

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ
БОЛЕЗНЕЙ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

На правах рукописи

КОЗЫРЕВ

Евгений Александрович

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Бабаченко Ирина Владимировна,

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии у детей	13
1.2 Лабораторные особенности внебольничной пневмонии у детей	20
1.3 Этиология внебольничной пневмонии у детей	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Дизайн исследования.....	37
2.2 Методы неспецифической диагностики	39
2.2.1 Клинико-anamnestический метод	39
2.2.2 Общеклинические лабораторные исследования.....	41
2.2.3 Рентгенологический метод.....	43
2.3 Методы специфической диагностики	43
2.3.1 Бактериологический метод.....	43
2.3.2 Молекулярно-генетический метод.....	44
2.3.3 Серологический метод.....	46
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	46
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ	48
3.1 Общая характеристика участников исследования	48
3.2 Характеристика анамнестических и антропометрических данных детей.....	50
3.3 Особенности семиотики у детей с пневмонией.....	52
3.4 Особенности физикального обследования детей с пневмонией.....	56
3.5 Лабораторная характеристика пневмонии у детей в зависимости от возраста.....	63
3.6 Лабораторная характеристика пневмонии в зависимости от степени тяжести	66
3.7 Лабораторная характеристика пневмонии в зависимости от этиологической группы.....	68
ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОЙ И ТИПИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ	75
ГЛАВА 5. СЕРОТИПОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗОЛЯТОВ <i>S. PNEUMONIAE</i> ПРИ ПНЕВМОНИИ	79
5.1 Общая характеристика колонизации носоглотки <i>S. pneumoniae</i> у детей с пневмонией.....	79
5.2 Количественная характеристика изолятов <i>S. pneumoniae</i> в носоглотке.....	80

5.3 Оценка этиопатогенетического значения изолятов <i>S. pneumoniae</i> с учетом плотности колонизации, определенной пороговым методом в ПЦР-РВ	82
5.4 Серотиповое разнообразие <i>S. pneumoniae</i> в носоглотке у детей с пневмонией.....	88
ГЛАВА 6. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ.....	92
6.1 Характеристика бактериального пейзажа носоглотки у детей с пневмонией.....	92
6.2 Характеристика респираторных вирусов в носоглотке у детей с пневмонией.....	93
6.2.1 Особенности распределения респираторных вирусов в зависимости от этиологической группы пневмонии.....	93
6.2.2 Возрастные особенности распределения респираторных вирусов у детей с пневмонией ..	96
6.2.3 Оценка этиопатогенетического значения респираторных вирусов при вирусной пневмонии	97
6.2.4 Оценка этиопатогенетического значения респираторных вирусов при типичной бактериальной пневмонии	101
6.3 Микробиологическая характеристика атипичной бактериальной пневмонии	103
6.4 Результаты культурального и молекулярно-генетического исследования крови у детей с пневмонией	106
6.5 Этиологическая структура внебольничной пневмонии у детей	107
ОБСУЖДЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ.....	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Внебольничная пневмония (ВП) является ведущей инфекционной причиной заболеваемости и смертности у детей. До пандемии новой коронавирусной инфекции в мире регистрировалось около 150 миллионов случаев ВП у детей в возрасте до 5 лет, из них 20 миллионов нуждались в госпитализации, у 1 миллиона ВП привела к летальному исходу [104]. Заболеваемость ВП в Европе оценивалась как 33 на 10 тысяч детей младше 5 лет и 14,5 на 10 тысяч детей до 16 лет [88]. В Российской Федерации в 2019 году заболеваемость ВП составила 518,9 на 100 тысяч населения при среднемноголетней (2014–2018 годы) – 401,7, в том числе у детей – 977,5 на 100 тысяч. Благодаря развитой системе здравоохранения и широкому спектру профилактических мероприятий, у детей в нашей стране отмечаются невысокие показатели смертности от ВП (0,28 на 100 тысяч) по сравнению с общей популяцией (3,73 на 100 тысяч) [23]. На протяжении последнего десятилетия показатели заболеваемости и смертности при ВП не имели тенденцию к снижению [25]. Оказание медицинской помощи больным ВП наносит весомый ущерб экономике страны (до 10 млрд долларов в США, до 15 млрд рублей в России), отмечается рост затрат на стационарное лечение пациентов с ВП [11].

Клинические проявления внебольничной пневмонии полиморфны и зависят от множества факторов: этиологии заболевания, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний, вакцинального статуса, патоморфологических изменений в легких и др. Возрастная семиотика ВП у детей в современных условиях изучена недостаточно, а результаты имеющихся исследований крайне разнородны [8, 33, 99]. Клинико-anamнестические данные и результаты физикального обследования обладают недостаточной эффективностью как при выявлении пневмонии, обуславливая высокую частоту ее гипо- и гипердиагностики, так и в прогнозировании ее этиологии [13, 35, 99, 113].

Общеклиническое лабораторное обследование, включающее показатели гемограммы и С-реактивный белок сыворотки (CRP), а также рентгенография органов грудной клетки (ОГК) также не позволяют надежно дифференцировать природу инфекционного процесса [48, 56].

Необходимым условием успешной терапии ВП как инфекционного заболевания является знание ее этиологии, однако возбудитель ВП остается не выявленным в 40–60% случаев [87, 135]. Этиологической верификации ВП препятствует сложность неинвазивного получения отделяемого нижних дыхательных путей (особенно у детей раннего возраста), что обуславливает разработку подходов к анализу назофарингеальной микробиоты как возможной детерминанты этиологии легочной инфекции [22, 46, 110]. Высокая частота выявления в мазках из носоглотки полимикробных ассоциаций и возможность большинства возбудителей ВП бессимптомно колонизировать верхние отделы дыхательных путей затрудняют идентификацию истинного этиопатогена. Установлено, что количественная характеристика колонизирующих носоглотку микроорганизмов, определенная с помощью современных молекулярно-генетических методов, может отражать их этиопатогенетическое значение при ВП [91]. Для дифференциации бессимптомного носительства вирусных и бактериальных патогенов в носоглотке от их этиологической роли в генезе ВП у детей были предложены различные пороговые значения абсолютного количества ДНК/РНК и пороговых циклов (Ct), полученных при проведении полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР–РВ). Однако гетерогенность результатов подобных исследований затрудняют создание единого подхода к оценке плотности микробной колонизации носоглотки для решения задач дифференциальной диагностики [43, 85, 111].

На современном этапе отсутствует консенсус относительно этиологической структуры ВП у детей разного возраста. Проведенные в последнее десятилетие крупномасштабные многоцентровые 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 вследствие массовой вакцинации против *H. influenzae* типа b, *S. pneumoniae* и совершенствования молекулярно-генетических методов вирусной детекции [49]. Рутинная антибактериальная терапия при ВП приводит к росту антибиотикорезистентности циркулирующих патогенов и, вероятно, является излишней в случаях пневмонии вирусной этиологии [48, 119]. Таким образом, совершенствование диагностической и терапевтической тактики при ВП различной этиологии у детей является актуальной проблемой здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

На современном этапе остаются противоречивыми представления об этиологической структуре ВП у детей. Большинство зарубежных работ отмечают преимущественно вирусную природу ВП у детей до 2–5 лет, в дальнейшем в этиологической структуре ВП постепенно возрастает удельный вес бактериальных патогенов [43, 87, 135]. В российских публикациях ключевая роль в этиологии ВП отводится бактериям, а вирусы рассматриваются преимущественно как триггеры бактериальной инфекции [28, 35, 38]. С позиции доказательной медицины семиотика ВП у детей, в том числе ее возрастные и этиологические особенности, изучены фрагментарно и представлены единичными систематическими обзорами, что не позволяет с достаточной надежностью выделить предикторы этиологии и тяжести ВП [74, 99, 113]. Отсутствует консенсус относительно диагностической ценности клинического анализа крови в выявлении ВП и определении степени ее тяжести. Не разработаны единые пороговые значения концентрации биомаркеров воспаления, в том числе показателей гемограммы и С-реактивного белка, позволяющие надежно дифференцировать бактериальные и вирусные пневмонии [2, 48, 71]. Несмотря на разнообразие доступных в клинической практике методов микробиологической диагностики, отсутствуют единые стандарты этиологической верификации ВП у детей [49, 67, 85]. Не систематизированы подходы к оценке

этиопатогенетического значения микроорганизмов при их обнаружении в отделяемом верхних дыхательных путей (ВДП) [28, 35, 49]. Отсутствуют сведения о динамике концентрации респираторных патогенов в ВДП в ходе инфекционного процесса при ВП у детей [85, 111]. Все вышеизложенное затрудняет этиологическую диагностику ВП с возможностью персонафицированной этиотропной терапии, что послужило основой для планирования и определения цели и задач научного 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 ВП, 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»).

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 статическая обработка и обобщение полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, проведен патентный поиск и подготовлена заявка на изобретение.

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 учебно-педагогический процесс на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ СПбГПМУ МЗ РФ.

Структура и объем 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.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Получен патент на изобретение № 2790239 от 15.02.2023 «Способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии у детей

Пневмония – острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, характеризующееся очаговым поражением респираторного отдела легких с наличием внутриальвеолярной экссудации и инфильтративных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки. Пневмония различается по этиологии, патогенезу, патоморфологии, клинической картине и характеру поражения легочной ткани по данным визуализационных методов исследования [8, 29, 75]. Клинически значимой является классификация пневмонии по условиям возникновения на внебольничную и внутрибольничную (нозокомиальную). Критерии такого деления несколько отличаются в литературных источниках, однако в большинстве отечественных и зарубежных публикаций внебольничной называют пневмонию, развившуюся вне стационара или в первые 48–72 часов с момента госпитализации [28, 107].

Внебольничная пневмония является одной из актуальных проблем здравоохранения. До пандемии новой коронавирусной инфекции в мире регистрировали около 150 миллионов случаев пневмонии у детей в возрасте до 5 лет, из них на долю тяжелых ВП приходилось 7–13% случаев. В педиатрической популяции пневмонии обуславливают более 20 миллионов госпитализаций каждый год [109]. Показатели заболеваемости и смертности при ВП различаются в странах с высоким и низким уровнем дохода. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2019 год, во всем мире от ВП умерло 740180 детей в возрасте до пяти лет, большинство неблагоприятных исходов ВП наблюдались в странах Южной Азии и Африки [29]. В допандемический период в США на ВП приходилось около 2 миллионов амбулаторных обращений, а частота госпитализации составила 15,7–22,5 на 100 тысяч детей [77]. Заболеваемость ВП в Европе оценивалась в 14,5 на 10 тысяч детей и 33 на 10 тысяч детей младше 5 лет [88]. В России в 2019 году по данным Роспотребнадзора заболеваемость ВП

составила 518,9 на 100 тысяч населения, заболеваемость детей – 977,5 на 100 тысяч. Смертность от ВП в общей популяции оценивается в 3,73 на 100 тысяч, у детей – 0,28 на 100 тысяч [23].

До настоящего времени заболеваемость и летальность при ВП не имели тенденции к снижению, что обуславливает ряд факторов: широкая распространенность респираторных патогенов и их высокая изменчивость, рост числа отказов от вакцинации против управляемых инфекций (грипп, пневмококковая инфекция, инфекция, ассоциированная с *H. influenzae type b*, коклюш, корь); повышение удельного веса детей групп риска по развитию инфекций нижних дыхательных путей (недоношенность, наличие бронхолегочной дисплазии, врожденных пороков развития, иммунодефицита, муковисцидоза, органической патологии центральной нервной системы и др.) [9, 37]. Появление новых респираторных патогенов оказывает значимое влияние на эпидемиологические показатели ВП. Так, распространение нового коронавируса SARS-CoV-2 способствовало резкому росту заболеваемости ВП, которая в 2020 году составила 1856,18 на 100 тысяч населения [23, 24].

Клинические проявления ВП полиморфны и зависят от этиопатогена, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний и других факторов. Типичным является острое начало заболевания. В клинической картине преобладают синдромы лихорадки, интоксикации, катаральный, дыхательной недостаточности. Часто наблюдаются другие симптомы и синдромы, характерные для острых инфекционных заболеваний: диспепсия, экзантема, энантема, лимфопролиферативный, гепатомегалия, спленомегалия и др. При физикальном обследовании важное значение имеет синдром локальных изменений, который отражает основной патоморфологический признак пневмонии – очаг уплотнения легочной ткани внутриальвеолярным экссудатом [4, 38].

Лихорадка традиционно рассматривается как один из основных симптомов пневмонии [4, 28, 38]. Согласно различным литературным источникам, диагностическая ценность синдрома лихорадки при ВП является неоднозначной. Предложенные ВОЗ в 1991 году клинические критерии ВП включают: кашель или

затрудненное дыхание; возраст-зависимое тахипноэ (частота дыхательных движений (ЧДД) > 60 в минуту у детей до 2 месяцев, > 50 в минуту у детей в возрасте 2–11 месяцев, > 40 в минуту у детей старше 12 месяцев) или втяжение грудной клетки. Лихорадка не входила в критерии диагностики ВП. Отмечается, что у детей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или белково-энергетической недостаточностью пневмония может протекать без лихорадки. Исследования клинических симптомов при рентгенологически подтвержденной ВП в развитых и развивающихся странах не обнаружили диагностическую ценность лихорадки в выявлении пневмонии и определении ее этиологии [104, 128]. О. Е. Семерник и соавт. (2019) установили, что фебрильная лихорадка отмечалась всего у 64% детей, а степень повышения температуры тела (Т) зависела от возрастной группы: у детей до 7 лет наиболее часто регистрировали лихорадку с $T \geq 38^{\circ}\text{C}$ (71%), у пациентов старше 8 лет – с $T < 38^{\circ}\text{C}$ (63%) [33]. По данным Н. Н. Ильиной и соавт. (2018), при ВП фебрильная лихорадка в течение более 3 дней отмечалась у 78,7% детей младше 3 лет и лишь у 21,3% детей школьного возраста [13]. Крупный метаанализ 23 проспективных когортных исследований с участием 13833 детей с ВП (2017) не установил значимой взаимосвязи повышения Т с выявлением инфильтративных изменений на рентгенограмме ОГК – лихорадка с $T \geq 37,5^{\circ}\text{C}$ отмечалась при ВП лишь в 1,7 раза чаще по сравнению с когортой здоровых детей (диапазон отношения правдоподобия для положительного результата теста LR^+ составил 1,7–1,8) [113]. При этом В. К. Таточенко (2021) отмечает, что кашель и фебрильная лихорадка являются наиболее постоянными симптомами ВП, а продолжительность фебрильной лихорадки более трех дней позволяет дифференцировать пневмонию от других нозологических форм респираторной инфекции [35]. Считается, что типичные бактериальные ВП преимущественно ассоциированы с фебрильной лихорадкой, вирусные и атипичные бактериальные ВП могут протекать без повышения Т или сопровождаться легким субфебрилитетом [135].

Пневмонию, как и большинство инфекционных заболеваний, практически всегда сопровождает синдром интоксикации. В. К. Таточенко (2021) считает

термин «интоксикация» нечетким, поскольку он используется с одинаковой частотой для описания различных по этиологии инфекционных заболеваний. Подчеркивается необходимость четкого разделения различных симптомов в структуре интоксикационного синдрома, таких как снижение аппетита, общей активности, рвота, раздражительность, отказ от еды и питья, сонливость, безутешность плача, отсутствие глазного контакта. Частота указанных симптомов значительно ниже при вирусных инфекциях (за исключением снижения аппетита), а их недоучёт – важная причина гиподиагностики ВП и бактериемии [35]. В исследовании Н. Н. Ильиной и соавт. (2018), напротив, явления интоксикации со снижением аппетита, общей вялостью, нарушением сна были выявлены лишь у 38 % детей с ВП [13]. В метаанализе с участием 4984 детей с ВП (2015) показана низкая диагностическая ценность в диагностике ВП таких симптомов, как снижение аппетита, отказ от еды и нарушение сна: чувствительность (Se) 64%, специфичность (Sp) 52%, LR^+ 1,34, LR^- 0,69 [99].

Кашель часто рассматривается как облигатный симптом ВП. Встречаются описания взаимосвязи фенотипов кашля с морфологической формой и длительностью течения ВП. Так, при очаговых ВП у детей дошкольного и школьного возраста наблюдается непродуктивный, болезненный за грудиной кашель в начале болезни, который затем сменяется продуктивным с отхождением слизисто-гнойной мокроты. У детей раннего возраста при очаговых ВП характерен сухой кашель в дебюте, который далее усиливается, оставаясь малопродуктивным. Для долевой («крупозной») ВП в первые часы заболевания является типичным короткий болезненный непродуктивный кашель с небольшим количеством стекловидной мокроты; затем кашель усиливается, становится продуктивным безболезненным, часто с отхождением «ржавой» мокроты [13, 35, 38]. По данным О. Е. Семерник и соавт. (2019), 90% ВП у детей протекали с малопродуктивным кашлем [33]. В метаанализе, проведенном Rambaud-Althaus C. et al. (2015), кашель обладал наилучшей способностью исключить течение ВП при его отсутствии (LR^- 0,3, 95%ДИ 0,09–0,96) [99]. В исследовании Shah S. N. et al. (2017) кашель наблюдался в 80% случаев ВП у детей, однако наличие кашля не

ассоциировалось с выявлением инфильтративных изменений на рентгенограмме ОГК. Отсутствие кашля при ВП было единственным признаком с диагностически значимым $LR^- = 0,47$ (95%ДИ 0,24–0,7) [113]. У детей раннего возраста ВП может протекать со слабым редким кашлем и преобладанием в клинической картине явлений интоксикации и дыхательной недостаточности [135].

Дыхательная недостаточность (ДН) закономерно развивается в структуре многих пневмоний и включает ряд симптомов [38]. По данным Rambaud-Althaus C. et al. (2015), наибольшей диагностической ценностью в выявлении ВП у детей любого возраста обладали тахипноэ с ЧДД > 50 ($LR^+ 1,90$), кряхтение ($LR^+ 1,78$), втяжение нижней части грудной клетки ($LR^+ 1,76$) и раздувание крыльев носа ($LR^+ 1,75$), однако ни один из признаков не достигал принятого уровня значимости $p < 0,01$. Возраст-зависимое тахипноэ и втяжение нижней части грудной клетки, рекомендованные ВОЗ как критерии ВП, в крупных исследованиях показали низкую диагностическую ценность [99]. В метаанализе, проведенном Shah S.N. et al. (2017), не выявлено значимой связи между наличием тахипноэ и обнаружением инфильтративных изменений на рентгенограмме ОГК ($p > 0,05$, $LR^+ 1,5$, $LR^- 0,73$). Наиболее ассоциированными с наличием ВП признаками были умеренная гипоксемия в виде снижения показателя насыщения крови кислородом – сатурации SpO_2 – менее 96% ($LR^+ 2,8$) и явления диспноэ – кряхтение ($LR^+ 2,7$), раздувание крыльев носа ($LR^+ 2,2$), втяжение уступчивых мест грудной клетки ($LR^+ 1,9$). При этом нормальная ($SpO_2 > 96\%$) и резко сниженная ($SpO_2 \leq 92\%$) сатурация уменьшала вероятность ВП ($LR^- = 0,47$ и $0,84$, соответственно). Затрудненное дыхание, отмечаемое родителями, не помогало в диагностике ВП ($LR^+ 1,2$, $LR^- 0,92$) [113]. Согласно В. К. Таточенко (2021) признаки ДН (гипоксия, кряхтящее дыхание, втяжение подреберий на вдохе) специфичны для тяжелых ВП, но отсутствуют при большинстве нетяжелых ВП. Автор отмечает, что симптомы ДН требуют осторожной интерпретации при наличии бронхообструктивного синдрома (БОС), который позволяет надежно исключить типичную ВП [35]. На развитие явлений ДН при ВП также оказывает влияние возрастной фактор. О. Е. Семерник и соавт. (2019) показали, что одышка

и цианоз наблюдались у 22% детей с ВП, в основном у детей до 3 лет (ДН I – 45,8%, ДН II – 20,8%); у пациентов школьного возраста ДН отсутствовала [33]. По данным Н. Н. Ильиной и соавт. (2018), 25% госпитализированных с ВП детей имели ДН II–III, из них более 75% пришлось на пациентов младше 3 лет [13].

Синдром локальных изменений наблюдается у 50–70% детей с ВП и отражает наличие очага уплотнения легочной ткани. В. К. Таточенко (2021) отмечает, что классические физикальные симптомы пневмонии высокоспецифичны, но малочувствительны, что обуславливает гиподиагностику заболевания. Так, при долевого ВП притупление перкуторного тона встречается лишь в 75% случаев, локальное ослабленное или бронхиальное дыхание – в 53%, мелкопузырчатые хрипы – в 39%. В 30% всех ВП характерные физикальные изменения отсутствуют, что обусловило появление термина «немые» пневмонии [35]. В метаанализе, проведенном Rambaud-Althaus C. et al. (2015), показана низкая диагностическая способность различных аускультативных изменений выявлять ВП: локальное ослабление дыхания (LR^+ 1,02, LR^- 0,93), наличие любых хрипов (LR^+ 1,13, LR^- 0,9), наличие локального очага крепитации (LR^+ 1,26, LR^- 0,81), сухих гудящих и жужжащих хрипов (LR^+ 1,21, LR^- 0,57), свистящих хрипов (LR^+ 1,05, LR^- 0,86). Авторы подчеркивают, что данные физикального обследования являются субъективными и подвержены высокому риску ошибок [99]. Shah S. N. et al. (2017) убедительно показали, что аускультативные изменения в легких (хрипы, крепитация, локальное ослабление дыхания) не ассоциировались с инфильтрацией на рентгенограмме ОГК [113].

