологию пневмонии в 76,9% случаев. Основными возбудителями ВП у детей младше 5 лет являются респираторные вирусы (44,6%), 5–10 лет – типичные бактериальные патогены (46,2%), старше 10 лет – типичные и атипичные бактерии (73,7%), в том числе *M. pneumoniae* – 15,8%. Распространенность пневмококковой ВП не различается у детей разного возраста и составляет 12,3%. RSV является основным возбудителем вирусных ВП у детей (50%) независимо от возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на внебольничную пневмонию рекомендуется применение предложенного способа ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии. При прогнозировании типичной бактериальной пневмонии рекомендуется назначение эмпирической антибактериальной терапии, вирусной пневмонии – рассмотреть возможность выжидательной терапевтической тактики без назначения антибиотика до получения

результатов расширенного лабораторного обследования.

2. У детей с внебольничной пневмонией рекомендуется исследование мазков из носоглотки методом ПЦР-РВ на панель респираторных патогенов, в том числе *S. pneumoniae*, определение плотности колонизации носоглотки *S. pneumoniae* в значениях пороговых циклов Ct, а также проведение капсульного ПЦР-типирования выделенных изолятов *S. pneumoniae* для определения их этиопатогенетического значения.

3. Низкий охват ПКВ13 циркулирующих серотипов *S. pneumoniae* и феномен замещения вакцинных штаммов невакцинными обуславливают необходимость коррекции состава антипневмококковых вакцин с учетом региональных особенностей серотипового разнообразия патогена.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бабаченко, И.В.** Респираторные вирусные инфекции в поражении нижних дыхательных путей (обзор литературы) / И.В. Бабаченко, Е.А. Козырев, Е.В. Шарипова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 5–13.

2. **Козырев, Е.А.** Тромбоцитарные показатели при внебольничной пневмонии у детей с респираторными инфекциями / Е.А. Козырев, И.В. Бабаченко, А.В. Орлов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 60–68.

3. **Козырев, Е.А.** Современные аспекты изучения респираторной микробиоты и ее роль в развитии инфекций нижних дыхательных путей (обзор литературы) / Е.А. Козырев, И.В. Бабаченко, С.В. Сидоренко // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 99–106.

4. **Козырев, Е.А.** Дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей с использованием логистической регрессионной модели / Е.А. Козырев, С.Г. Григорьев, И.В. Бабаченко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, №1. – С. 25–35.

5. **Орлова, Е.Д.** Клинико-лабораторные особенности вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей / Е.Д. Орлова, И.В. Бабаченко, Н.С. Тян, Е.А. Козырев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, №2. – С. 84-92

6. Патент № 2790239 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01), А61В 5/00 (2006.01). Способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей : № 2022127708 : заявл. 24.10.2022 : опубл. 19.02.2023 / Козырев Е.А., Бабаченко И.В., Орлов А.В. [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». – 11 с.

7. **Козырев, Е.А.** Клинико-лабораторные особенности внебольничной пневмонии у детей с острыми респираторными инфекциями / Е.А. Козырев, Е.Д. Орлова, Н.С. Тян [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2021. – Т. 13, №4(1). – С. 56.

8. **Тян, Н.С.** Особенности поражений нижних дыхательных путей при респираторных инфекциях у детей / Н.С. Тян, Е.Д. Орлова, Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко, Е.А. Козырев, А.А. Кузьмина // Журнал Инфектологии. – 2021. – Т. 13, №4(1). – С. 99–100.

9. **Козырев, Е.А.** Клинико-лабораторные особенности внебольничной пневмонии у детей в зависимости от ее предполагаемой этиологии / Е.А. Козырев,

И.В. Бабаченко, А.В. Орлов [и др.] // Сборник материалов XV Всероссийской научно-практической конференции «ВОРОНЦОВСКИЕ ЧТЕНИЯ. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2022»; под ред. д-ра мед. наук, проф. Е.М. Булатовой, д-ра мед. наук И.А. Кельмансон. – СПб. : ИТЦ «Символ», 2022. – С. 61–62.

10. **Козырев, Е.А.** Особенности клинической диагностики и лечения внебольничной пневмонии бактериальной этиологии у детей / **Е.А. Козырев**, И.В. Бабаченко, А.В. Орлов [и др.] // Материалы Всероссийской ежегодной научно-практической конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций». – СПб., 2022. – С. 242–243.

11. Орлова Е.Д. Особенности гематологических показателей у детей с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей / Е.Д. Орлова, И.В. Бабаченко, **Е.А. Козырев** [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2022. – Т. 14, №4(1). – С. 79–80.

12. Шарипова, Е.В. Варианты течения инфекции нижних дыхательных путей / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко, Е.Д. Орлова, Н.С. Тянь, **Е.А. Козырев** // Журнал Инфектологии. – 2022. – Т. 14, №4(2). – С. 91.

13. **Козырев, Е.А.** Серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей с внебольничной пневмонией / **Е.А. Козырев**, Е.В. Никитина, Э.А. Мартенс [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2023. – Т. 15, №1(1). – С. 73.

14. Шарипова, Е.В. Клинические особенности респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей / Е.В. Шарипова, Е.Д. Орлова, Н.С. Тянь, И.В. Бабаченко, **Е.А. Козырев** // Журнал Инфектологии. – 2023. – Т. 15, №1(1). – С. 194.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

T – температура тела

БОС – бронхообструктивный синдром

ВП – внебольничная пневмония

ДН – дыхательная недостаточность

НК – нуклеиновые кислоты

ОГК – органы грудной клетки

ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина

ПЦР–РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени

AdV – аденовирус

CRP – С-реактивный белок

St – пороговый цикл, определенный в ПЦР–РВ

hBoV – бокавирус

hMPV – метапневмовирус

hPIV – вирус парагриппа

IQR – межквартильный размах

Me – медиана

NPV – отрицательное прогностическое значение

NT – нетипируемые серотипы *S. pneumoniae*

OR – отношение шансов

PPV – положительное прогностическое значение

RSV – респираторно-синцитиальный вирус

RV – риновирус

Se – чувствительность

Sp – специфичность