У многих детей пневмония сопровождается катаральными изменениями со стороны ВДП, которые чаще встречаются при вирусных и вирусно-бактериальных ВП [5, 38]. Согласно Bhuiyan M. U. et al. (2019) ринорея достоверно преобладает в случаях предполагаемой вирусной по сравнению с бактериальной этиологией ВП [46]. При этом В. К. Таточенко (2021) отмечает, что клиническая картина собственно пневмонии не зависит от наличия респираторной вирусной инфекции [35]. По данным ряда авторов при вирусной и бактериальной ВП отмечается схожая клиническая картина, а наличие

катаральных изменений со стороны ВДП не позволяет дифференцировать этиологию заболевания [74, 135].

По данным систематического обзора, проведенного Shah S. N. et al. (2017), боль в грудной клетке является высокоспецифичным, но малочувствительным симптомом ВП у подростков (Se 8–14%, Sp 94–97%) [113]. Торакалгии с возможной иррадиацией в спину, плечо, подреберья характерны для долевой пневмонии у детей старшего возраста; в этом случае отмечается вынужденное положение на «больном» боку с подтянутыми к груди ногами [38].

Клинический спектр ВП у детей изменяется в широком диапазоне от нетяжелого до угрожающего жизни состояния. В настоящее время чаще наблюдается неосложненная ВП с гладким течением [8]. Осложнения ВП можно разделить на локальные или легочные (парапневмонический выпот, эмпиема плевры, деструкция легочной ткани, острый респираторный дистресс, бронхоальвеолярная фистула) и системные (бактериемия, системный воспалительный синдром или сепсис, гемолитико-уремический синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания) [28, 55]. По данным аудита Британского торакального общества (BTS) за 2016–2017 годы, у детей осложненное течение ВП отмечается в 3%, из них 51–57% случаев приходится на детей младше 5 лет [80]. Факторы риска осложненного течения ВП у ранее здоровых детей включают: возраст до 2 лет, продолжительный период лихорадки на догоспитальном этапе, асимметричная боль в грудной клетке, высокий уровень острофазовых белков, низкое содержание лейкоцитов в периферической крови, железодефицитное состояние, анемия, предшествующий прием парацетамола и (или) ибупрофена [55]. Бактериемия является наиболее частым системным осложнением ВП у детей (1,1–7,1%) и преимущественно обусловлена тремя патогенами – *S. pneumoniae* (50%), *S. aureus* (13%), *S. pyogenes* (9%) [54, 92].

Отсутствует единый подход к оценке тяжести ВП у детей. В рекомендациях BTS и Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) предложены критерии тяжелой ВП, однако количество (BTS – 12, IDSA – 4 больших и 11 малых критериев) и отсутствие балльной оценки затрудняют их использование в

клинической практике [56]. Florin T. A. et al. (2018) показали, что более половины детей, которые по критериям IDSA имели тяжелую ВП, не требовали госпитализации и лечились амбулаторно [65]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям (2022) тяжелая ВП диагностируется при наличии одного из симптомов: центральный цианоз, $SpO_2 < 90\%$, ДН II–III, отказ от грудного молока или питья, нарушение микроциркуляции, изменение сознания, судороги, наличие осложнений.

Таким образом, отсутствуют патогномоничные симптомы ВП у детей. Клиническая картина не позволяет надежно дифференцировать этиологию инфекционного процесса и прогнозировать тяжесть заболевания [35, 87, 135].

1.2 Лабораторные особенности внебольничной пневмонии у детей

Важное значение в диагностике пневмонии, оценке степени ее тяжести и прогнозировании этиологии заболевания отводится лабораторным методам исследования. Лабораторные биомаркеры при ВП наиболее полно изучены во взрослой популяции. Так, при оценке тяжести ВП по шкале PSI/PORT учитываются гематокрит, концентрации мочевины, ионов натрия и глюкозы; по шкале CURB-65 – концентрация мочевины; внедрено в практику использование прокальцитонина (PCT) как маркера типичной бактериальной инфекции [140]. В педиатрической практике значение биомаркеров этиологии инфекционного процесса при ВП изучено в меньшей степени, а имеющиеся данные часто противоречивы [97].

В качестве биомаркеров воспаления при ВП могут выступать различные лабораторные показатели. Исторически одними из первых были изучены показатели клинического анализа крови: содержание лейкоцитов, абсолютные и относительные значения различных популяций лейкоцитов, токсическая зернистость нейтрофилов и скорость оседания эритроцитов [97]. Традиционно лейкоцитоз, нейтрофилез с выраженным сдвигом влево ассоциировались с течением типичной бактериальной инфекции, в том числе пневмонии, у детей

[38]. В. К. Таточенко (2021) отмечает ограниченное значение гемограммы при ВП: нейтрофильный лейкоцитоз $> 15 \cdot 10^9/\text{л}$ позволяет отличить пневмонию от других форм респираторной вирусной инфекции, однако не способен дифференцировать типичные и атипичные ВП [35]. По данным Mohamed M. et al. (2020), лейкоцитоз более $10,5 \cdot 10^9/\text{л}$ позволяет заподозрить ВП у детей с Se 83,3%, Sp 76,6% [100]. В отечественных клинических рекомендациях (2022) рекомендуется проводить клинический анализ крови при подозрении на ВП; для типичной бактериальной ВП характерны нейтрофильный лейкоцитоз $> 15 \cdot 10^9/\text{л}$ и палочкоядерный сдвиг влево [28].

Ряд зарубежных исследований убедительно показал, что изменения гранулоцитарного ростка гемопоэза не ассоциированы с наличием, этиологией и тяжестью ВП у детей [56]. Проведенный Gunaratnam L. C. et al. (2021) метаанализ не выявил диагностическую ценность абсолютного количества лейкоцитов, сегменто- и палочкоядерных нейтрофилов в выявлении бактериальной ВП у детей [73]. IDSA рекомендует выполнение общего анализа крови лишь при тяжелой ВП для выявления серьезных осложнений, в том числе гемолитико-уремического синдрома [48]. Руководства Американской академии педиатрии отмечают ограниченную ценность гемограммы в диагностике пневмонии, ее этиологии и тяжести; рассматривается целесообразность отказа от рутинного выполнения данного анализа [71]. Крупные систематические обзоры установили, что лейкоцитарные показатели не коррелируют с этиологией и тяжестью ВП у детей [62, 64].

До настоящего времени рядом авторов рекомендуются использование гематологических индексов, представляющих собой отношение содержания различных показателей гемограммы. Основная идея применения данных индексов – интегральная оценка изменения популяций различных клеток крови. Наиболее известными являются лейкоцитарные индексы интоксикации Я. Я. Кальф-Кальфа (LI_{K-K}), В. К. Островского (LI_o) и нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (N/L). Описаны положительные корреляции данных индексов с тяжестью состояния пациентов и риском осложненного течения инфекционного процесса, в

том числе при ВП [1]. Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение предлагается использовать для дифференциации ВП и респираторных инфекций ВДП у детей [137], вирусной и бактериальной ВП, а также прогнозирования ее осложнений [44]. Представляет интерес индекс иммунореактивности (IIR), предложенный профессором Д. О. Ивановым (2002), который отражает дисбаланс цитокинового профиля при системном воспалении [12]. Общими недостатками использования гематологических индексов являются отсутствие валидизированных подходов к их интерпретации, малый опыт использования в педиатрии и влияние возрастных особенностей гемограммы на значения индексов.

Накоплены сведения об важной роли тромбоцитарного звена гемостаза в воспалении. В ряде исследований оценивалась взаимосвязь между тромбоцитарными показателями (количество тромбоцитов – PLT, средний объем тромбоцитов – MPV, ширина распределения тромбоцитов по объему – PDW, коэффициент крупных тромбоцитов – P-LCR) и тяжестью воспаления, прогнозом, этиологией инфекционного заболевания. Наиболее полно изменение тромбоцитарных показателей было изучено при сепсисе, однако имеющиеся данные остаются противоречивыми. Так, повышенный MPV может являться как позитивным [41, 131], так и негативным реактантом острофазного ответа при инфекционном процессе [125]. Farghly S. et al. (2020) установили, что PDW при поступлении и прирост MPV в ходе лечения взрослых больных с ВП положительно коррелируют с индексами тяжести пневмонии (PSI, CURB-65), а также ассоциированы с большей летальностью [61]. Единичные публикации посвящены особенностям тромбоцитарных показателей у детей с респираторными инфекциями. По данным Karadag-Oncel E. et al. (2013), MPV может быть предиктором тяжести при ВП у детей (Se 91%, Sp 51%) [76].

Известны гематологические индексы с использованием тромбоцитарных показателей. Cho J. et al. (2020) обнаружили, что соотношение MPV/PLT положительно коррелирует с краткосрочной смертностью при ВП [52]. Golvala Z. M. et al. (2016) предложили использовать индексы MPV/PLT, PDW/PLT и

MPV*PDW/PLT у детей для оценки тяжести состояния и прогнозирования летального исхода при инфекционных заболеваниях, в том числе пневмонии [69].

Важным биомаркером при ВП у детей является С-реактивный белок (CRP), продукция которого индуцируется компонентами бактериальных клеток, оболочками вирусов и поврежденными собственными клетками. Имеющиеся в литературе данные по интерпретации уровня CRP при ВП противоречивы. По мнению В. К. Таточенко (2021), типичную бактериальную ВП отличает уровень CRP более 60 мг/л [35]. В метаанализе, проведенном Flood R. G. et al. (2008), концентрация CRP > 35–60 мг/л являлась надежным маркером бактериальной ВП у детей (отношение шансов – OR 2,58) [63]. По данным метаанализа, проведенного Gunaratnam L. S. et al. (2021), уровень CRP 53мг/л позволял дифференцировать бактериальную и вирусную ВП с чувствительностью 70% и специфичностью 64% [73]. Bhuiyan M. U. et al. (2019) предложили пороговое значение CRP ≥ 72 мг/л, наиболее оптимально дифференцирующее типичную бактериальную и вирусную ВП у детей: Se 75%, Sp 82%, положительное прогностическое значение (PPV) 0,38, отрицательное прогностическое значение (NPV) 0,96 [46]. Показана целесообразность комбинированной оценки клинико-лабораторных данных. Так, CRP ≥ 72 мг/л совместно с наличием лихорадки имели PPV 63%, а CRP ≥ 72 мг/л в сочетании с отсутствием ринореи имели PPV 87% в дифференциации бактериальных и вероятно вирусных ВП [46]. Описаны попытки создания лабораторных индексов с использованием CRP и гематологических показателей. Bekdas M. et al. (2014) установили, что совместная оценка индексов N/L и CRP/MPV позволяет диагностировать типичную бактериальную ВП в 90,3% и прогнозировать осложненное течение заболевания в 88,9% случаев [44].

Мнения разных авторов о связи концентрации CRP с тяжестью ВП различаются. Florin T. A. et al. (2018) показали невозможность прогнозировать тяжесть ВП у детей по уровню CRP [64]. Метаанализ, проведенный Fernandes C. D. et al. (2019), напротив, выявил корреляцию концентрации CRP с тяжестью и осложненным течением ВП у детей [62]. По данным Dudognon D. et al. (2021),

пороговое значение CRP > 30 мг/л имело Se 90% и Sp 25%, CRP > 300мг/л – Se 31% и Sp 90% в прогнозировании бактериемической пневмонии у детей [57].

Прокальцитонин – относительно новый биомаркер воспаления также не решил вопросы дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных ВП у детей. Stockmann C. et al. (2018) установили, что концентрация PCT < 0,25 нг/мл позволяет исключить течение бактериальной ВП с высокой чувствительностью (95%), но малой специфичностью (45%) [122]. По данным метаанализа, проведенного Gunaratnam L. C. et al. (2021), пороговое значение PCT $\geq$ 0,59 нг/мл позволяло дифференцировать бактериальные пневмонии от вирусных с Se 69% и Sp 64% [73]. Преимуществом оценки PCT является возможность прогнозировать тяжесть и осложненное течение ВП у детей, убедительно показанная рядом авторов [57, 62, 122].

Таким образом, показатели клинического анализа крови и доступные в клинической практике биохимические биомаркеры воспаления (CRP, PCT) не позволяют надежно дифференцировать этиологию пневмонии у детей, определять степень ее тяжести и прогнозировать исходы.

1.3 Этиология внебольничной пневмонии у детей

На современном этапе отсутствует консенсус относительно этиологии ВП у детей, что связано с изменчивостью, сезонностью и периодичностью циркуляции многих возбудителей. Неодинаковые условия проведения исследований (географическое положение, возрастной состав, временной фактор) и их методология (принципы отбора больных, критерии диагностики ВП, методы ее этиологической верификации) также затрудняют сопоставление данных различных публикаций и интегральную оценку этиологической структуры ВП у детей [87, 107]. Этиология ВП зависит от условий инфицирования, возраста ребенка, наличия коморбидной патологии, вакцинального статуса в отношении гемофильной, пневмококковой инфекций, коклюша, кори, гриппа. Именно этиологическая классификация ВП признана наиболее перспективной, однако ее

использование затруднено в клинической практике, поскольку этиология ВП остается неуточненной в 40–60% случаев [87]. Основной причиной, затрудняющей этиологическую верификацию пневмонии, является сложность неинвазивного получения отделяемого нижних дыхательных путей, особенно у детей дошкольного возраста, в связи с ограниченной способностью откашливать мокроту. Другими проблемами являются широкое использование антибактериальных средств на догоспитальном этапе, длительность этиологического обследования, частое выявление нескольких патогенов с необходимостью валидации их этиопатогенетического значения, недостаточные диагностические показатели имеющихся микробиологических методов исследования [28, 57, 97, 107].

По данным Н. П. Шабалова (2013), ведущими возбудителями ВП у детей являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae* тип b (Hib), причем в четверти случаев пневмококковая ВП протекает как сочетанная инфекция с Hib, *S. aureus*, колиформной и атипичной флорой. В зимнее время до 20% всех ВП вызывают атипичные бактерии – *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci* [38]. В отечественных клинических рекомендациях по ВП у детей (2022) отмечается сложность этиологической диагностики ВП. Постулируется ведущая роль бактериальной флоры в генезе ВП, а вирусы рассматриваются преимущественно как триггеры бактериальной инфекции. Предлагается не рассматривать вирусные поражения легких с наличием инфильтративных изменений на рентгенограмме как пневмонию [28, 98]. В. К. Таточенко (2021) отмечает, что типичные ВП у детей вызываются пневмококком (97% у детей < 5 лет, 50% у детей ≥ 5 лет) и Hib (12% осложненных пневмоний у детей < 5 лет); атипичные пневмонии обусловлены преимущественно *M. pneumoniae* (≥ 50% у подростков). Другие возбудители – стафило-, стрептококки, *C. pneumoniae* и *M. catarrhalis* – встречаются редко [35].

По данным Американской академии семейных врачей (2021), вирусы являются преобладающими возбудителями ВП у детей младше 2 лет. Лидирующими вирусными этиопатогенами у детей до 4 лет являются

респираторно-синцитиальный вирус (RSV), риновирусы (RV) и метапневмовирусы (hMPV); у пациентов старше 4 лет – hMPV, RV и вирусы гриппа А, В (IV А, В). На долю сочетанной вирусно-бактериальной инфекции приходится 30–50% случаев ВП у детей. Основными возбудителями бактериальной ВП у детей в возрасте до 2 лет являются *S. pneumoniae* и *C. trachomatis*; в возрасте 2–5 лет – *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae* (типа b и нетипируемые), *C. pneumoniae*; у детей старше 5 лет – *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. pneumoniae*. Постулируется необходимость эмпирической антибактериальной терапии всем детям с ВП [119].

Рекомендации IDSA (2011) отмечают, что у детей младше 2 лет до 80% ВП обусловлены вирусной инфекцией, в структуре которой доминирует RSV (до 40%); 2–33% детей имеют сочетанную вирусно-вирусную этиологию ВП. Типичные бактериальные патогены, в том числе пневмококк, обуславливают до 50% всех ВП у детей, чаще в старшем возрасте и при тяжелом течении заболевания. Атипичные бактерии были идентифицированы у 3–23% детей с ВП, *M. pneumoniae* чаще выделялась у детей старшего возраста, *C. pneumoniae* – у младенцев. Редкими этиопатогенами ВП в развитых странах являются *Legionella* spp., *M. tuberculosis* и грибы [48].

По данным Waseem M. et al. (2023), за развитие ВП у детей ответственен ограниченный спектр этиопатогенов. В возрасте 1–3 месяцев возбудителями бактериальной ВП являются *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* (типа В и нетипируемые); вирусной ВП – RSV, вирусы парагриппа (hPIV), IV, аденовирусы (AdV) и hMPV; подчеркивается существенная роль возбудителей коклюша, который обуславливает 6,2–20% случаев ВП. У детей младше 7 лет вирусы являются основными возбудителями ВП (65–90%), доминируют RSV, hPIV1–3, IV А с типичными сезонными пиками заболеваемости; бактериальные ВП чаще обусловлены пневмококком (до 44%) и Hib. В возрастной группе 7–12 лет снижается частота вирусных пневмоний, которые в основном обусловлены пандемическими вирусами гриппа; значимыми бактериальными этиопатогенами являются *M. pneumoniae* (14–35%) и *S. pneumoniae* (до 45% случаев ВП). У

пациентов старше 12 лет в этиологической структуре ВП лидирует *M. pneumoniae*; вирусные ВП обычно нетяжелые и часто остаются недиагностированными; в закрытых коллективах (студенты, новобранцы) описаны вспышки пневмонии, ассоциированной с *C. pneumoniae* [135].

Установлению этиологии ВП у детей посвящены 3 крупных международных многоцентровых исследования – BOSTID («Board of Science and Technology for International Development», 1983), GABRIEL («Global Approach to Biological Research, Infectious diseases and Epidemics in Low-income countries», 2017) и PERCH («The Pneumonia Etiology Research for Child Health», 2019).

Исследование BOSTID проводилось в странах Африки, Азии и Латинской Америки в 1983–1988 годах с целью установить этиологическую структуру респираторных инфекций с поражением нижних дыхательных путей у детей. Полученные выводы оказали значительное влияние на методологию последующих работ и принципы лабораторной диагностики ВП. Впервые было показано, что наибольшие показатели заболеваемости и смертности при инфекциях нижних дыхательных путей, в том числе ВП, наблюдаются у детей до 18 месяцев. В этиологической структуре инфекций нижних дыхательных путей установлена доминирующая роль вирусов, из которых преобладает RSV; основными бактериальными патогенами являлись *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (в том числе нетипируемые изоляты). Обоснована нецелесообразность культурального исследования мазков из носоглотки при ВП. Впервые было выдвинуто предположение о взаимосвязи количественной характеристики выделенных в носоглотке бактерий с их этиологической ролью при ВП [112].

Исследование GABRIEL было проведено в 8 развивающихся странах с целью изучения этиологии ВП у детей до 5 лет. В исследование вошли 888 детей с рентгенологически подтвержденной ВП и контрольная группа здоровых детей ($n = 870$). Материалом для исследования являлись: назофарингеальные мазки (ПЦР на НК 19 вирусов и 5 бактерий), кровь (CRP, PCT, посев, ПЦР на НК *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Hib*), моча (метаболиты антибиотиков), плевральный выпот при наличии плеврита (ПЦР на НК 19 вирусов и 5 бактерий).

S. pneumoniae, *M. pneumoniae*, hMPV, RV, RSV, hPIV1/3/ 4, IV A и IV B достоверно ассоциировались с течением ВП независимо от пола, возраста, времени года и сочетания с другими патогенами. Для оценки этиологической роли выделенных в носоглотке патогенов рассчитывались скорректированные отношения шансов (aOR) с учетом влияния различных факторов. Наибольшие aOR выявлены для IV A (55,2), hMPV (11), RSV (11,7), *M. pneumoniae* (9,2). В меньшей степени повышала шансы течения ВП детекция в носоглотке *S. pneumoniae* (aOR 2,6), Hib (aOR 1,1) и *C. pneumoniae* (aOR 2,1). Обнаружение в назофарингеальных мазках *S. aureus*, hCoV (NL63, 229E, OC43) и hBoV, напротив, снижало вероятность ВП.

Скорректированная популяционная атрибутивная фракция (aPAF) отражала долю случаев ВП, которая может быть обусловлена конкретным возбудителем. Для *S. pneumoniae* aPAF была наибольшей и относительно постоянной независимо от возраста – 42,2% (95%ДИ 35,5–48,2%). На долю RSV пришлось 18,2% случаев ВП (95%ДИ 17,4–19%), большинство которых наблюдалось у детей 2–11 месяцев. RV обуславливали 11,2% (95%ДИ 7,5–14,7%) случаев заболевания без значимых возрастных особенностей. Важными этиопатогенами также являлись hMPV (aPAF 7,8%, 95%ДИ 7,2–8,3%), IV A (aPAF 6,5%, 95%ДИ 6,4–6,7%) и hPIV3 (aPAF 5,5%, 95%ДИ 4,9–6,1%).

Установлена высокая распространенность респираторных вирусов и бактерий в носоглотке у здоровых детей (*S. pneumoniae* – 47,5%, RV – 21,6%, Hib – 6,6%, AdV – 7,5%, энтеровирусы – 4,4%, RSV – 3,9%, hPIV3 – 2,1%, *M. pneumoniae* – 0,7%, *C. pneumoniae* – 0,2%).

При проведении ПЦР крови патогены обнаружены в 12,8% случаев, из них *S. pneumoniae* – 8,3%, Hib – 2,7% и *S. aureus* – 1,8%. Посев крови был положительным у 9% детей, однако после исключения случаев бактериальной контаминации бактериемия установлена в 2,8% случаев. Плевральный выпот исследован у 2,9% детей, из них патогены выявлены в 57,7% случаев: *S. pneumoniae* (80%), *S. aureus* (6,6%), AdV (6,6%) и hBoV (6,6%) [45]. Таким образом, исследование GABRIEL продемонстрировало сохраняющееся

лидирующее значение пневмококка в генезе ВП у детей. В этиологической структуре вирусных ВП основными этиопатогенами являются респираторно-синцитиальный вирус и риновирусы. Установлено снижение этиологической значимости H1b вследствие массовой вакцинации. Преимуществом проекта GABRIEL является исключение из анализа случаев ВП с догоспитальным использованием антибиотиков. Несмотря на это, посев и ПЦР крови обладали низкой диагностической ценностью при ВП. Особенностью исследования являлся низкий охват вакцинацией пневмококковыми конъюгированными вакцинами (ПКВ) педиатрической популяции (3,4%). Это требует осторожности в экстраполировании полученных данных об этиологии ВП на развитые страны и повышает ценность полученных результатов для регионов с большой долей непривитого против *S. pneumoniae* населения. Так, по данным Н. Н. Брико и соавт. (2019), в России до 73% детей вакцинированы против пневмококка несвоевременно [6].

Исследование PERCH проводилось в 7 странах Африки и Азии на протяжении 2 лет с целью установить этиологию рентгенологически подтвержденной ВП у детей до 5 лет ($n = 1769$). Контрольная группа ($n = 5102$) была сформирована случайным образом так, чтобы географический район проживания, гендерный и возрастной состав, сезонные характеристики (количество включенных в исследование лиц в текущий месяц) соответствовали таковым показателям группы исследования. Было проведено комплексное микробиологическое обследование с использованием культуральных методов (в том числе на микобактерии туберкулеза – МБТ), количественной мультиплексной ПЦР на 33 респираторных патогена, реакций сероидентификации (детекция антигенов пневмококка). Материалами для исследования являлись назофарингеальные мазки, кровь, индуцированная мокрота, плевральный выпот (при наличии показаний к торакоцентезу), аспираты легочной ткани (при наличии) и аспираты желудка. Лабораторные методы классифицировались в зависимости от диагностической значимости материала исследования на «бронзовые» (недостаточные Se и Sp) и «серебряные» (недостаточная Se, но

абсолютная Sp). К «бронзовым» относилось исследование назофарингеальных мазков и крови методом ПЦР, к «серебряным» – гемокультура, исследование легочных аспиратов, плеврального выпота культуральным методом и с помощью ПЦР, посев индуцированной мокроты и желудочных аспиратов на МБТ. Авторы разработали статистическую модель интегрированного анализа PIA («PERCH Integrated Analysis»), которая обобщает результаты микробиологического обследования и позволяет установить наиболее вероятного возбудителя ВП.

Положительная гемокультура выявлена у 3,2% детей с ВП, наиболее частой причиной бактериемии был *S. pneumoniae*. ПЦР цельной крови выявила ДНК пневмококка у 7,6% детей с ВП и 5,3% здоровых детей (OR 1,2, 95%ДИ 1–1,6). По мнению авторов, низкая специфичность ПЦР цельной крови может быть связана с частой колонизацией *S. pneumoniae* ВДП, проглатыванием мокроты и последующей абсорбцией пневмококковых антигенов. Предшествующая антибактериальная терапия снижала выделение бактериальной культуры при посеве крови, однако существенно не влияла на частоту детекции НК *S. pneumoniae* методом ПЦР. Использование ПЦР–РВ крови с пороговой плотностью пневмококка $\geq 2,2 \log_{10}$ копий/мл улучшило дифференциацию группы ВП и группы контроля (OR 1,6, 95%ДИ 1,2–2,1). Бактериальные патогены обнаружены в 30% легочных аспиратов (чаще *S. pneumoniae* и нетипируемые *H. influenzae*) и 80% образцов плеврального выпота (чаще *S. pneumoniae*, *S. aureus*).

В носоглотке у детей с ВП наиболее часто обнаруживались *S. pneumoniae* (72,8%), *M. catarrhalis* (66,4%), *H. influenzae* (57,8%), *S. aureus* (15,4%), цитомегаловирус (51,2%) и RSV (29,1%). Вирусы гриппа выявлялись редко (IV А – 3,6%, IV В – 1%, IV С – 0,6%). Использование пороговых значений плотности колонизации носоглотки $> 6,9 \log_{10}$ копий/мл для *S. pneumoniae*, $> 5,9 \log_{10}$ копий/мл для *Hib* и $> 7,5 \log_{10}$ копий/мл для *S. aureus* более точно дифференцировало случаи ВП от бессимптомного носительства патогенов. Шансы ВП значительно повышались при детекции в носоглотке RSV (aOR 14,0, 95%ДИ 11,4–17,1), hPIV1 (aOR 7,7, 95%ДИ 4,6–13,0) hMPV (aOR 6,3, 95%ДИ 4,8–8,2). Меньшие aOR отмечались для IV А (3,6, 95%ДИ 2,4–5,3) и *B. pertussis* (3,3,

95%1,6–7,2). *M. catarrhalis* была единственным патогеном, выделение которого в носоглотке снижало шансы ВП (OR 0,6, 95%ДИ 0,5–0,7).

Комплексный этиологический анализ с использованием модели РІА показал, что большинство требующих госпитализации ВП у детей были вызваны вирусами (61,4%, 95%ДИ 57,3–65,6). Доля бактериальных ВП (за исключением МБТ) составила 27,3% (95%ДИ 23,3–31,6). В общей этиологической структуре ВП доминировал RSV (31,1%). Другие патогены – RV, hMPV А и В, hPIV, *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis* и *H. influenzae* – обуславливали каждый не менее 5% случаев ВП. Этиологическое значение ряда патогенов зависело от возраста: *B. pertussis*, hPIV3, *S. aureus*, *P. jirovecii* и RSV чаще ассоциировались с ВП у грудных детей; парэховирус, hPIV1, RV, *S. pneumoniae* – с ВП у детей старше года. Семь из десяти наиболее частых возбудителей ВП во всех возрастных группах включали RSV, RV, hMPV (А и В), hPIV1–4, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (типизируемые и нетипизируемые) и МБТ. Выявлена низкая этиологическая роль *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в генезе ВП (< 1% случаев). Не обнаружена диагностическая ценность анализа индуцированной мокроты [49].

Одним из наиболее точных подходов к оценке этиологической структуры ВП является анализ влияния вакцинации против конкретного возбудителя на медико-статистические показатели при ВП. Подобный анализ в отношении *S. pneumoniae* был представлен в Кокрейновском обзоре (2009), в котором сравнивались группы привитых и непривитых ПКВ детей. Общая действенность ПКВ относительно рентгенологически подтвержденной ВП и, следовательно, ожидаемая доля истинно пневмококковых ВП, составили 27% (95%ДИ 15–36%) у детей в возрасте до 2 лет и 34% (95%ДИ 26–36%) у детей младше 5 лет. Таким образом, даже на начальном этапе использования первых ПКВ (семи- и девятивалентных) было убедительно показано, что *S. pneumoniae* не является основным возбудителем ВП у детей [82].

Выбор оптимальных биологических сред и методов исследования остается ключевым в этиологической диагностике ВП. Наиболее ценным материалом для исследования являются образцы, полученные непосредственно из нижних

дыхательных путей, – аспираты легочной ткани, промывные воды бронхов, образцы слизистой мелких бронхов при проведении «защищенной» браш-биопсии. Однако данные методы являются инвазивными и требуют анестезиологического пособия, что обуславливает поиск альтернативных доступных материалов для исследования [28, 67, 85].

Основным механизмом проникновения патогенов в нижние отделы респираторного тракта является аспирация секрета носоглотки при недостаточности защитных механизмов макроорганизма. Это обуславливает интерес к микробиологическому исследованию отделяемого из носоглотки при респираторных инфекциях [22, 28, 110]. Однако носоглотка является сложной динамической экосистемой, в состав которой входит множество микроорганизмов. Из респираторных вирусов возможность бессимптомного носительства ВДП установлена для hBoV, hCoV, RV, AdV, hPIV, энтеровирусов, многих герпесвирусов [47, 85]. Условно-патогенными представителями ВДП являются многие типичные бактериальные возбудители ВП – *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*; в некоторых работах показана возможность бессимптомного носительства *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* [30, 49, 105]. Выявление микроорганизмов в ВДП может отражать их различное этиопатогенетическое значение – бессимптомное носительство, участие в респираторной инфекции или длительное выделение после перенесенного заболевания.

Для некоторых патогенов установлено, что даже их качественное выделение в носоглотке в значительной степени ассоциировано с течением ВП. К ним, по данным различных исследований, относятся IV, RSV, hMPV, hPIV и AdV [49, 105]. Для оценки этиопатогенетической значимости обнаруженных в носоглотке микроорганизмов перспективной является проведение ПЦР–РВ с оценкой их количественной характеристики – плотности колонизации. Данный метод позволяет в режиме реального времени измерять количество амплифицированной ДНК с построением кривой ее накопления. Для оценки исходного количества НК в образце возможно использование нескольких методов анализа графиков

накопления. Наиболее известным является пороговый метод с определением значения порогового цикла C_t , при достижении которого флуоресцентный сигнал и, следовательно, количество амплифицированной ДНК, достигают заданной пороговой величины. Более высокие значения C_t ассоциированы с меньшим количеством целевой ДНК в начальный момент времени [32].

В ряде современных публикаций показано, что у больных ВП плотность колонизации носоглотки микроорганизмами была выше по сравнению с контрольной группой бессимптомных носителей, однако имеется выраженная гетерогенность результатов исследований [91]. Self W. H. et al. (2016) предложили точки отсечения значений $C_t > 26,3$ для RSV и $> 33,5$ для hMPV, позволяющие дифференцировать носительство данных вирусов от их этиологической роли при ВП. Для других респираторных вирусов – RV, AdV, hPIV, hCoV – пороговые значения C_t надежно установить не удалось [111].

Mardian Y. et al. (2021) предложили ряд «правил» для оценки этиологической роли выделенных в носоглотке патогенов. Так, значения $C_t \leq 40$ циклов позволяют установить этиопатогенетическую значимость RSV, IV, hMPV, hPIV при ВП. Для доказательства участия hBoV, AdV, hCoV, RV в генезе легочной инфекции требуется более высокая концентрации их НК в носоглотке ($C_t \leq 24$), поскольку данные вирусы могут бессимптомно колонизировать ВДП. В случае детекции в носоглотке бактериальных патогенов, для которых не характерно бессимптомное носительство (*M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *S. pneumoniae*), их можно считать истинными возбудителями ВП. Для выявления этиологической значимости условно-патогенных представителей носоглотки при ВП предложены пороговые значения абсолютного количества ДНК – $> 6,9 \log_{10}$ копий/мл для *S. pneumoniae*, $> 5,9 \log_{10}$ копий/мл для Hib, $> 7,5 \log_{10}$ копий/мл для *S. aureus*; также возможно применение пороговых значений C_t – $\leq 24,2$ для *S. pneumoniae*, $\leq 30,3$ для Hib и $\leq 30,2$ для *S. aureus*. В отношении *M. catarrhalis* корреляция количества НК в носоглотке с этиопатогенетической значимостью при ВП не установлена [47, 85].

Актуальной проблемой остается сложность сравнения значений *St*, полученных разными авторами, в связи с высокой чувствительностью ПЦР–РВ к ряду факторов биологической, небιологической природы и использованием различных подходов к нормировке графиков накопления ДНК в зависимости от модели амплификатора [32, 91].

Анализ мокроты имеет ограниченную диагностическую ценность у детей в связи со сложностью получения качественных репрезентативных образцов [8, 85]. С целью получения мокроты у детей раннего возраста предложены методы индукции, из которых наиболее часто применяется ингаляционное введение гипертонического раствора NaCl. Nathan A. M. et al. (2020) с помощью ПЦР индуцированной мокроты на респираторные вирусы и бактерии установили этиологию ВП у 62% детей: 25% – бактериальные, 23,7% – вирусные, 13,3% – вирусно-бактериальные ВП. Для выявления истинных возбудителей ВП применялись пороговые значения абсолютного количества ДНК: $> 6,7 \log_{10}$ копий/мл для *S. pneumoniae*, $> 5,7 \log_{10}$ копий/мл для Hib, $> 7,5 \log_{10}$ копий/мл для *S. aureus*, $> 6,6 \log_{10}$ копий/мл для *M. pneumoniae*, $> 6,2 \log_{10}$ копий/мл для *B. pertussis*. При бактериальной ВП наиболее частыми этиопатогенами являлись нетипируемые *H. influenzae* (29,3%), *S. aureus* (24%) и *S. pneumoniae* (22,7%). В структуре вирусной ВП преобладали RV (31%), hMPV (22,5%) и RSV (16,9%). В случаях вирусно-бактериальной этиологии из вирусов преобладали RSV (37,5%), RV (25%) и hMPV (15%), из бактерий – нетипируемые *H. influenzae* (40%), *S. aureus* (22,5%) и *S. pneumoniae* (1%). Преимуществом данного исследования являлась количественная оценка выявленных в мокроте бактерий для определения их патогенетической роли; недостатком – отсутствие подобного анализа для вирусных патогенов, что могло привести к переоценке этиологической значимости некоторых вирусов [91]. В крупном исследовании PERSH (2019), напротив, посев и ПЦР индуцированной мокроты у детей с ВП не имели преимуществ по сравнению с аналогичными исследованиями мазков из носоглотки [129]. Таким образом, диагностическая ценность индуцированной мокроты при ВП у детей требует уточнения.

Методы сероидентификации относятся к экспресс-тестам детекции антигенов микроорганизмов. Доступны коммерческие тест-системы для выявления антигенов β -гемолитического стрептококка группы А, IV А и В, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, вируса SARS-CoV-2. Детекция антигенов респираторных вирусов в носоглотке рекомендуется при ВП у детей, поскольку уменьшает частоту неоправданного назначения антибиотика [28, 48]. Напротив, выявление антигена *S. pneumoniae* в моче у детей нецелесообразно в связи с низкой специфичностью метода [8]. Точность реакций сероидентификации зависит от исходного количества антигена в биоматериале, что может обуславливать ложноотрицательные результаты на ранних сроках инфекционного процесса [58].

Серологическая диагностика с использованием «парных сывороток» является ценным методом ретроспективной диагностики этиологии ВП, позволяющим надежно верифицировать истинный этиопатоген. Однократное выявление иммуноглобулинов класса М (IgM) имеет ограниченное значение, поскольку сроки их появления в ходе инфекционного процесса и длительность последующей персистенции могут варьировать в широком диапазоне, а в случае повторной инфекции сероконверсия может отсутствовать [15, 81]. Серологические методы широко используются для диагностики респираторных хламидиоза и микоплазмоза, поскольку обнаружение *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в носоглотке и мокроте методом ПЦР обладает низкой чувствительностью. Этиология ВП считается установленной при детекции НК данных бактерий в мазке из носоглотки и (или) выявлении специфических IgM не ранее второй недели болезни [18, 28, 31].

Кровь является ценным материалом для этиологической диагностики ВП. Поскольку кровь в норме стерильна, выявленные в гемокультуре бактерии, за исключением контаминантов, с высокой вероятностью являются возбудителями пневмонии. К контаминантам относятся коагулазо–отрицательные стафилококки, *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, α -гемолитические стрептококки (кроме пневмококка, *S. anginosus*, *S. mitis*), *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*,

Bacillus spp. (кроме *B. anthracis*), *Pseudomonas spp.* (кроме *P. aeruginosa*), *Stomatococcus*, *Aerococcus*, *N. subflava*, *Veillonella spp.*, *Candida spp.* и другие неферментирующие грамотрицательные палочки из окружающей среды [85].

Долгое время считалось, что детекция в цельной крови ДНК бактериальных патогенов методом ПЦР отражает их этиологическую роль при ВП [55, 85]. Но в исследовании PERSH (2019) показана относительно высокая частота детекции ДНК *S. pneumoniae* в крови у здоровых детей (5,3%), что обуславливает необходимость осторожной интерпретации положительных результатов ПЦР крови [49].

Таким образом, этиологическая диагностика ВП у детей остается актуальной проблемой здравоохранения. Современные молекулярно-генетические методы исследования с определением плотности колонизации биотопа, а также профиля респираторной микробиоты, позволяют оценить этиопатогенетическое значение выделенных микроорганизмов. Невозможность рутинного исследования биологического материала из очага ВП и отсутствие единого подхода к этиологической верификации ВП обуславливают необходимость дальнейших исследований в данной области.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование являлось наблюдательным, проспективным, открытым, многоцентровым; проводилось в период с 01.2021 по 06.2022 на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) и Детской городской больницы Святой Ольги (ДГБ СВ. ОЛЬГИ). Диссертационная работа была утверждена Локальным этическим комитетом при ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (протокол № 141 от 03.12.2020) и Локальным этическим комитетом ДГБ СВ. ОЛЬГИ (протокол № 55 от 30.03.2021)

Проведено клиническое наблюдение 130 детей с рентгенологически подтвержденной пневмонией. Критериями включения в исследования являлись:

- 1) наличие подписанного информированного согласия родителей на участие ребенка в исследовании;
- 2) возраст пациентов от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней;
- 3) наличие клинико-anamnestических и объективных данных, позволяющих заподозрить течение пневмонии;
- 4) наличие инфильтрации на рентгенограммах ОГК в двух проекциях;
- 5) соответствие пневмонии критериям внебольничной (пневмония, возникшая вне стационара или в первые 72 часа с момента госпитализации);
- 6) длительность антибактериальной терапии на момент поступления не более 24 часов;
- 7) отсутствие предшествующей госпитализации в стационар в течение не менее 14 дней;
- 8) отрицательный результат анализа мазка из носоглотки на коронавирус SARS-CoV-2 методом ПЦР.

Ниже представлены методы и количество проведенных исследований (Таблица 1).

Таблица 1 – Методы и количество проведенных исследований

Метод исследования	Материал	Количество исследований
Клинико-anamнестический	-	130
Гематологический (клинический анализ крови при поступлении в стационар и через 8–10 дней госпитализации)	Кровь	260
Биохимический (CRP сыворотки)	Кровь	130
Рентгенологический	-	130
Бактериологический	Мазок из носоглотки	130
	Кровь	62
ПЦР-РВ: ДНК <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> ; РНК IV A (подтипы H1N1 и H2N3), IV B, RSV, hPIV1–4, hMPV, hCoV (229E, NL63, OC43, HKU1), RV, ДНК 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 в дошкольном учреждении	22
ПЦР: ДНК <i>S. pneumoniae</i>	Кровь	110
Серологический	Кровь (специфические антитела класса IgM к <i>M. pneumoniae</i> и <i>C. pneumoniae</i>)	130
Общее количество исследований	-	1323

Для изучения клинико-лабораторных и возрастных особенностей использовалось разделение детей с ВП на четыре этиологические группы – типичные бактериальные, вирусные, атипичные бактериальные и неуточненные. За основу данной классификации был взят алгоритм, предложенный Rhedin S. A. et al. (2019) [105] (Рисунок 1). В отношении бактериальных ВП использовалась их клиническая классификация на «типичные» и «атипичные» в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями по внебольничной пневмонии у детей (2022); атипичными считались случаи пневмонии, вызванные *M.*

pneumoniae, *C. pneumoniae* и возбудителями коклюшной инфекции – *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* [28].

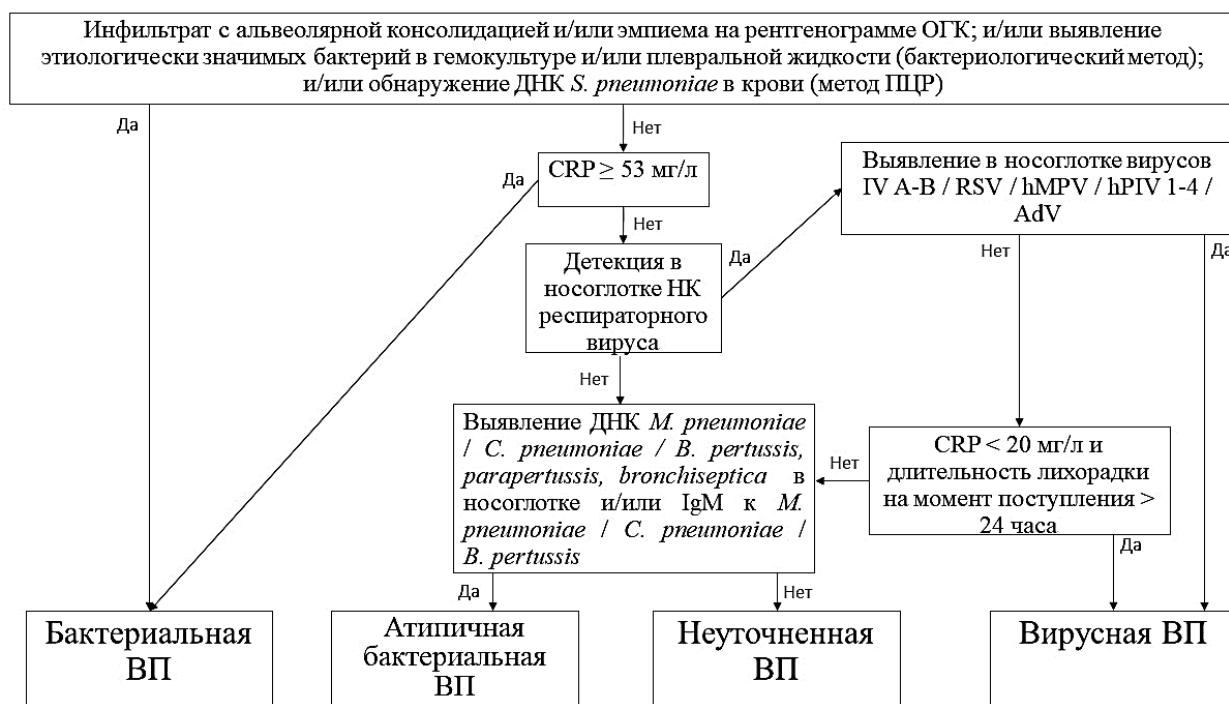


Рисунок 1 – Алгоритм дифференциальной диагностики ВП на этиологические группы

2.2 Методы неспецифической диагностики

2.2.1 Клинико-анамнестический метод

При сборе анамнеза учитывали: сроки появления и характер лихорадки, кашля, катаральных изменений со стороны ВДП, явлений интоксикации, одышки, симптомов диспепсии, торакалгий; предшествующее использование антибиотиков. Уточняли наличие контакта с больными острыми респираторными инфекциями в течение 7 суток. Изучали вакцинальный статус участников исследования в отношении управляемых инфекций, ассоциированных с риском развития ВП, – пневмококковая, гемофильная инфекции, коклюш, грипп, корь.

Вакцинированными считались пациенты, получившие необходимое количество введений вакцины против конкретной инфекции в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Уровень физического развития определяли по показателю длины тела или роста, состояние питания – по показателю массы для имеющейся длины тела с помощью расчета среднеквадратичных отклонений.

При физикальном обследовании оценивали наличие и выраженность синдромов лихорадки, интоксикации, ДН (тахипноэ, тахикардия, диспноэ, цианоз, $SpO_2 < 96\%$), экзантемы, шейной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, синдрома локальных изменений в легких при перкуссии и аускультации, сопутствующих синдромом острого простого бронхита (ОПБ) и БОС. Лихорадку классифицировали на субфебрильную ($37,2^{\circ}C < T < 38^{\circ}C$) и фебрильную ($T \geq 38^{\circ}C$) [39]. Синдром интоксикации включал субъективные жалобы и объективные признаки: снижение аппетита, активности, раздражительность, отказ от еды и питья, сонливость, «необычность» плача, отсутствие глазного контакта, нарушение сознания. Одышкой считали наличие тахипноэ, не связанного с лихорадкой, и (или) диспноэ – затруднение дыхания, раздувание крыльев носа, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, кряхтящее дыхание, втяжение уступчивых мест грудной клетки. Использовали возрастные критерии тахипноэ у детей: < 2 месяцев – ЧДД ≥ 60 в минуту, 2–12 месяцев – ЧДД ≥ 50 в минуту, > 12 месяцев – ЧДД ≥ 40 в минуту [28, 104]. ОПБ диагностировали при выслушивании жесткого дыхания, двусторонних жужжащих и (или) влажных хрипов. БОС диагностировали при выслушивании двусторонних свистящих, жужжащих хрипов и удлиненного выдоха. Шейную лимфаденопатию (ЛАП) диагностировали при выявлении при пальпации шейных, подчелюстных, подбородочных, затылочных или околоушных лимфоузлов размером более 1 см в диаметре [14].

При наличии менингеальных симптомов – головной боли в сочетании с рвотой, гиперэстезии, ригидности затычных мышц, положительных симптомов Кернига и Брудзинского – проводили консультацию невролога для исключения

острого менингита. Периферическую микроциркуляцию оценивали по времени капиллярного наполнения, за норму принимали значения менее 2 с [14].

После выписки больного регистрировали длительность госпитализации, продолжительность сохранения лихорадки, явлений интоксикации, одышки, синдрома локальных изменений в легких.

Применяли классификацию детей по возрастным периодам: грудной (с 29 дня жизни до 1 года); ранний детский (с 1 года до 3 лет); дошкольный (с 4 лет до 6 лет); младший школьный (с 7 лет до 11 лет); старший школьный (с 12 лет до 18 лет) [14]. Все дети в первые сутки госпитализации были консультированы оториноларингологом, по заключению которого регистрировали катаральные изменения со стороны ВДП.

2.2.2 Общеклинические лабораторные исследования

Клинический анализ крови (гемограмма) проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XP-300 (Япония) при поступлении ребенка в стационар и в динамике через 8–10 дней госпитализации. Анализировались следующие параметры: количество лейкоцитов (WBC), эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов (PLT), средний объем (MPV) и ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), коэффициент крупных тромбоцитов (P-LCR), скорость оседания эритроцитов (ESR). Проводилась микроскопия мазка крови с подсчетом относительного содержания различных видов лейкоцитов (Seg – сегментоядерные нейтрофилы, Band – палочкоядерные нейтрофилы, Eos – эозинофилы, Bas – базофилы, Lym – лимфоциты, Myel – миелоциты, Met – метамиелоциты, Plasm – плазматические клетки). Абсолютные количества сегментоядерных (ANC), палочкоядерных нейтрофилов (ABC) рассчитывались от количества лейкоцитов по данным лейкоцитарной формулы.

Использовались референтные значения лейкоцитарных показателей в соответствии с руководством по гематологии «Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood», 2014 [95] (Таблица 2).

Таблица 2 – Возрастные референтные значения лейкоцитарных показателей

Возраст, мес.	Показатель гемограммы								
	WBC (*10 ⁹ /л)	Seg (%)	Band (%)	Eos (%)	Bas (%)	Lym (%)	Mon (%)	ESR (мм/ч)	ANC (*10 ⁹ /л)
1–6	6,0–17,5	13–33	1–5	1–5	0–1	41–71	4–14	0–10	1–8
7–24	6,0–17	15–35	1–5	1–5	0–1	45–76	4–12	0–10	1–8
25–60	5,5–15,5	23–45	1–5	1–5	0–1	35–65	4–10	0–10	1,5–8,5
61–96	5,0–14,5	32–54	1–5	1–5	0–1	28–48	4–10	0–10	1,5–9
97–144	4,5–13,5	33–61	1–5	1–5	0–1	28–48	4–10	0–10	1,5–9,5
145–216	4,5–13	34–64	1–5	1–5	0–1	25–45	4–10	0–10	1,5–9,5

Референтными значениями для Myel, Met являлись 0%, 0,5%, соответственно. Референтные значения тромбоцитарных показателей: PLT 150–450*10⁹/л; MPV 7,4–10,4 фл; PDW: 9,0–17%; P-LCR: 13–43% [95].

Дополнительно анализировали описанные в литературы расчетные индексы: MPV/PLT [52], PDW/PLT [69], MPV*PDW/PLT [69], CRP/MPV [44], N/L (нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение) [44], IIR (индекс иммунореактивности) [12], LII_{К-К} (лейкоцитарный индекс интоксикации по формуле Я. Я. Кальф-Калифа), LII_О (лейкоцитарный индекс интоксикации по формуле В. К. Островского) [1] (формулы 1–4).

$$LII_{К-К} = \frac{(4*Myel+3*Met+2*Band+1*Seg)(Plasm+1)}{(Mon+Lym)(Eos+1)}, \quad (1)$$

$$LII_{О} = \frac{Seg+Band+Met+Myel+Plasm}{Mon+Lym+Eos}, \quad (2)$$

$$IIR = \frac{Lym+Eos}{Mon}, \quad (3)$$

$$N/L = \frac{Seg}{Lym}. \quad (4)$$

Анализировали оценивали динамику (Δ) лейкоцитарных и тромбоцитарных показателей гемограммы за 1 сутки госпитализации; показатель динамики рассчитывался как разница значений биомаркера при выписке и при поступлении в стационар, отнесенная к количеству дней стационарного лечения.

Концентрацию CRP сыворотки определяли при поступлении ребенка в стационар на автоматическом анализаторе Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) и BioSystems (Испания). Нормальным уровнем биомаркера считали < 5 мг/л.

2.2.3 Рентгенологический метод

Рентгенографию ОГК в 2 проекциях проводили в первые сутки госпитализации. Рентгенограммы описывались врачом-рентгенологом согласно рекомендациям ВОЗ [51]. Видимые на рентгенограмме инфильтраты классифицировали на 2 группы: с альвеолярной консолидацией (плотное или рыхлое затемнение, занимающее часть доли, всю долю или все легкое, может содержать или не содержать воздушные бронхограммы); другие инфильтраты (линейные и пятнистые уплотнения в виде ажурного узора с вовлечением обоих легких, с перибронхиальным утолщением и множественными участками ателектазов; небольшие пятнистые инфильтраты, которые недостаточно велики для альвеолярной консолидации).

2.3 Методы специфической диагностики

2.3.1 Бактериологический метод

При посевах материалом для исследования являлись различные биологические образцы. Отбор мазков из носоглотки осуществляли через нижний носовой ход с помощью тампона в транспортную среду Эймса. Посев проводили в 5%-ный кровяной агар, желточно-солевой агар и среду Сабуро. Чашки инкубировали в течение 18–24 часов при 37°C в атмосфере с 5%-ным CO₂. Полученные чистые культуры идентифицировали на MALDI–TOF масс-спектрометре Microflex (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Бактерии

идентифицировали как *S. pneumoniae* в случае наличия α -гемолиза и чувствительности к оптохину. Посев венозной крови проводился до назначения антибиотика в случае поступления ребенка в ОРИТ или необходимости исключения генерализованной бактериальной инфекции. Отбирали не менее 3 мл венозной крови в пластиковый флакон с питательной средой для выделения аэробов. Кровь инкубировали в автоматической системе для гемокультивирования VacT/ALERT (bioMérieux, Франция). Положительные образцы подлежали микроскопии, посеву на питательные среды и постановке на автоматический бактериологический анализатор HB&L (ALIFAX, Италия) для роста культуры. Дальнейшая идентификация микроорганизмов происходила на MALDI–TOF масс-спектрометре.

2.3.2 Молекулярно-генетический метод

Молекулярно-генетический метод включал проведение ПЦР–РВ различных биологических образцов. Все назофарингеальные мазки исследовались на *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* (набор реагентов «АмплиСенс® ДНК-сорб-В», Россия). При наличии кашля в течение более 7 дней или контакте с длительно кашляющим больным исследовали мазок с задней стенки глотки на ДНК *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* (набор реагентов «АмплиТест® Рибо-преп», Россия).

Назофарингеальные мазки, взятые при поступлении в стационар и через 8–10 дней госпитализации, исследовали методом ПЦР-РВ на РНК вирусов гриппа А (H1N1, H2N3), гриппа В, респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа 1–4 типов, метапневмовирусов, сезонных коронавирусов (229Е, NL63, OC43, HKU1), нового коронавируса SARS-CoV-2, риновирусов человека, на ДНК аденовирусов и бокавирусов (набор реагентов «АмплиСенс® РИБО-преп», Россия).

В отношении *S. pneumoniae* проводили углубленное обследование, которое включало: детекцию ДНК *S. pneumoniae* в назофарингеальных мазках и плазме

крови у всех детей; капсульное ПЦР-типирование выделенных изолятов *S. pneumoniae*. Для сбора и транспортировки мазков из носоглотки использовали жидкостную систему ESwabTM, COPAN Diagnostics. Отбор венозной крови проводили в вакуумные пробирки с антикоагулянтом, которые хранили до момента транспортировки в лабораторию не более 6 часов при комнатной Т. Назофарингеальные мазки и образцы плазмы крови хранили при Т минус 55–85°C. Для выделения ДНК пневмококка использовали набор «АмплиСенс ДНК-сорб Б» (Россия); в ПЦР–РВ мишенью являлся ген аутолизина *lytA* согласно рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний США в [101]. Капсульное ПЦР-типирование выделенных изолятов осуществляли согласно медицинской технологии «Капсульное ПЦР- и сиквенс-типирование *Streptococcus pneumoniae*» (С. В. Сидоренко и соавт., 2021), 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) патогена. Полученные результаты сравнивали с серотиповым составом актуальных ПКВ – тринадцативалентной (ПКВ13, используется в России), пятнадцати- и двадцативалентной (ПКВ15, ПКВ20 – не зарегистрированы в России) [22, 120].

При выявлении в носоглотке вирусов или *S. pneumoniae* определяли их количественную характеристику (значение порогового цикла Ct в ПЦР–РВ) пороговым методом [32]. 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.

При наличии симптомов диспепсии – разжижение стула, рвота, боли в животе – проводили исследование кала методом ПЦР на роды *Shigella*, *Salmonella*, *Campilobacter*, диареогенные эшерихии, ротавирус группы А, норовирусы 2 генотипа, астровирусы, аденовирусы группы F (набор

«АмплиСенс® ОКИ-скрин-FL», Россия). Обнаружение возбудителей кишечных инфекций являлось критерием исключения в данном исследовании.

2.3.3 Серологический метод

Всем детям с ВП методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови, полученной в первые сутки госпитализации, выявляли IgM к *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* (наборы реагентов Mycoplasma pneumoniae-IgM-ИФА-БЕСТ, Chlamydophila pneumoniae-IgM-ИФА-БЕСТ, Россия). При подозрении на коклюш в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли IgM к *B. pertussis* (набор реагентов SeroPertussis IgA/IgM, Израиль).

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Информацию вносили в электронную базу данных в Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ осуществляли с применением пакета Statistica 10.0 (TIBCO, США) для расчета медианы – Me, интерквартильного размаха – IQR (для количественных данных). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Качественные признаки представляли в виде экстенсивных показателей (%), при оценке которых вычисляли 95%ДИ методом Уилсона. Достоверность различий между признаками в независимых группах оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (2 группы количественных или порядковых данных), критерия Краскела-Уоллиса (несколько групп количественных или порядковых данных), критерия χ^2 или точного критерия Фишера (качественные данные). Достоверность различий в зависимых группах оценивали с помощью критерия Уилкоксона (количественные или порядковые данные) или критерия Мак-Немара (качественные дихотомические данные).

Для оценки силы связи между номинальными переменными в четырехпольной таблице использовали критерий ϕ . Силу взаимосвязи считали

слабой при $\phi < 0,1$; несущественной при $0,1 \leq \phi < 0,2$; средней при $0,2 \leq \phi < 0,4$; относительно сильной при $0,4 \leq \phi < 0,6$; сильной при $0,6 \leq \phi < 0,8$; очень сильной при $0,8 \leq \phi \leq 1,0$. Аналогичным образом оценивали значение критерия Сомера, применявшегося для оценки силы связи между ординальными переменными. При анализе номинальных переменных в четырехпольной таблице рассчитывали показатели Se, Sp, OR, PPV, NPV. Для оценки связи двух групп количественных или порядковых данных применяли коэффициент Спирмена (r); силу связи считали слабой при $|r| < 0,3$, умеренной при $0,3 \leq |r| \leq 0,7$, сильной при $|r| > 0,7$.

Для анализа связи между независимыми и зависимой переменными применяли метод бинарной логистической регрессии в пакете SPSS Statistics версия 20.0 (IBM, США). Построение модели осуществляли методом пошагового включения на основании функции правдоподобия. На каждом шаге значение вероятности для включения в модель составляло 0,05, для исключения – 0,1. Проверку значимости модели осуществляли с помощью критерия χ^2 , значимости подобранных коэффициентов – с помощью статистики Вальда. Качество приближения модели описывали функцией правдоподобия, меру определенности – по коэффициенту R^2 Нэйджелкерка. Оценку согласия модели производили с помощью теста Хосмера–Лемешова. Диагностические показатели, прогностическую силу регрессионной модели, а также пороговые значения лабораторных показателей определяли в ROC-анализе (SPSS Statistics). ROC-анализ включал построение графика ROC-кривой, вычисление площади под кривой AUC; оптимальное пороговое значение показателя определяли при балансе между Se и Sp ($Se \approx Sp$). Качество бинарного классификатора считали отличным при $0,9 \leq AUC \leq 1,0$; очень хорошим при $0,8 \leq AUC < 0,9$; хорошим при $0,7 \leq AUC < 0,8$; средним при $0,6 \leq AUC < 0,7$; неудовлетворительным при $AUC < 0,6$ [7, 17, 40]. При всех видах статистического анализа использовали критическое значение уровня значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

3.1 Общая характеристика участников исследования

Проанализировали распределение детей по возрастным и этиологическим группам в соответствии с используемым алгоритмом (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов с ВП по возрастным периодам и этиологическим группам

Возрастная группа	Этиологическая группа ВП				Вся когорта, n
	вирусная, n	типичная бактериальная, n	атипичная, 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

В исследовании преобладали дети в возрасте от 1 года до 6 лет (76%, 95%ДИ 68,1–82,6%); на долю грудных детей пришлось 5,4% (95%ДИ 2,6–10,7%), на пациентов старше 7 лет – 18,5% (95%ДИ 12,7–26%) случаев ВП. Пациенты с ВП поступали в стационар на $5,7 \pm 2,3$ сутки болезни. Состояние 15 детей (11,5%, 95%ДИ 7,1–18,2%) при поступлении в стационар было тяжелым, в связи с чем данные пациенты были госпитализированы в ОРИТ. Тяжесть состояния была обусловлена ДН II (n = 11), III степени (n = 2) и синдромом интоксикации с нарушением периферической микроциркуляции (n = 2). Остальные 115 пациентов

(88,5%, 95%ДИ 81,8–92,9%) переносили ВП средней степени тяжести. Пол детей не влиял на степень тяжести ВП ($p = 0,7$).

В когорте тяжелой ВП возраст пациентов был в 1,8 раза меньшим (Me (IQR) = 2,14 (1,1–2,9) лет) по сравнению с когортой среднетяжелой ВП (Me (IQR) = 3,8 (2,6–5,4) лет), различия значимы ($p = 0,008$). С увеличением показателя возраста на единицу шансы развития тяжелой ВП снижались в 1,52 раза (95%ДИ 1,1–2,17), $p = 0,02$. Среди госпитализированных в ОРИТ значимо преобладали пациенты младше 4 лет (80%) по сравнению со старшими пациентами (20%), $p = 0,001$.

В этиологической структуре доминировали вирусные (32%, 95%ДИ 25–41%) и типичные бактериальные (34%, 95%ДИ 26–42%) ВП. Неуточненные ВП составили 26% (95%ДИ 19–34%), атипичные бактериальные – 8% (95%ДИ 4–14%). Проанализировано распределение детей с ВП по этиологическим и возрастным группам (Рисунок 2).

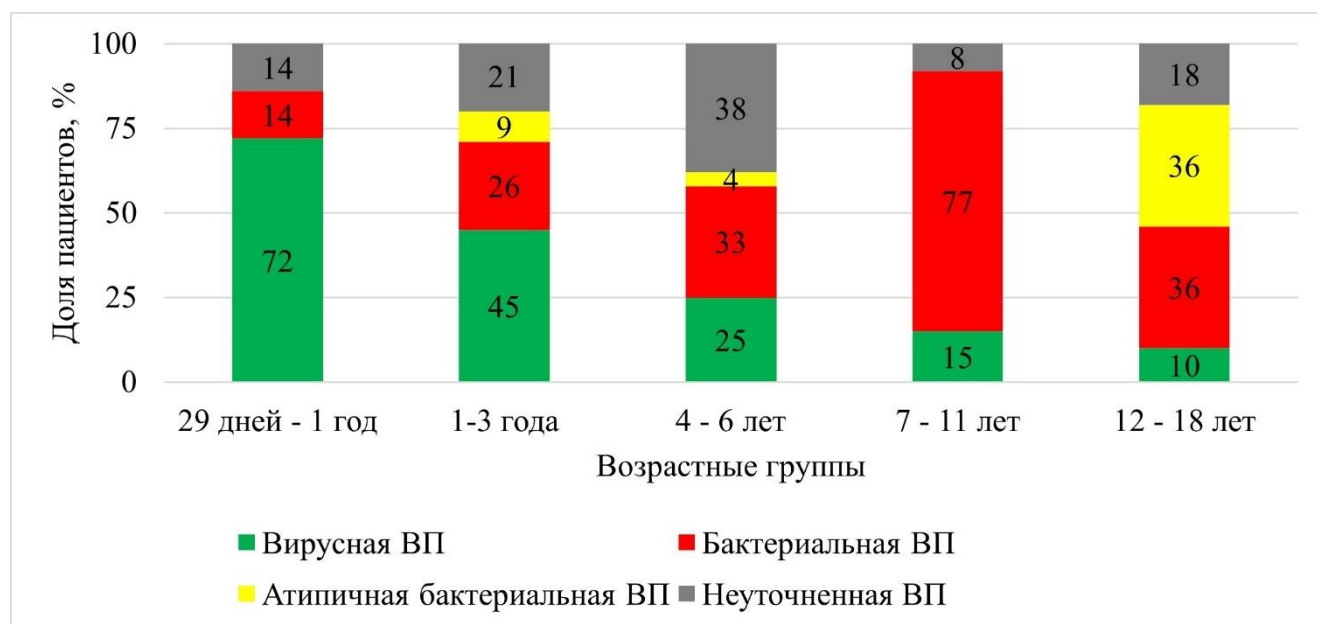


Рисунок 2 – Распределение детей с ВП по этиологическим и возрастным группам

У пациентов младше 4 лет достоверно преобладали вирусные ВП (48,1%, 95%ДИ 35,4–61,1%; $p = 0,02$), доля которых постепенно снижалась к старшему

школьному возрасту (10%, 95%ДИ 1,6–17%). Доля типичных бактериальных ВП постепенно увеличивалась с возрастом, достоверно преобладая у детей 7–11 лет (76,9%, 95%ДИ 49,8–91,8%; $p = 0,01$). В возрасте старше 12 лет отмечен значимый рост количества атипичных ВП (36,4%, 95%ДИ 15,2–64,6%), $p = 0,002$.

При вирусных ВП возраст пациентов (Me (IQR) = 2,6 (2–4) лет) был достоверно меньшим по сравнению с типичными (Me (IQR) = 4,9 (3,1–6,8) лет) и атипичными бактериальными ВП (Me (IQR) = 5,1 (2,1–15,2) лет), $p < 0,001$. Возрастные показатели пациентов с вирусными и неуточненными ВП (Me (IQR) = 3,7 (2,9–4,2) лет) были сопоставимыми ($p = 0,06$).

Распределение детей по полу было сопоставимым в общей когорте (соотношение мальчики/девочки – 1:1) и в различных этиологических группах ВП: вирусные – 1,1:1, типичные бактериальные – 1,2:1, атипичные бактериальные – 1:1,5, неуточненные – 1:1,3, соответственно. Пол ребенка не влиял на этиологию ВП ($p = 0,7$).

При тяжелых ВП преобладали пациенты с вирусными (47%) и типичными бактериальными (40%) ВП; на неуточненные ВП пришлось 13%; атипичные бактериальные ВП отсутствовали. При среднетяжелой ВП вирусные ВП составили 30%, типичные и атипичные бактериальные ВП – 33% и 9%, соответственно, неуточненные ВП – 28%. Распределение больных по этиологическим группам было сопоставимым при среднетяжелой и тяжелой ВП ($p = 0,2$).

3.2 Характеристика анамнестических и антропометрических данных детей

Для выявления предикторов степени тяжести и (или) этиологии ВП проанализировали анамнез жизни и показатели физического развития детей при рождении и на момент госпитализации. У 37% пациентов выявлены неблагоприятные антенатальные факторы (выкидыши и мертворождения в анамнезе, угрозы прерывания беременности, острые инфекционные заболевания в течение периода гестации, курение и профессиональные вредности родителей,

патология плода или плаценты по данным УЗИ). Чаще встречались угрозы прерывания беременности в 1 триместре (88%) и острые респираторные инфекции на разных сроках гестации (67%). Недоношенными родились 15 детей, Me (IQR) гестационного возраста – 36 (34–37) недель; переношенными – 1 ребенок (гестационный возраст – 43 недели). По способу родоразрешения участники исследования распределились следующим образом: 73% – естественные роды, 27% – оперативные роды (19% – плановое, 8% – экстренное Кесарево сечение). Основными причинами оперативных родов являлись неправильное положение, предлежание плода (70%) и предыдущие операции на матке (23%). Низкая масса тела при рождении (1500 – 2500 г) зафиксирована у 14 детей (11%), из них у 11 (8%) отмечалась сниженная длина тела (< 45 см). Неблагоприятные особенности неонатального периода в виде асфиксии при рождении, родовой травмы, пороков развития, внутриутробных инфекций, патологической желтухи, использования антибактериальных препаратов выявлены у 21 ребенка (16%), у двух детей была диагностирована классическая форма бронхолегочной дисплазии. С рождения на искусственном вскармливании находились 13 пациентов (10%), на естественном – 78 детей (60%), на смешанном – 39 детей (30%); Me (IQR) длительности наличия в рационе детей грудного молока составили 11 (3–14) месяцев. Проанализированные особенности ante-, intra- и постнатального периодов развития не оказывали влияние на этиологию и тяжесть ВП у детей ($p > 0,3$).

У 27 пациентов (20,8%) имелись установленные хронические заболевания респираторного тракта. Преобладали гипертрофия носоглоточной миндалины (44%) и аллергопатология (35%), которая была представлена поллинозом (20%) и бронхиальной астмой (15%). Другие коморбидные состояния встречались реже – последствия бронхолегочной дисплазии в виде формирующейся эмфиземы (7%), ларингомалация (7%) и врожденный порок сердца с хронической легочной гипертензией (7%). Наличие указанных коморбидных состояний не влияло на этиологию и тяжесть ВП у детей ($p > 0,2$).

Анализ охвата профилактическими прививками показал, что лишь 36% детей с ВП были привиты по возрасту в соответствии с Национальным

календарем. Против кори были привиты 80%, коклюша – 77,7%, пневмококковой и гемофильной инфекции – 49,2%, гриппа – 2,3%. При типичных бактериальных ВП доля вакцинированных против *S. pneumoniae* была незначительно меньше (29,5%) по сравнению с другими этиологическими группами ВП (вирусные – 40%, атипичные бактериальные – 50%, неуточненные – 42%), $p = 0,07$. В отношении других управляемых инфекций количества привитых и непривитых детей были сопоставимыми в различных этиологических группах ВП ($p > 0,2$). При тяжелых ВП выявлена тенденция к меньшей доле привитых против *H. influenzae* типа *b* (33%) по сравнению с когортой среднетяжелой ВП (67%), $p = 0,06$. Вакцинальный статус детей с ВП в отношении других управляемых инфекций не различался в зависимости от степени тяжести заболевания ($p > 0,3$).

При оценке антропометрических показателей средний уровень физического развития имели 76%, ниже среднего – 14%, выше среднего – 10% детей. 65% пациентов имели среднюю степень упитанности, 20% – белково-энергетическую недостаточность I степени (дефицит массы тела 11–20%), 10% – ожирение I степени (избыток массы тела 15–25%), 5% – ожирение II степени (избыток массы тела 26–50%). Показатели физического развития не влияли на этиологию и тяжесть ВП у детей ($p > 0,3$).

3.3 Особенности семиотики у детей с пневмонией

При поступлении в стационар пациенты с ВП (или их родители) предъявляли различные жалобы, часть которых была непосредственно связана с поражением респираторного тракта (кашель, насморк, боли в горле, одышка), другие свидетельствовали о поражении различных систем органов в структуре инфекционного процесса (диспепсия, кожные высыпания, гепатоспленомегалия, менингеальные симптомы и др.).

Кашель являлся облигатным симптомом ВП и присутствовал на момент госпитализации у 128 детей (98%, 95%ДИ 94,6–99,6%) без значимых возрастных особенностей ($p = 0,8$). При анализе фенотипов кашля 44% детей имели

малопродуктивный, 33% – сухой, 23% – влажный кашель. Чувство саднения и болезненность за грудиной отмечались у 28% пациентов. Значимые возрастные особенности характера кашля у детей с ВП отсутствовали, $p > 0,4$.

Фебрильная лихорадка отмечалась у 94% (95%ДИ 88,3–96,8%), субфебрильная – у 4% (95%ДИ 1,7–8,7%) пациентов. В двух случаях ВП (1,5%) лихорадка отсутствовала. Частота лихорадки была сопоставимой у детей различного возраста ($p = 0,5$). Анамнестическое указание на появление «второй волны» лихорадки в течение инфекционного процесса отмечалось в 18% случаев ВП без значимых возрастных особенностей ($p = 0,6$).

Проявления интоксикационного синдрома отмечались у 79% (95%ДИ 71,5–85,3%) пациентов. У детей до 4 лет достоверно преобладали снижение аппетита (72,2%, $p = 0,04$) и общей активности (64,8%, $p = 0,03$) по сравнению со старшими пациентами (50% и 47,3%, соответственно). Другие симптомы интоксикации встречались реже и не имели возрастных особенностей: сонливость (32%), повышенная раздражительность (31%), отказ от еды (25%) и питья (9%), «необычный» плач (5%), рвота (2%), $p > 0,3$.

Следующим по частоте выявления являлись жалобы на затруднение носового дыхания и наличие выделений из носа (78%, 95%ДИ 70–84%), которые несколько чаще встречались у детей до 12 лет (80%) по сравнению со старшими пациентами (55%), $p = 0,06$. Боль в горле отмечали 33% (95%ДИ 25,6–41,5%) детей, достоверно чаще у детей старше 12 лет (82%) по сравнению с младшими пациентами (33%), $p < 0,001$.

Диарею и (или) рвоту имели 40 детей (30,8%, 95%ДИ 23,5–39,1%), несколько чаще в возрасте до 4 лет (39%) по сравнению со старшими пациентами (25%), $p = 0,4$. Во всех случаях при посеве и ПЦР кала была исключена кишечная инфекция.

Жалобы на одышку отмечали 30% (95%ДИ 22,8–38,44%) пациентов, достоверно чаще в возрасте до 4 лет (42,6%) по сравнению со старшими возрастными группами (21%), $p = 0,009$. Распространенность жалоб на одышку

значимо снижалась с возрастом: дети до 1 года – 57%, 1–3 года – 40%, 4–6 лет – 25%, 7–11 лет – 15%, старше 12 лет – 9% ($p = 0,02$; критерий Сомера = -0,38).

Остро появившиеся кожные высыпания отмечали 21% (95%ДИ 14,7–28,5%) пациентов с ВП. Частота экзантемы постепенно убывала с возрастом: дети до 1 года – 43%, 1–3 года – 17%, 4–6 лет – 25%, 7–11 лет – 15%, старше 12 лет – 9%, различия незначимы ($p = 0,4$).

Другие жалобы встречались при ВП редко: боль в животе – 7,7%, менингеальные симптомы (цефалгии в сочетании с явлениями гиперэстезии) – 6,2%, боль в грудной клетке – 4,6%. Данные жалобы достоверно преобладали у детей старше 7 лет по сравнению с младшими пациентами ($p < 0,05$).

Для некоторых жалоб пациентов установлены значимые различия в зависимости от степени тяжести ВП (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение жалоб пациентов в зависимости от тяжести ВП

Симптом	Тяжесть ВП			Уровень значимости p
	среднетяжелая, % ($n = 115$)	тяжелая, % ($n = 15$)	OR (95%ДИ)	
Одышка	25	67	5,9 (1,9–18,8)	< 0,001
Рвота	26	67	5,7 (1,8–17,9)	0,009
Симптомы интоксикации	76	100	-	0,02
Отказ от питья	4	53	31,7 (7,6–131,6)	< 0,001

Наиболее значимым предиктором тяжести являлся отказ ребенка от питья, который повышал шансы тяжелой ВП почти в 32 раза. Данный симптом имел высокую Sp (96,5%), но недостаточную Se (53%) в диагностике тяжелой ВП. Наличие одышки и рвоты в меньшей степени повышало шансы ВП тяжелой степени тяжести.

Для некоторых жалоб пациентов установлены значимые различия в зависимости от этиологической группы ВП (Рисунок 3).

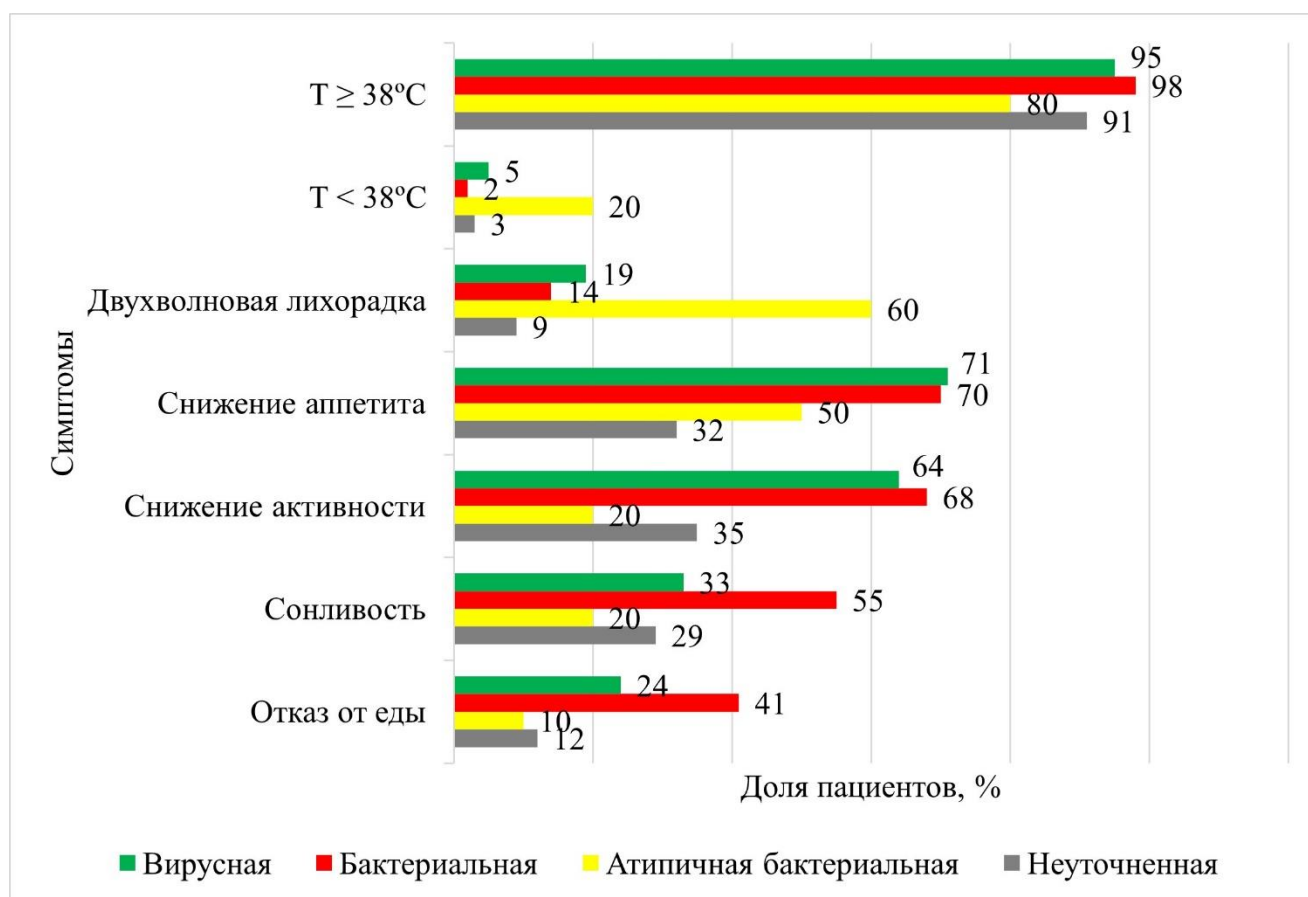


Рисунок 3 – Значимые этиологические особенности синдромов лихорадки и интоксикации при ВП ($p < 0,05$)

Степень повышения T и наличие двухволновой лихорадки не позволяли дифференцировать вирусные и типичные бактериальные ВП. При атипичных бактериальных ВП по сравнению с другими этиологическими группами достоверно чаще регистрировали субфебрильную лихорадку (20%, $p = 0,009$) с наличием «второй волны» подъема T (60%; $p = 0,01$), значимо реже – фебрильную лихорадку (80%, $p = 0,04$), снижение аппетита (50%, $p = 0,008$) и общей активности (20%, $p = 0,004$). При типичных бактериальных ВП по сравнению с другими этиологическими группами достоверно преобладали такие симптомы, как сонливость (55%, $p = 0,01$), отказ от еды (41%, $p = 0,02$) и питья (18%, $p = 0,04$).

3.4 Особенности физикального обследования детей с пневмонией

На основании заключения оториноларинголога у всех пациентов с ВП (100%, 95%ДИ 97,1–100%) установлены катаральные изменения со стороны ВДП. Практически все дети имели сопутствующие синдромы острого ринита и фарингита (94,6%, 95%ДИ 89,3–97,4%) без значимых возрастных особенностей. У 26,1% (95%ДИ 19,4–34,3%) пациентов диагностировали острый средний отит, который по характеру воспаления в 88% случаев был катаральным, в 12% – гнойным. Средний отит чаще отмечали у детей младше 4 лет (36%), с возрастом частота его развития уменьшалась: 4–6 лет – 25%, 7–11 лет – 9%, 12–18 лет – 8% ($p = 0,1$). Острый аденоидит выявили у 15,4% (95%ДИ 10,2–22,6%) детей, достоверно чаще в возрасте 4–11 лет (23%) по сравнению с другими возрастными группами (8%), $p = 0,04$. Острый катарально-фибринозный тонзиллит диагностировали в 7,7% (95%ДИ 4,2–13,6%) случаев ВП, в 4 раза чаще у детей старше 12 лет (36%) по сравнению с младшими пациентами (9%), $p = 0,008$. У 3,8% (95%ДИ 1,7–8,7%) детей с ВП выявили острый катаральный верхнечелюстной синусит. При фарингоскопии у 11,5% (95%ДИ 7,1–18,2%) детей с ВП обнаружили экзантему на мягком небе, частота развития которой имела тенденцию к снижению с возрастом: до 4 лет – 14,8%, 4–6 лет – 9,6%, старше 7 лет – 8,3% ($p = 0,2$).

Шейную ЛАП имели 66,1% (95%ДИ 57,7–73,7%) детей с ВП, несколько чаще в возрасте 4–11 лет (76,9%) по сравнению с пациентами младше 4 лет (53,7%) и старше 12 лет (63,6%), $p = 0,1$. Наиболее часто отмечалась ЛАП подчелюстных и переднешейных групп лимфоузлов одновременно (86%). В 96% случаев лимфоузлы при пальпации были множественными, умеренно плотными, подвижными, безболезненными; случаи гнойного лимфаденита отсутствовали. Гепатомегалия выявлена у 18,5% (95%ДИ 12,7–26%), спленомегалия – у 6,2% (95%ДИ 3,2–11,7%) детей с ВП без значимых возрастных особенностей.

ДН при физикальном осмотре диагностировали в 43,8% (95%ДИ 35,6–52,4%) случаев ВП: I степени – 24,6%, II степени – 17,7%, III степени – 1,5%.

Распространенность ДН достоверно уменьшалась с возрастом пациентов: до 1 года – 70%, 1–3 года – 60%, 4–6 лет – 40%, 7–11 лет – 15%, старше 12 лет – 9% ($p = 0,008$; критерий Сомера = -0,33). При анализе отдельных симптомов ДН показана их низкая чувствительность в диагностике ВП. Наиболее часто наблюдали втяжение уступчивых мест грудной клетки (32,3%), которое в 2 раза чаще отмечалось у детей младше 4 лет (44,4%) по сравнению со старшими пациентами (22,4%), $p = 0,008$. Десатурацию с $SpO_2 \leq 96\%$ регистрировали у 30,8% больных без значимых возрастных особенностей. Тахипноэ отмечали относительно редко – 19,2% (95%ДИ 13,4–26,8%), достоверно чаще у детей младше 4 лет (33,3%) по сравнению со старшими пациентами (10,8%), $p = 0,006$. Другие проявления ДН встречались редко и не имели возрастных особенностей: раздувание крыльев носа – 13,8%, кряхтящее дыхание – 2,3%, акроцианоз – 1,5%.

БОС регистрировали чаще при наличии ДН (61,4%) по сравнению с ее отсутствием (15,3%), $p < 0,001$. Степень ДН прямо пропорционально возрастала с увеличением частоты выявления БОС: при ДН I степени БОС отмечался в 37,5%, ДН II – 62,5%, ДН III – 100% случаев ($p < 0,001$; критерий Сомера 0,47).

При физикальном обследовании детей с ВП наибольшую чувствительность продемонстрировал аускультативный синдром локальных изменений в легких (77,7%, 95%ДИ 69,8–84%), который выявляли с одинаковой частотой у детей старше 1 года (77%) и значительно реже у грудных детей (29%), $p = 0,02$. У 70% детей при аускультации выслушивали локальные дополнительные патологические шумы (хрипы, крепитация) – достоверно реже у детей до 1 года (14,3%) и старше 12 лет (45,5%) по сравнению с пациентами 1–11 лет (75,9%), $p < 0,001$. Влажные мелкопузырчатые хрипы выслушивались в 52% ВП и были наиболее характерными для детей 1–11 лет (75,9%) по сравнению с пациентами до 1 года (14,3%) и старше 12 лет (27,3%), $p = 0,008$. Другие дополнительные патологические шумы над очагом пневмонии выслушивали редко без значимых возрастных особенностей: среднепузырчатые хрипы – 23,8%, жужжащие хрипы – 6,2%, свистящие хрипы – 4,6%, крепитация – 3,8%. Локальное ослабление дыхания выслушивали у 40,8% детей, достоверно чаще в возрасте старше 4 лет

(53%) по сравнению с младшими пациентами (24%), $p = 0,007$. Бронхиальное дыхание регистрировали редко (6,9%) при наличии крупного очага инфильтрации (более 3 сегментов легкого).

При сравнительной перкуссии синдром локальных изменений выявляли в 46,2% (95%ДИ 37,8–54,7%) случаев, несколько чаще у детей в возрасте 1–11 лет (49%) по сравнению с пациентами до 1 года (14,3%) и старше 12 лет (36,4%), $p = 0,05$. Наиболее часто отмечали притупление перкуторного звука (92%); тупой звук над очагом инфильтрации был выявлен у 8% детей с тяжелой долевой пневмонией.

У 62,3% (95%ДИ 53,7–70,2%) пациентов с ВП при аускультации выслушивали двусторонние хрипы, что свидетельствовало о сопутствующем синдроме острого бронхита. Двусторонние хрипы регистрировали у детей младше 7 лет (67,9%) в 2 раза чаще по сравнению со старшими пациентами (33,3%), $p = 0,008$. ОПБ сопутствовал течению ВП в 45,4% (95%ДИ 37,1–54%) случаев, значимо преобладая у детей 1–6 лет (48,5%) по сравнению со старшими пациентами (25%), $p = 0,01$. Сопутствующий БОС выявлялся реже (32,3%, 95%ДИ 24,9–40,8%) и был более характерным для детей младше 4 лет (46,3%) по сравнению с пациентами старшего возраста (22,4%), $p = 0,005$.

В 6,2% (95%ДИ 3,2–11,7%) случаев ВП при физикальном обследовании был выявлен менингеальный синдром, который преобладал у детей старше 7 лет (16,7%) по сравнению с младшими пациентами (4%), $p = 0,02$. Во всех случаях менингеальная симптоматика была купирована в течение 1 суток госпитализации, что обусловило отказ от выполнения люмбальной пункции. Консультация невролога исключила течение острой нейроинфекции.

Для некоторых физикальных изменений установлены значимые различия в зависимости от степени тяжести ВП (Таблица 5). Показано, что ДН является надежным предиктором тяжелой ВП (Se 86,7%, Sp 61,7%). Возраст-зависимое тахипноэ являлось наиболее ценным симптомом в диагностике тяжелой ВП (Se 80%, Sp 88,7%) и повышало ее шансы в 31,4 раза. Менее значимыми предикторами тяжелой ВП являлись $SpO_2 < 96\%$ (Se 66,7%, Sp 73,9%) и втяжение

уступчивых мест грудной клетки (Se 66,7%, Sp 73%), которые повышали шансы тяжелой ВП в 5 раз.

Таблица 5 – Распределение физикальных синдромов и симптомов в зависимости от тяжести ВП

Синдром (симптом)	Тяжесть ВП			Уровень значимости p
	среднетяжелая, % (n = 115)	тяжелая, % (n = 15)	OR (95%ДИ)	
ДН	38,3	86,7	10,5 (2,3–48,7)	< 0,001
Тахипноэ	11,3	80	31,4 (7,8–54,1)	< 0,001
SpO ₂ < 96%	26,1	66,7	5,7 (1,8–17,9)	0,005
Втяжение уступчивых мест грудной клетки	27	66,7	5,4 (1,7–17,1)	0,007

Для уточнения значения БОС в генезе тяжелой ВП проанализировали частоту БОС при ДН I–III у детей с тяжелой ВП (n = 15). БОС являлся причиной ДН при тяжелой ВП у 11 из 13 пациентов (84,6%): у 9 из 11 детей с ДН II (81,8%) и у всех детей с ДН III (n = 2).

Анализ физикальных изменений в зависимости от этиологической группы ВП выявил неспецифичность большинства синдромов и симптомов. При атипичной бактериальной ВП несколько чаще отмечали шейную ЛАП (80%) по сравнению с другими этиологическими группами (вирусные ВП – 64%, типичные бактериальные – 70%, неуточненные – 62%), p = 0,3. ДН чаще развивалась при вирусных (55%) и атипичных бактериальных (50%) ВП по сравнению с типичными бактериальными (39%) и неуточненными ВП (35%), p = 0,08. ОПБ преобладал при атипичных бактериальных ВП (70%) по сравнению с вирусными (45%), типичными бактериальными (36%) и неуточненными (38%) ВП, p = 0,09. Менингеальный синдром незначительно чаще наблюдали при типичных (9%) и атипичных (10%) бактериальных ВП по сравнению вирусными (5%) и неуточненными (3%) группами, p = 0,2. Для ряда физикальных изменений установили значимые этиологические особенности (Рисунок 4).

Аускультативный синдром локальных изменений достоверно преобладал при типичных бактериальных ВП (89%) по сравнению с вирусными (71%, $p = 0,04$) и атипичными бактериальными ВП (50%, $p = 0,004$). Притупление перкуторного тона отмечали в 1,5 раза чаще у детей с типичной бактериальной ВП (59%) по сравнению с другими этиологическими группами (39,5%), $p = 0,04$.



Рисунок 4 – Физикальные синдромы и симптомы со значимыми различиями в этиологических группах ВП

Локальное выслушивание хрипов отмечали с сопоставимой частотой при вирусных, типичных бактериальных и неуточненных ВП (73,4%, $p = 0,5$); у детей с атипичной бактериальной ВП локальный очаг хрипов выявляли достоверно реже (30%), $p = 0,03$. Ослабленное и бронхиальное дыхание были характерными для типичных бактериальных (59% и 24%, соответственно) по сравнению с вирусными ВП (28% и 9%, соответственно), $p = 0,02$. Из явлений ДН значимые особенности установлены для втяжения уступчивых мест грудной клетки и раздувания крыльев носа, которые значимо преобладали при вирусных (45% и 29%, соответственно) по сравнению с типичными бактериальными ВП (23% и 2%, соответственно), $p < 0,01$. При типичных бактериальных ВП достоверно реже отмечали двусторонние дополнительные патологические шумы (41%, $p = 0,003$), свистящие хрипы и БОС (11%, $p = 0,01$) по сравнению с другими этиологическими группами.

Точность перкуторного и аускультативного методов в выявлении очага инфильтрации была проанализирована с учетом данных рентгенографии ОГК. Из 60 детей с наличием перкуторной локальной симптоматики у 54 результаты перкуссии совпали с очагом инфильтрации на рентгенограмме ОГК (90%, 95%ДИ 79,9–95,3%). Из 101 пациента с наличием аускультативного синдрома локальных изменений в 89 случаях результаты аускультации совпали с очагом инфильтрации на рентгенограмме ОГК (88,1%, 95%ДИ 80,4–93,1%). Данные перкуссии и аускультации в значительной степени взаимно сопряжены: $p < 0,001$, критерий $\phi = 0,37$. У 25 детей (19,2%, 95%ДИ 13,4–26,8%) протекала «немая» пневмония с отсутствием локальной симптоматики.

После выписки детей из стационара проведен анализ продолжительности заболевания в целом, госпитализации и сохранения основных клинических синдромов. Ме (IQR) продолжительности заболевания (в целом) составили 15 (13–17) суток; госпитализации – 11 (8–12) суток; лихорадки (в целом) – 6 (5–8) суток; лихорадки (в стационаре) – 2 (1–3) суток; синдрома интоксикации (в стационаре) – 3 (2–4) суток; ДН (в стационаре) – 0 (0–1) суток; синдрома

локальных изменений в легких (по данным перкуссии и аускультации) – 3 (2–5) суток.

Выявлены прямые слабые корреляции возрастного фактора со сроками госпитализации ($r = 0,2$, $p = 0,02$) и длительностью сохранения синдрома локальных изменений в легких ($r = 0,2$, $p = 0,04$); продолжительность сохранения ДН обратно коррелировала с возрастом пациентов ($r = -0,3$, $p = 0,02$).

Анализ продолжительности сохранения синдромов ВП в зависимости от степени тяжести выявил более медленное купирование явлений интоксикации ($p = 0,008$) и ДН ($p < 0,001$) при тяжелых ВП (Рисунок 5).

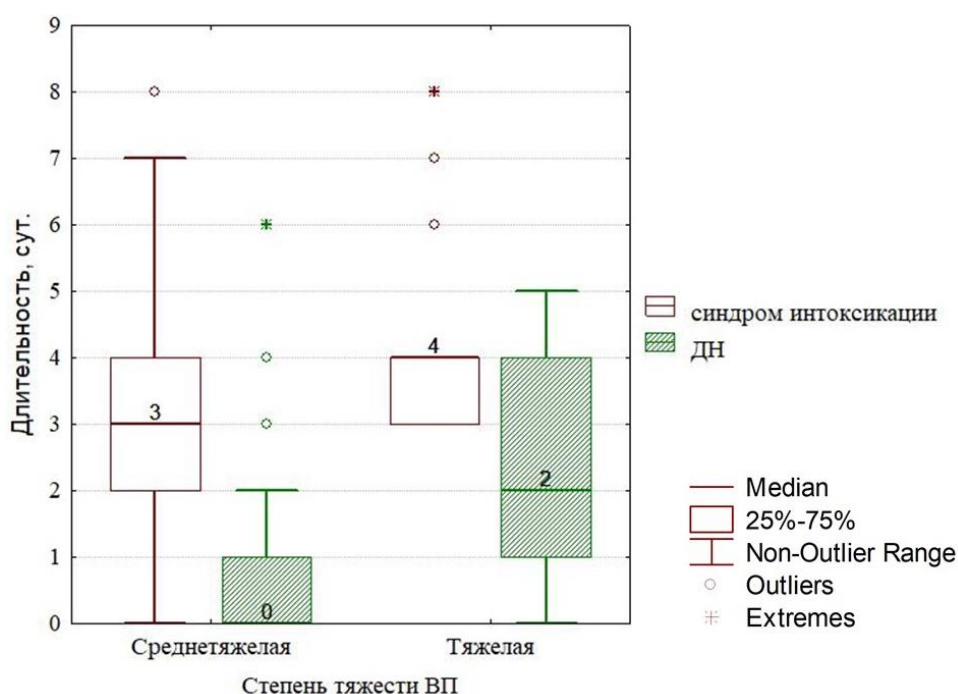


Рисунок 5 – Длительность сохранения синдромов интоксикации и ДН в зависимости от тяжести ВП

Интоксикационный синдром достоверно дольше сохранялся при вирусных и типичных бактериальных по сравнению с атипичными бактериальными и неуточненными ВП ($p = 0,01$). При типичных бактериальных ВП исчезновение локальной симптоматики в легких отмечалось в более поздние сроки по сравнению с вирусными ($p = 0,004$), атипичными бактериальными ($p = 0,005$) и неуточненными ($p < 0,001$) этиологическими группами (Рисунок 6).

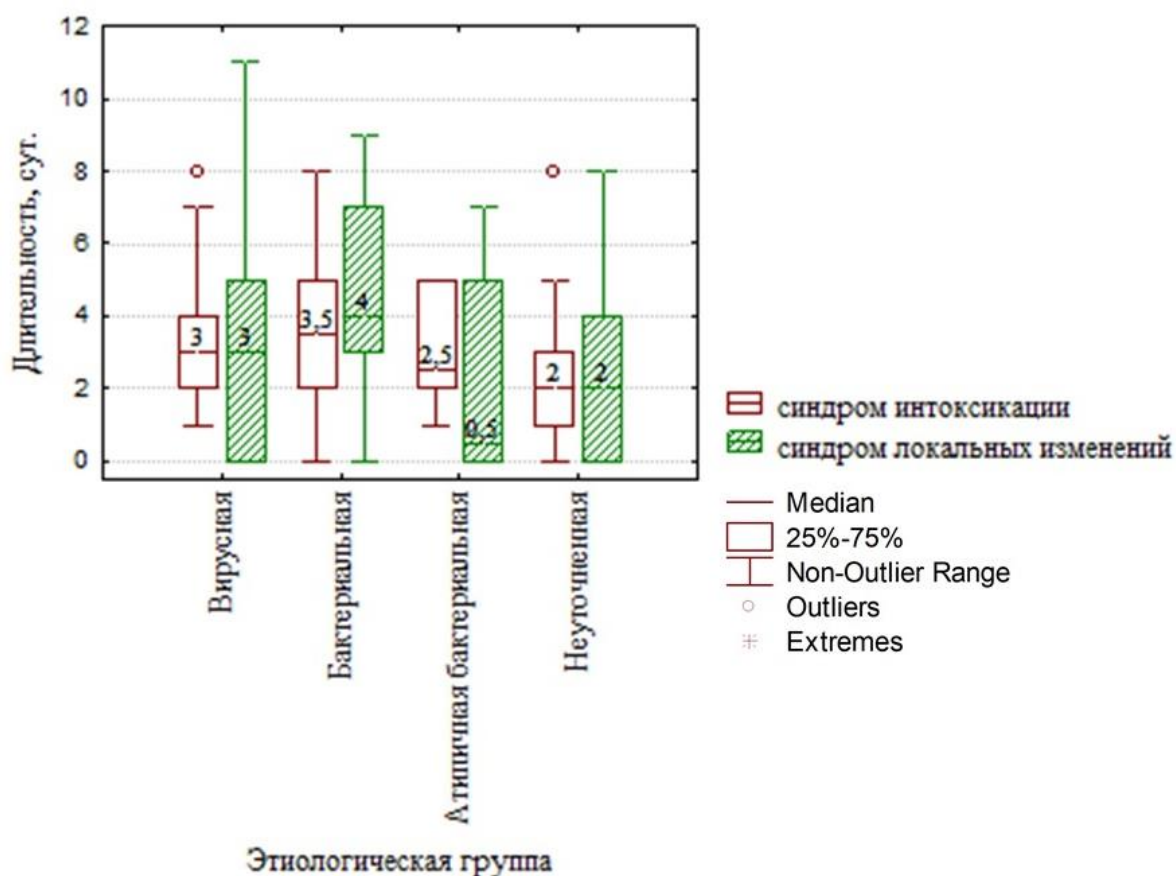


Рисунок 6 – Длительность сохранения синдромов интоксикации и локальных изменений в легких в зависимости от этиологической группы ВП

3.5 Лабораторная характеристика пневмонии у детей в зависимости от возраста

Проанализирована частота качественных изменений гематологических показателей при ВП у детей разного возраста. Установлено отсутствие значимых возрастных особенностей изменений лейкоцитарных показателей при ВП ($p > 0,05$). В 64% случаев ВП отмечали нормальное количество лейкоцитов, в 31% – лейкоцитоз. Лейкоцитоз преобладал у детей 7–11 лет (46%), относительно редко встречался в возрасте до 4 лет (26%) и старше 12 лет (27%), $p = 0,2$. Абсолютный нейтрофилез (37%) сопутствовал течению 69% ВП у детей 7–11 лет и редко выявлялся в возрасте до 4 лет (26%), $p = 0,053$. Относительный сегментоядерный нейтрофилез (75%) встречался с одинаковой частотой у детей разного возраста (71–85%), $p = 0,8$. Редко выявляли лейкопению (5%), нейтропению (абсолютная – 4%, относительная – 9%). Относительный палочкоядерный нейтрофилез выявили

в 47% случаев ВП, чаще у детей старше 7 лет (67%) по сравнению с младшими пациентами (37%), $p = 0,3$. Частота повышения количества мета- и миелоцитов постепенно увеличивалась с возрастом детей (до 1 года – 0%, 1–6 лет – 4% и 2%, соответственно), достигала наибольших значений у пациентов 7–11 лет (8% и 15%, соответственно) и снижалась в старшем школьном возрасте (0% и 9% соответственно), $p = 0,6$. Относительную эозинопению (53%) чаще регистрировали у детей старше 7 лет (68%) по сравнению с младшими пациентами (50%), $p = 0,4$. Эозинофилия выявлена у 2% детей дошкольного возраста. Относительную базофилию (8%) чаще регистрировали у детей до 1 года (29%) по сравнению со старшими пациентами (7%), $p = 0,06$. Относительный моноцитоз (17%) чаще выявляли у детей 7–11 лет (23%) по сравнению с пациентами до 7 лет (16%) и старше 12 лет (18%), $p = 0,5$. У 25% пациентов регистрировали относительную моноцитопению, частота которой возрастала с возрастом детей (до 1 года – 0%, 1–3 лет – 19%, 4–6 лет – 27%, 7–11 лет – 38%, старше 12 лет – 45%), $p = 0,3$. Скорость оседания эритроцитов была повышенной в 85% случаев ВП, реже у детей до 1 года (57%) по сравнению с пациентами старше 1 года (81%, $p = 0,2$). Повышение CRP (79%) имело наибольшую чувствительность в диагностике ВП у детей старше 4 лет (86,8%); в возрасте до 1 года повышение CRP отмечалось в 57% случаев, 1–3 лет – в 70%, $p = 0,2$.

В 9% случаев ВП при поступлении в стационар диагностировали тромбоцитоз, который достоверно чаще встречался у грудных детей (71%), далее с возрастом его распространенность снижалась: дети 1–3 лет – 11%, 4–6 лет – 4%, старше 7 лет – 0% ($p < 0,001$). Тромбоцитопению регистрировали редко (7%), несколько чаще у детей 4–6 лет (12%) по сравнению с другими возрастными группами (5%), $p = 0,4$. Распространенность макротромбоцитемии ($\uparrow$ MPV) постепенно увеличивалась с возрастом (дети до 1 года – 0%, 1–3 лет – 4%, 4–6 лет – 13%), достигала наибольших значений у детей 7–11 лет (31%) и снижалась у пациентов старше 12 лет (18%), $p = 0,3$. Микротромбоцитемия ($\downarrow$ MPV) выявлена у одного ребенка в возрасте 5 лет 2 месяцев (0,8%). Случаи повышения PDW и P-LCR отсутствовали. Снижение степени анизоцитоза тромбоцитов ($\downarrow$ PDW)

отмечалось в 6% случаев ВП, преобладало у грудных детей (14%), реже встречалось у детей в возрасте 1–11 лет (6%) и отсутствовало у старших школьников, $p = 0,8$. Схожие возрастные особенности выявлены для частоты снижения P-LCR (14%): дети до 7 лет – 16%, 7–11 лет – 8%, старше 12 лет – 0%. Качественные изменения среднего объема тромбоцитов находились в обратной взаимосвязи с изменениями степени анизоцитоза и доли крупных тромбоцитов.

Учитывая различные референтные значения большинства гематологических показателей у детей разного возраста, изучение их абсолютных значений в возрастном аспекте не проводили. При проведении корреляционного анализа выявили значимое влияние возрастного фактора на ряд лабораторных показателей (Рисунок 7).

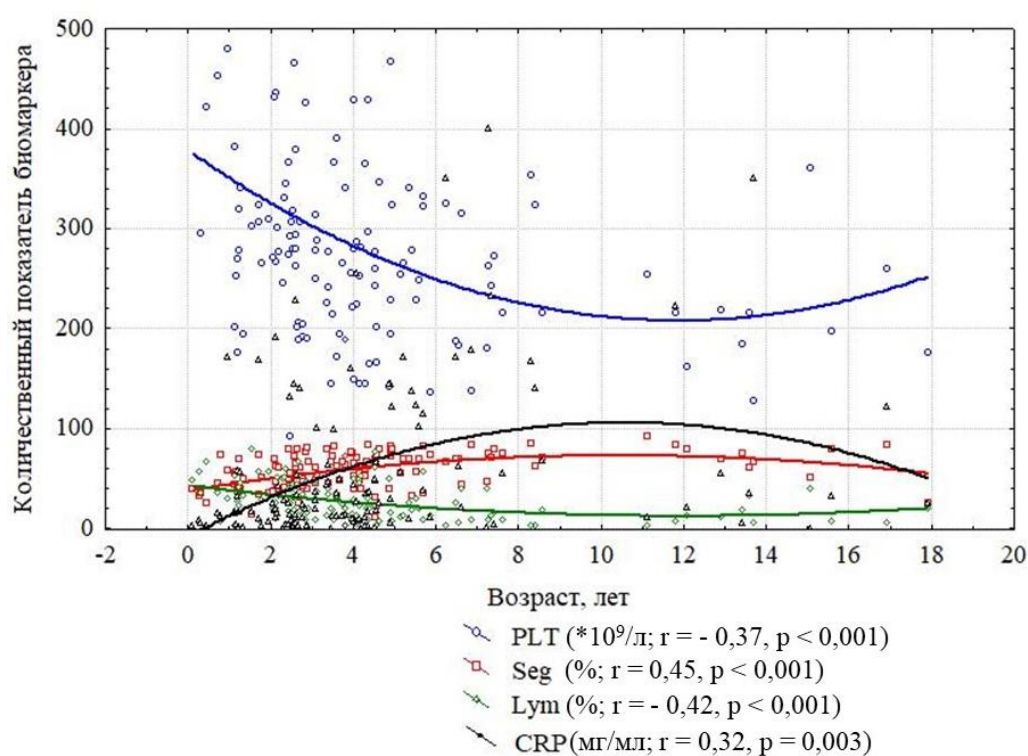


Рисунок 7 – Значимые умеренные корреляции возраста и лабораторных показателей у детей с ВП

С увеличением возраста достоверно повышались значения Seg, CRP, снижались – Lym, PLT. Количество тромбоцитов достигало наименьших значений у детей в возрасте 10–13 лет, после чего имело тенденцию к возрастанию.

Корреляции тромбоцитарных показателей MPV, PDW, P-LCR с возрастным фактором были слабыми ($r = 0,2$, $p = 0,002$) и не считались клинически значимыми.

3.6 Лабораторная характеристика пневмонии в зависимости от степени тяжести

Проведено сравнение гематологических показателей в зависимости от степени тяжести ВП у детей младше 4 лет (средние сроки госпитализации – $5 \pm 3,1$ суток). Выборки составили 12 пациентов с тяжелой и 42 – со среднетяжелой ВП. При анализе результатов лабораторного обследования в зависимости от тяжести ВП в большинстве случаев выявили их неспецифичность. Гематологические показатели со значимыми различиями в зависимости от степени тяжести ВП представлены ниже (Таблица 6).

Таблица 6 – Гематологические показатели со значимыми различиями в зависимости от степени тяжести ВП у детей младше 4 лет

Лабораторный показатель (ед. измерения)	Тяжесть ВП		Уровень значимости p
	среднетяжелая, Ме (IQR) (n = 42)	тяжелая, Ме (IQR) (n = 12)	
WBC ($\cdot 10^9/\text{л}$)	10,3 (7,55–15,1)	14,55 (11,15–22,95)	0,012
ANC ($\cdot 10^9/\text{л}$)	4,79 (2,94–6,66)	9,9 (4,59–15,12)	0,011
ABC ($\cdot 10^9/\text{л}$)	0,19 (0,04–1,04)	0,92 (0,34–2,50)	0,011
Band (%)	2 (0,5–8,5)	6,5 (2,5–13,5)	0,03
Lym (%)	34,5 (25–50,5)	19 (7–36)	0,006
ΔBand (%/сут)	-0,15 (-0,91–0)	-0,56 (-1,54 – -0,21)	0,03
ΔANC ($\cdot 10^9/(\text{л} \cdot \text{сут})$)	-1,83 (-5,18 – -0,57)	-4,74 (-8,94 – -1,98)	0,04
ΔABC ($\cdot 10^9/(\text{л} \cdot \text{сут})$)	-0,1 (-1,04 – 0)	-0,9 (-2,15 – -0,25)	0,007
LII ₀ (y.e.)	1,15 (0,75–1,86)	2,86 (1,16–10,25)	0,014
N/L (y.e.)	1,62 (0,86–2,39)	3,82 (1,38–12,28)	0,008

При тяжелых по сравнению со среднетяжелыми ВП выявили достоверно более высокие показатели WBC (в 1,4 раза), ANC (в 2 раза), ABC (в 4,8 раза) и Band (в 3,2 раза). Наиболее значимыми статистическими различиями обладал показатель Lym, который при тяжелых ВП был в 1,8 раза меньшим по сравнению со среднетяжелыми ВП ($p = 0,006$). Из восьми изучаемых гематологических индексов для двух выявлены значимые различия в зависимости от степени тяжести: при тяжелых ВП значения LПо в 2,5 раза, а N/L в 2,4 раза превышали таковые по сравнению с группой среднетяжелой ВП. Установлена достоверно более быстрая нормализация абсолютных сегменто- и палочкоядерного нейтрофилиза у детей с тяжелой ВП, что объяснялось более высокими ANC и ABC при поступлении в стационар при тяжелых ВП; на момент выписки данные показатели не зависели от степени тяжести заболевания. Концентрация CRP и тромбоцитарные показатели не зависели от степени тяжести ВП у детей ($p > 0,4$). Диагностическая способность лабораторных показателей выявлять тяжелую ВП у детей до 4 лет была определена в ROC-анализе (Таблица 7).

Таблица 7 – Диагностическая ценность гематологических показателей в выявлении тяжелой ВП у детей до 4 лет

Лабораторный показатель (ед. измерения)	Точка отсечения	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	AUC (95%ДИ), см ²
WBC (*10 ⁹ /л)	$\geq 11,05$	83	64	39,7	92,9	0,737 (0,597–0,876)
ANC (*10 ⁹ /л)	$\geq 5,75$	67	68	37,4	87,8	0,736 (0,589–0,883)
ABC (*10 ⁹ /л)	$\geq 0,22$	92	55	36,8	96	0,742 (0,611–0,874)
Band (%)	$\geq 2,5$	75	52	30,8	87,9	0,692 (0,549–0,836)
Lym (%)	≤ 22	67	79	47,6	89,3	0,759 (0,597–0,922)
N/L (y.e.)	$\geq 2,7$	67	77	45,4	89,1	0,748 (0,579–0,917)
LПо (y.e.)	$\geq 1,4$	75	66	38,6	90,2	0,731 (0,549–0,913)

За исключением Band, во всех случаях имело место неравенство $0,7 < AUC < 0,8$, что свидетельствовало о хорошей диагностической информативности рассмотренных показателей в классификации ВП по степени тяжести; наибольшие значения AUC имели Lym (0,759) и N/L (0,748). Наибольшие показатели Se выявлены для ABC (92%) и WBC (83%), Sp – для Lym (79%) и индекса N/L (77%). Учитывая невысокую распространенность тяжелой ВП (22,2%), более информативными показателями являлись PPV и NPV. Установлена невозможность диагностировать тяжелые ВП на основании оценки параметров гемограммы, поскольку во всех случаях значения PPV были менее 50%. При этом оценка гемограммы позволяла с высокой вероятностью исключить тяжелую ВП при отрицательном результате теста. Так, $ABC < 0,22 \cdot 10^9/\text{л}$ и $WBC < 11,05 \cdot 10^9/\text{л}$ исключали течение тяжелой ВП с вероятностью 96% и 92,9%, соответственно. Индексы LПо и N/L не имели значимых преимуществ в диагностике степени тяжести ВП по сравнению с изолированной оценкой гематологических показателей.

3.7 Лабораторная характеристика пневмонии в зависимости от этиологической группы

Проведено сравнение качественных изменений гематологических показателей при ВП в зависимости от этиологической группы. Лейкоцитоз был более характерным для типичной и атипичной бактериальных ВП (по 50%) по сравнению с вирусными (19%) и неуточненными ВП (15%), $p = 0,004$. Абсолютный нейтрофилез также преобладал при типичных (57%) и атипичных (60%) бактериальных по сравнению с вирусными (24%) и неуточненными (21%) ВП ($p = 0,004$), что объясняется сильной корреляцией качественных изменений WBC и ANC ($p < 0,001$, критерий Сомера = 0,6). Шансы течения типичной бактериальной ВП значительно повышались при выявлении лейкоцитоза (OR 4,8, 95%ДИ 2,2–10,8) и абсолютного нейтрофилеза (OR 4,7, 95%ДИ 2,2–10), $p < 0,01$. Распространенность лейкопении и абсолютной сегментоядерной нейтропении

была сопоставимой в различных этиологических группах ВП ($p > 0,2$). В лейкоцитарной формуле значимые этиологические особенности выявлены лишь для показателей Band и Eos. Палочкоядерный нейтрофилез достоверно чаще регистрировали при типичных бактериальных (70%) по сравнению с вирусными (38%), атипичными бактериальными (40%) и неуточненными (29%) ВП ($p < 0,001$). Относительная эозинопения достоверно чаще отмечали при типичных (75%) и атипичных (70%) бактериальных ВП по сравнению с вирусными (36%) и неуточненными (41%) ВП, $p < 0,001$.

Качественные изменения тромбоцитарных показателей значимо не различались в зависимости от этиологической группы ВП. Тромбоцитоз несколько чаще выявляли при атипичных бактериальных (30%) по сравнению с вирусными (10%), типичными бактериальными (7%) и неуточненными ВП (6%), $p = 0,4$. Тромбоцитопения преобладала в группе неуточненных ВП (12%), реже отмечалась при типичных бактериальных (7%) и вирусных ВП (5%), отсутствовала при атипичных бактериальных ВП, $p = 0,3$. Макротромбоцитемия чаще выявляли при вирусных ВП (19%) по сравнению с другими группами (типичные бактериальные – 7%, атипичные – 10%, неуточненные – 9%), $p = 0,4$. Микротромбоцитемия зафиксирована лишь у одного пациента с неуточненной ВП (3%). Снижение степени анизоцитоза тромбоцитов несколько чаще регистрировали при атипичных бактериальных (10%) по сравнению с вирусными (5%), типичными бактериальными (7%) и неуточненными ВП (6%), $p = 0,2$. В группе атипичных бактериальных ВП снижение доли крупных тромбоцитов выявляли в 2 раза чаще (30%) по сравнению с пневмониями вирусной (10%), типичной бактериальной (14%) и неуточненной этиологии (15%), $p = 0,4$.

Проанализированы количественные значения гематологических показателей в различных этиологических группах ВП (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты лабораторного обследования со значимыми различиями в зависимости от этиологической группы ВП

Лабораторный показатель (ед. измерения)	Этиологическая группа				Вся когорта, Me (IQR)	Уровень значимости p
	вирусная, Me (IQR)	бактериальная, Me (IQR)	атипичная бактериальная, Me (IQR)	неуточненная, Me (IQR)		
WBC (*10 ⁹ /л)	10,4 (7,2–12,1)	14,1 (11,5–23,4)	13,4 (7,6–16,9)	9,5 (6,3–12,5)	11,1 (8–16,8)	< 0,001
ANC (*10 ⁹ /л)	4,9 (3–8)	10,2 (5,7–17,8)	10,3 (2,9–11,8)	4,6 (3,3–7,6)	5,8 (3,7–10,9)	< 0,001
ABC (*10 ⁹ /л)	0,3 (0,08–0,7)	1,2 (0,4–3)	0,6 (0,09–0,9)	0,2 (0,1–0,7)	0,5 (0,1–1,3)	< 0,001
Seg (%)	49 (39–62)	68 (52,5–74)	68,5 (51–80)	55 (45–70)	61 (44–72)	0,01
Band (%)	3 (1–6)	8 (3–13,5)	4 (1–6)	2,5 (1–7)	4 (1–9)	0,004
Lym (%)	33 (21–44)	13 (7–28,5)	20 (15–25)	24,5 (15–44)	24,5 (12–39)	< 0,001
Eos (%)	1 (0–2)	0 (0–0,5)	0 (0–1)	1 (0–2)	0 (0–2)	< 0,001
ESR (мм/ч)	21 (13–26)	30 (17–40)	26 (8–33)	23,5 (15–30)	24 (15–33)	0,01
LII _{к-к} (y.e.)	0,8 (0,2–1,5)	4,4 (1,4–7,8)	3,4 (1–5,6)	1,4 (0,5–3,2)	1,5 (0,5–4,6)	< 0,001
LII _о (y.e.)	1,3 (0,8–2,4)	4,1 (1,7–7)	2,4 (1,8–5,2)	1,8 (0,8–3,5)	2 (1–4,5)	< 0,001
N/L (y.e.)	1,6 (1,1–3,3)	4,3 (2,3–12,7)	3,3 (2–5,6)	2,5 (1–5,5)	2,8 (1,3–6,6)	< 0,001
IIR (y.e.)	5,2 (2,9–9,2)	2,5 (1,5–5)	3,7 (1,4–12,5)	4,5 (3,1–8)	4 (2,2–8)	0,006
CRP/MPV (мг/10 ¹⁵ фл ²)	1,2 (0,3–1,9)	13,7 (6,6–20,3)	1,2 (0,4–2,8)	1,6 (0,6–3,4)	2,4 (0,9–6,6)	< 0,001
CRP (мг/л)	10,6 (3,4–18,4)	127,7 (59,9–171,8)	11 (3–25,8)	14,9 (4,8–28,6)	21,5 (8,2–62,5)	< 0,001

При типичных бактериальных ВП выявлены достоверно более высокие значения WBC, ANC, ABC, Seg, Band, ESR и более низкие показатели Lym, Eos по сравнению с вирусными и неуточненными этиологическими группами ($p < 0,01$). При сравнении вирусных и типичных бактериальных ВП наиболее существенные различия наблюдались для абсолютного содержания сегменто- и палочкоядерных нейтрофилов. При типичных бактериальных ВП значения ANC,

ABC превышали таковые при вирусных ВП в 2,1 и 4 раза, соответственно. Значения CRP были значимо выше при типичных бактериальных ВП по сравнению с другими этиологическими группами, что считалось клинически незначимым ввиду использования CRP в алгоритме этиологической диагностики. Установлена сложность дифференциации типичных и атипичных бактериальных ВП с помощью гемограммы и CRP, поскольку значимые различия наблюдались только для показателя ABC, который при атипичных ВП был в 2 раза меньшим ($p = 0,01$). Тромбоцитарные показатели (PLT, MPV, PDW, P-LCR) при поступлении в стационар не различались в зависимости от этиологической группы ВП ($p > 0,4$).

Для пяти из восьми изучаемых гематологических индексов выявлены значимые этиологические особенности. Значения LI_{K-K} , LI_{Io} , NL были достоверно меньшими при вирусных по сравнению с типичными и атипичными бактериальными ВП ($p < 0,01$). Установлено, что LI_{K-K} превосходит ANC и ABC по способности дифференцировать вирусные и типичные бактериальные ВП – значения индекса в данных этиологических группах различаются в 5,5 раз ($p < 0,001$). Сложный алгоритм расчета LI_{K-K} и значимое влияние на него возрастного фактора препятствуют широкому использованию индекса в клинической практике. При типичных бактериальных ВП значения IIR в 2 раза превышали таковые у детей с вирусной ВП ($p = 0,001$). Показано, что использование соотношения CRP/MPV не имеет преимуществ по сравнению с изолированной оценкой CRP. Показатели тромбоцитарных индексов (MPV/PLT, PDW/PLT, $MPV \cdot PDW/PLT$) не зависели от этиологической группы ВП.

Была изучена прогностическая способность лейкоцитарных показателей (WBC, ANC, ABC, Seg, Band, Lym, Eos) и индексов (LI_{K-K} , LI_{Io} , N/L, IIR) дифференцировать типичные бактериальные ВП ($n = 44$) от вирусных ($n = 42$). Установлено, что для решения данной задачи наибольшей диагностической ценностью обладали $Lym \leq 28,5\%$ (AUC 0,72, 95%ДИ 0,65–0,859; PPV 70,2%, NPV 71,8%) и $WBC \geq 12,2 \cdot 10^9/л$ (AUC 0,71, 95%ДИ 0,636–0,847; PPV 76,2%, NPV 72,7%). Значимое влияние возрастного фактора на показатели гемограммы и

близкое к среднему качество бинарного классификатора ($AUC < 0,73$) обуславливают невозможность дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных ВП с помощью гематологического метода.

Для лейкоцитарных и тромбоцитарных показателей была проанализирована их средняя ежедневная динамика в процессе госпитализации с определением уровня значимости в зависимых выборках – при поступлении в стационар и при выписке (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели динамики гематологических показателей при ВП

Лабораторный показатель (ед. измерения)	Количественная характеристика, Me (IQR)	Уровень значимости p	Лабораторный показатель (ед. измерения)	Количественная характеристика, Me (IQR)	Уровень значимости p
ΔWBC (*10 ⁹ кл/(л*сут))	-0,37 (-0,84–0)	< 0,001	ΔMon (%/сут.)	-0,04 (-0,4–0,31)	0,07
ΔANC (*10 ⁹ кл/(л*сут))	-0,33 (-0,94 – -0,1)	< 0,001	ΔEos (%/сут.)	0,15 (0–0,38)	0,01
ΔABC (*10 ⁹ кл/(л*сут))	-0,04 (-0,14 – -0,01)	0,003	ΔPLT (10 ⁹ кл/(л*сут.))	11,1 (5,38–23,36)	< 0,001
ΔSeg (%/сут)	-2,09 (-3,89 – -0,78)	< 0,001	ΔMPV (фл/сут.)	-0,01 (-0,05–0,04)	0,06
$\Delta Band$ (%/сут)	-0,36 (-0,82 – -0,07)	< 0,001	ΔPDW (%/сут.)	-0,01 (-0,1–0,06)	0,06
ΔLym (%/сут)	2,79 (1,45–4,29)	< 0,001	$\Delta P-LCR$ (%/сут.)	-0,09 (-0,45–0,27)	0,009
ΔESR (мм/24*час ²)	-0,78 (-1,6 – -0,08)	0,008	-	-	-

Значимые изменения гематологических показателей установлены для всех показателей ($p < 0,01$), кроме MPV, PDW и Mon. В ходе лечения содержание лейкоцитов и нейтрофилов значимо снижалось, а лимфоцитов и эозинофилов – возрастало. Наиболее выраженные изменения выявлены для количества тромбоцитов, ежедневный прирост которых составил в среднем $11,1 \cdot 10^9$ кл/л. Возрастание PLT отмечалось в 92% случаев ВП, а у 33% детей в периоде реконвалесценции развился тромбоцитоз (против 9% на момент госпитализации), $p < 0,001$. P-LCR достоверно снижалась в течение ВП; а при выписке сниженные значения P-LCR (< 13%) наблюдались у 27% детей (против 14% на момент

госпитализации; $p < 0,01$). Выявлены достоверное снижение доли детей с макротромбоцитемией (с 12% до 6%, $p = 0,02$) и близкие к значимым тенденции к уменьшению MPV и PDW в течение ВП ($p = 0,6$). ESR достоверно снижалась к выписке пациентов ($p = 0,008$), но оставалась повышенной в 65% случаев ВП (против 87% на момент госпитализации, $p = 0,2$).

Динамика ряда гематологических показателей при ВП имела значимые особенности в различных этиологических группах (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели динамики гематологических показателей за период госпитализации со значимыми различиями в зависимости от этиологической группы ВП

Лабораторный показатель (ед. измерения)	Этиологическая группа ВП				Уровень значимости p
	вирусная, Me (IQR)	бактериальная, Me (IQR)	атипичная бактериальная, Me (IQR)	неуточненная, Me (IQR)	
ΔWBC (* 10^9 /(л*сут.))	-0,17 (-0,6–0,05)	-0,7 (-1,8– -0,3)	-0,4 (-0,6– -0,3)	-0,1 (-0,5–0,2)	< 0,001
ΔANC (* 10^9 /(л*сут.))	-0,2 (-0,7– -0,1)	-0,6 (-1,3– -0,3)	-0,6 (-1,1– -0,2)	-0,2 (-0,5– -0,05)	0,003
ΔABC (* 10^9 /(л*сут.))	-0,03 (-0,08–0)	-0,13 (-0,3– -0,02)	-0,04 (-0,1– -0,01)	-0,02 (-0,06–0)	0,002
$\Delta Band$ (%/сут.)	-0,28 (-0,6– -0,08)	-0,7 (-1,3– -0,1)	-0,3 (-1,3– -0,09)	-0,2 (-0,5–0)	0,02
ΔPLT (* 10^9 /(л*сут.))	11,2 (5,8–18,2)	11,6 (7,4–28,5)	5 (3,3–10)	14 (5,4–33,7)	0,04
ΔMPV (фл/сут.)	0 (-0,05–0,02)	-0,04 (-0,08–0)	0,01 (-0,04–0,07)	0,02 (-0,05–0,05)	0,04

Установлено, что при типичных бактериальных ВП средняя ежедневная убыль значений лейкоцитарных показателей (WBC, ANC, ABC, Band) была более быстрой по сравнению с вирусными и неуточненными ВП. Наиболее существенные различия наблюдались для WBC и ABC, нормализация которых происходила интенсивнее при типичных бактериальных по сравнению вирусными ВП (WBC – в 4,2 раза, $p = 0,001$; ABC – в 4,3 раза, $p = 0,006$). Более быстрая динамика WBC, ANC, ABC и Band при типичных бактериальных ВП была обусловлена их более высокими значениями на момент госпитализации,

поскольку при выписке значения данных показателей были сопоставимыми в различных этиологических группах ($p > 0,2$). Не выявлены значимые особенности динамики гематологических показателей при атипичных бактериальных ВП по сравнению с другими этиологическими группами ($p > 0,05$); обращает внимание, что, несмотря на сопоставимые количества лейкоцитов при поступлении в стационар, их снижение происходило почти в 2 раза медленнее при атипичных по сравнению типичными бактериальными ВП ($p = 0,07$).

Несмотря на сопоставимые значения тромбоцитарных показателей при поступлении в стационар, выявлены значимые особенности их динамики в зависимости от этиологической группы ВП. При атипичных ВП установлен меньший средний ежедневный прирост PLT по сравнению с вирусными (в 2,4 раза, $p = 0,04$), типичными бактериальными (в 2,3 раза, $p = 0,01$) и неуточненными ВП (в 2,8 раза, $p = 0,02$). При типичных бактериальных ВП снижение MPV происходило достоверно быстрее по сравнению вирусными ($p = 0,02$), атипичными бактериальными ($p = 0,03$) и неуточненными ВП ($p = 0,04$). При выписке из стационара количество тромбоцитов значимо не различалось в зависимости от этиологической группы ВП, а их средний объем при типичных бактериальных ВП был достоверно меньшим (Me (IQR) = 8,65 (8,2–9,01) фл) по сравнению с вирусными ВП (Me (IQR) = 9,25 (8,8–10,1) фл), $p = 0,02$.

ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОЙ И ТИПИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Представленные выше клинико-лабораторные особенности ВП в различных этиологических группах не позволяли надежно прогнозировать этиологию заболевания, а также рассматривались по отдельности без учета возможных рациональных комбинаций. Для оценки целесообразности использования комбинации клинико-анамнестических и лабораторных данных в дифференциальной диагностике вирусной и типичной бактериальной ВП у детей, был проведен многомерный статистический анализ методом бинарной логистической регрессии. Группу типичной бактериальной ВП составили 44 ребенка, группу вирусной – 76 детей, которые, согласно используемому алгоритму, переносили вирусную ($n = 42$) или неуточненную ВП ($n = 34$). Предпосылками к объединению данных этиологических групп явились отсутствие между ними статистически значимых различий большинства клинико-лабораторных показателей, а также возможность выжидательной терапевтической тактики в течение суток без назначения антибактериальных средств до получения результатов расширенного лабораторного обследования. Атипичные ВП, составляя малую долю в структуре ВП у детей, не учитывались при построении модели. В качестве переменной отклика рассматривалась бинарная переменная: 0 – вирусная ВП (отрицательное событие), 1 – типичная бактериальная ВП (положительное событие). В качестве потенциальных предикторов этиологии ВП в исходную обучающую матрицу было включено 68 признаков. Из анамнестических данных анализировались пол, возраст, длительность заболевания, кашля и лихорадки на момент госпитализации, наличие ринореи, одышки, «двухволновой» лихорадки, вакцинальный статус, фенотип кашля, наличие сопутствующих заболеваний и др. При физикальном обследовании оценивались T , SpO_2 , наличие синдромов ринита, БОС, ДН, аускультативного и перкуторного синдрома локальных изменений в легких и др. Категориальными являлись переменные «тип дыхания» (везикулярное / жесткое / ослабленное /

бронхиальное) и «дополнительные патологические шумы» (крепитация / влажные мелко-, среднепузырчатые / сухие жужжащие, свистящие хрипы, выслушиваемые локально или диффузно), которые программой IBM SPSS Statistics автоматически были преобразованы в несколько дихотомических признаков. Некоторые количественные переменные были дополнительно преобразованы в порядковые в соответствии с их логическим значением. Так, учитывая возрастание доли бактериальных ВП у детей старше 4 лет, возрастной фактор анализировался с различными пороговыми значениями – 2,5 / 3 / 3,5 / 4 / 4,5 / 5 лет; возраст пациента менее данных значений обозначали «0», равно и более – «1». Гематологические данные включали показатели общего анализа крови. Из инструментальных данных в анализ вошли: тип инфильтрации легочной ткани (альвеолярный, очаговый, интерстициальный); характер поражения легких (одно-, двустороннее); количество вовлеченных сегментов; наличие выпота в плевральной полости.

Была построена статистически значимая регрессионная модель дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной ВП у детей, представленная формулой (5)

$$y = \frac{1}{1 + e^{2,87 \cdot X_1 - 2,2 \cdot X_2 - 0,13 \cdot X_3 - 0,12 \cdot X_4 + 0,44 \cdot X_5 - 2,04}}, \quad (5)$$

где y – вероятность типичной бактериальной ВП у детей, X_1 – БОС (нет – 0, есть – 1), X_2 – возраст (< 4,5 лет – 0, $\geq$ 4,5 лет – 1), X_3 – ANC ($\cdot 10^9$ клеток/л), X_4 – Band (%), X_5 – PDW (%).

Процесс построения модели состоял из пяти шагов, на каждом из которых был отобран наиболее значимый предиктор. Введение независимых переменных в модель осуществилось в следующем порядке: ANC, возраст, БОС, Band, PDW. В результате классификационная способность регрессионной модели улучшилась на 15% – с 69,2% на 1 шаге до 84,2% на 5 шаге. По умолчанию программой использовалось пороговое значение $y = 0,5$; при $y > 0,5$ построенная модель верно идентифицировала 34 из 44 случаев типичной бактериальной ВП (77,3%), при $y \leq 0,5$ модель верно выявляла 67 из 76 случаев вирусной ВП (88,2%).

Проанализированы статистические характеристики независимых переменных регрессионной модели (Таблица 11).

Таблица 11 – Независимые переменные модели дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной ВП у детей

Наименование и градация предиктора	Код	Коэффициент модели B_i	Ст. ошибка	Критерий Вальда	Уровень значимости p	OR (95%ДИ)
БОС: -нет – 0; -есть – 1.	X1	-2,87	0,86	11,06	0,001	0,57 (0,01–0,31)
Возраст: - < 4,5 лет – 0; - $\geq 4,5$ лет – 1.	X2	2,20	0,59	13,76	< 0,001	9,01 (2,82–28,79)
ANC (* 10^9 клеток/л)	X3	0,13	0,05	7,86	0,005	1,14 (1,04–1,25)
Band (%)	X4	0,12	0,04	8,38	0,004	1,12 (1,04–1,22)
PDW (%)	X5	-0,44	0,18	5,55	0,019	0,65 (0,45–0,93)
Константа	-	2,04	2,02	1,01	0,03	-

Коэффициенты B_i определили формулу модели. Показатель OR показывает во сколько раз изменятся шансы типичной бактериальной ВП при изменении значения предиктора на единицу. Шансы типичной бактериальной ВП повышались у детей $\geq 4,5$ лет, при возрастании ANC и Band; понижались – у детей младше 4 лет, при наличии БОС и возрастании PDW. 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, $p < 0,001$). Корреляционный анализ между независимыми переменными доказал отсутствие мультиколлинарности ($|r| < 0,7$) и подтвердил корректность проведенного анализа. Выявлено близкое к нормальному распределение остатков (разницы между наблюдаемыми и предсказанными вероятностями зависимой переменной) – критерий Колмогорова-

Смирнова составил 1,549 при $p = 0,052$; таким образом, прогностическая модель являлась адекватной и корректно описывала экспериментальные данные.

Для более точного решения задачи классификации в выявлении случаев типичной бактериальной ВП как прогностически наиболее неблагоприятных была построена ROC-кривая (Рисунок 8). Критерием выбора оптимальной точки отсечения выступало требование минимальной величины чувствительности в выявлении типичных бактериальных ВП не менее 80%.

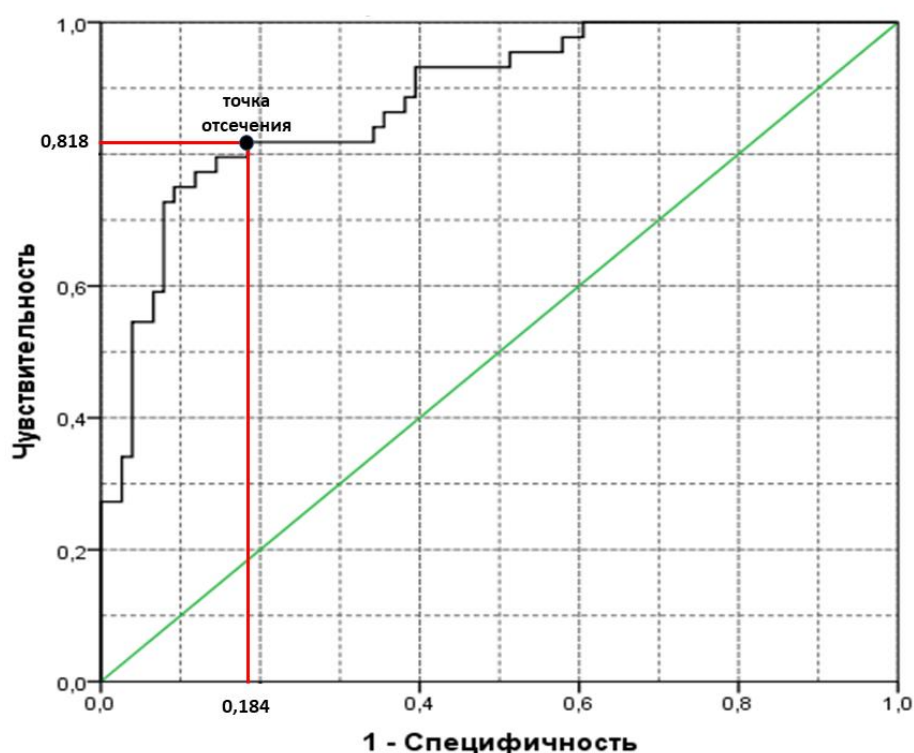


Рисунок 8 – ROC-кривая диагностической способности регрессионной модели в выявлении типичной бактериальной ВП

Была определена оптимальная точка отсечения $y = 0,31$, для которой с учетом распространенности типичной бактериальной ВП (36,6%) были рассчитаны Se, Sp, PPV, NPV. При $y \geq 0,31$ у ребенка диагностировалась типичная бактериальная ВП с Se 81,8%, Sp 81,6%, PPV 72%, NPV 88,6%. При $y < 0,31$ диагностировалась 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 дифференциально-диагностической модели.

ГЛАВА 5. СЕРОТИПОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗОЛЯТОВ *S. PNEUMONIAE* ПРИ ПНЕВМОНИИ

5.1 Общая характеристика колонизации носоглотки *S. pneumoniae* у детей с пневмонией

При посевах из носоглотки пневмококк обнаружен у 39 детей (30%, 95%ДИ 22,8–38,4%), при проведении ПЦР – у 35 (26,9%, 95%ДИ 20–35,1%). В 110 случаях (84,6%) результаты ПЦР и посева совпали: патоген обнаружен у 27 детей (20,8%), отсутствовал – у 83 (63,8%). В 8 случаях (6,2%) метод ПЦР выявил *S. pneumoniae* при отрицательном результате посева. Напротив, у 12 детей (9,2%) с отрицательным результатом ПЦР были получены чистые культуры *S. pneumoniae* при посеве, которые дополнительно исследовали методом ПЦР на наличие гена аутолизина *lytA*. Экспрессия *lytA* обнаружена в 11 из 12 случаев, что доказывало точную видовую идентификацию бактерий как *S. pneumoniae*. В изолятах одной чистой культуры отсутствовала экспрессия *lytA* при наличии экспрессии гена *cpsA* (регулирует синтез капсулы пневмококка), что не позволяло интерпретировать данные бактерии как *S. pneumoniae*. При интегральном анализе результатов посевов и ПЦР пневмококк в носоглотке выявлен у 46 детей с ВП (35,4%, 95%ДИ 27,7–43,9%). Показана более высокая Se бактериологического метода (82,6%, 95%ДИ 69,3–90,9%) по сравнению с методом ПЦР (76,1%, 95%ДИ 62,1–86,1%) в обнаружении *S. pneumoniae*.

Распространенность назофарингеальной колонизации *S. pneumoniae* увеличивалась с возрастом (дети до 1 года – 28,6%, 1–3 лет – 36,2%), достигала наибольших значений у детей 4–6 лет (44,2%), после чего снижалась (дети 7–11 лет – 23,1%, 12–18 лет – 9,1%). Установлено, что дети до 7 лет достоверно чаще являются носителями *S. pneumoniae* в носоглотке (39,6%) по сравнению со старшими пациентами (16,7%); $p = 0,03$, критерий $\phi = 0,19$, OR 3,3 (95%ДИ 1,05–10,3).

Частоту выделения *S. pneumoniae* в носоглотке проанализировали в различных этиологических группах ВП (Рисунок 9).

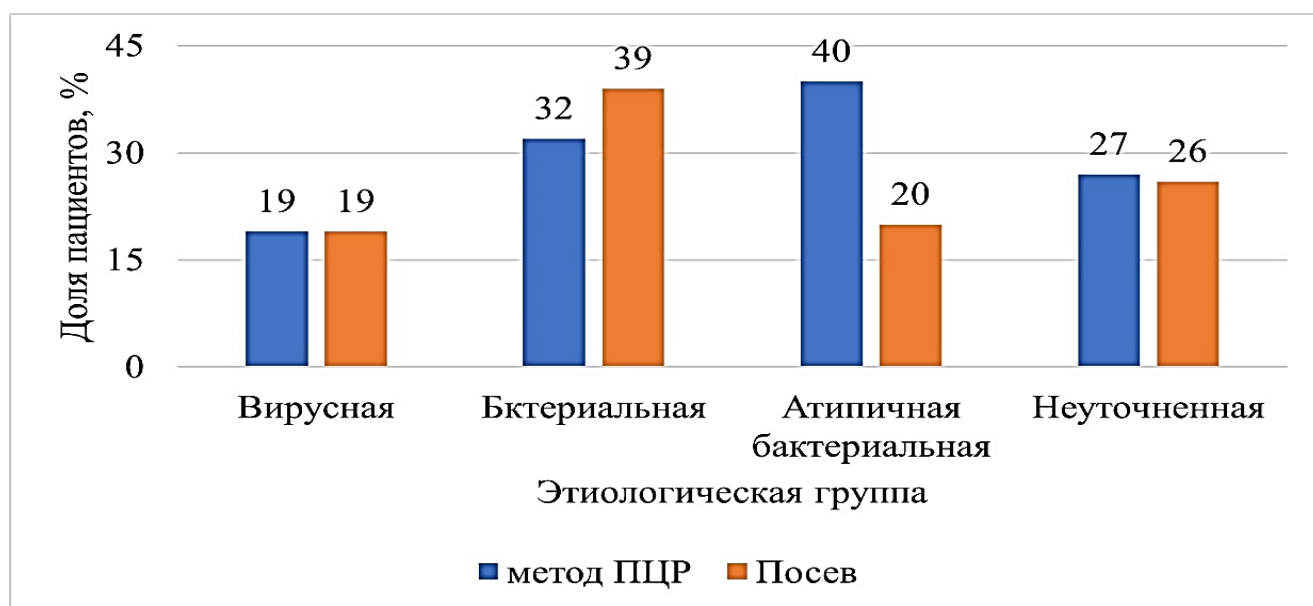


Рисунок 9 – Частота выделения *S. pneumoniae* в носоглотке в зависимости от этиологической группы ВП

Установлено, что, независимо от метода исследования – посев или ПЦР, частота качественной детекции пневмококка не зависит от этиологической группы ВП ($p > 0,4$).

5.2 Количественная характеристика изолятов *S. pneumoniae* в носоглотке

При детекции пневмококка в носоглотке оценивали его количественную характеристику (плотность колонизации), мерой которой являлось количество колониеобразующих единиц в миллилитре образца (КОЕ/мл) при посеве и пороговый цикл C_t в ПЦР-РВ. В общей когорте детей с ВП ($n = 46$) Ме (IQR) плотности колонизации составили $10^4(10^4-10^5)$ КОЕ/мл при посеве и 30,2 (25,2–32,3) циклов в ПЦР-РВ. Проанализирована количественная характеристика *S. pneumoniae* в носоглотке в зависимости от этиологической группы ВП (Таблица 12).

Таблица 12 – Количественная характеристика *S. pneumoniae* в назофарингеальных мазках в зависимости от этиологической группы ВП

Этиологическая группа ВП	Количественная характеристика <i>S. pneumoniae</i>	
	КОЕ/мл Me (IQR)	Ct, цикл Me (IQR)
Вирусная	10^4 (10^4 – 10^5)	29,5 (24,4–32,4)
Типичная бактериальная	10^5 (10^4 – 10^5)	26,7 (21,1–31,1)
Атипичная бактериальная	10^3 (10^3 – 10^4)	32,7 (31,4–34,6)
Неуточненная	10^4 (10^3 – 10^5)	29,5 (26,8–31,1)

Установлено, что плотность колонизации носоглотки *S. pneumoniae*, определенная при посеве, не зависит от этиологической группы ВП ($p = 0,21$). При анализе графиков накопления ДНК в ПЦР-РВ выявлены достоверно меньшие значения Ct у детей с типичной бактериальной ВП по сравнению с вирусными ($p = 0,04$) и атипичными бактериальными ВП ($p = 0,03$).

Был проведен сравнительный анализ значений Ct у пациентов с пневмонией и в контрольной группе 22 здоровых детей (Me (IQR) = 35,8 (32,7–37)). Выявлено, что при бессимптомном носительстве плотность колонизации была достоверно меньше по сравнению с общей когортой детей с ВП ($p = 0,001$) и отдельными этиологическими группами – типичной бактериальной ($p < 0,001$), вирусной ($p = 0,02$) и неуточненной ВП ($p = 0,001$). Данные наблюдения свидетельствовали о взаимосвязи количественной характеристики *S. pneumoniae* в носоглотке с его этиопатогенетическим значением при ВП. Также установлено развитие вторичного респираторного дисбиоза с активацией бактериального роста *S. pneumoniae* в носоглотке при вирусных ВП.

Значения Ct при атипичных бактериальных ВП и бессимптомном носительстве *S. pneumoniae* значимо не различались ($p = 0,2$).

5.3 Оценка этиопатогенетического значения изолятов *S. pneumoniae* с учетом плотности колонизации, определенной пороговым методом в ПЦР-РВ

Учитывая применение строгого алгоритма классификации ВП по этиологическим группам и ведущую роль *S. pneumoniae* в генезе бактериальных ВП по данным литературы, выделение патогена в носоглотке при типичных бактериальных ВП ($n = 14$) с высокой вероятностью свидетельствовало о пневмококковой этиологии заболевания. Но, учитывая возможность бессимптомной колонизации носоглотки *S. pneumoniae* и выявленный широкий размах значений Ct (17,1–35,3 циклов), у данных пациентов дополнительно проанализировали рентгенограммы ОГК. В 12 из 14 случаях имелись характерные рентгенологические признаки пневмококковой ВП (интенсивная сегментарная консолидация в пределах одной доли с симптомом «воздушной бронхографии»), из них у 2 пациентов в крови была обнаружена ДНК *S. pneumoniae*, что позволило считать данные пневмонии пневмококковыми. У 2 детей с бактериальной ВП с учетом рентгенологических данных (неинтенсивная «пятнистая» мелкоочаговая инфильтрация с вовлечением сегментов обоих легких) пневмококковая этиология заболевания была сомнительной; этим двум случаям соответствовали наибольшие значения Ct (34,42 и 30,21 циклов), что дополнительно свидетельствовало в пользу статуса бессимптомной колонизации носоглотки *S. pneumoniae*.

У детей с вирусными ВП и детекцией в носоглотке *S. pneumoniae* ($n = 8$) на рентгенограммах ОГК отмечалась локальная слабоинтенсивная мелкоочаговая инфильтрация с интерстициальным компонентом, которая у 4 детей затрагивала сегменты обоих легких. У всех пациентов в носоглотке выявлены респираторные вирусы, считающиеся в высокой степени ассоциированными с развитием ВП (согласно используемому алгоритму этиологической диагностики) – RSV, hMPV, hPIV, AdV; исключены коклюшная инфекция, респираторные микоплазмоз и хламидиоз, а концентрация CRP сыворотки не превышала 20 мг/л (Me (IQR) = 10,6 (3,4–18,4) мг/л). Представленные особенности позволяли с

высокой вероятностью считать выделение пневмококка при вирусных ВП случаями бессимптомного носительства.

У детей с атипичной бактериальной ВП и выделением в носоглотке *S. pneumoniae* (n = 4) при рентгенографии ОГК характерные для типичных бактериальных ВП изменения отсутствовали. В 2 случаях на рентгенограммах ОГК выявлены слабоинтенсивные «очажковые» инфильтративные изменения в пределах одной доли, расширение и потеря структуры корней легких; у 1 ребенка по данным мультиспиральной компьютерной томографии выявлены слабоинтенсивные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с обеих сторон; в 1 случае отмечалась слабоинтенсивная сливная очаговая инфильтрация с выраженным интерстициальным компонентом в S5 левого легкого. У всех детей доказана атипичная бактериальная инфекция (*M. pneumoniae* – 3, *C. pneumoniae* – 1), а уровень CRP не превышал 29,9 мг/л (Me (IQR) = 12,7 (2,7–22,2) мг/л). Данные особенности, а также сопоставимая плотность колонизации *S. pneumoniae* носоглотки у здоровых детей и больных атипичной бактериальной ВП, позволяли с высокой вероятностью считать выделение пневмококка при атипичных бактериальных ВП случаями бессимптомного носительства.

На основании проведенного анализа выделены 2 этиологические группы: пневмококковые ВП (n = 12) и непневмококковые ВП с сопутствующей назофарингеальной колонизацией пневмококком (n = 14). Правомерность проведенной классификации дополнительно подтверждалась значимыми различиями значений Ct патогена при сравнении пневмококковых, непневмококковых ВП и контрольной группы здоровых детей (Рисунок 10). Установлена достоверно более высокая плотность колонизации носоглотки *S. pneumoniae* при пневмококковых ВП (Me (IQR) = 26,3 (24,1–30,5) циклов) по сравнению с непневмококковыми ВП (Me (IQR) = 31,5 (28,3–35) циклов; p = 0,01) и контрольной группой (Me (IQR) = 35,8 (32,7–37) циклов; p = 0,004). У пациентов с непневмококковыми ВП также отмечалось значимо большее количество патогена в носоглотке по сравнению с контрольной группой (p = 0,01).

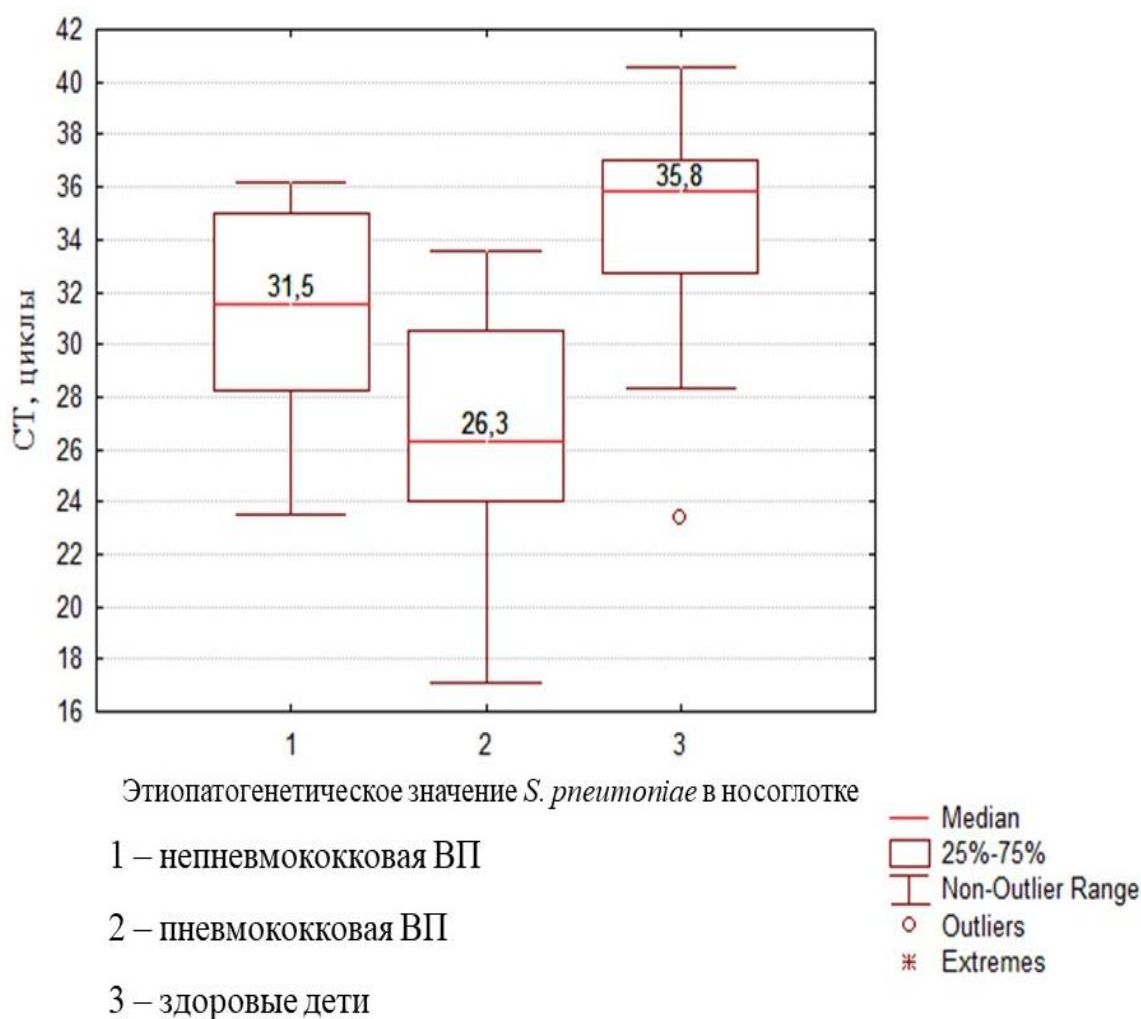


Рисунок 10 – Плотность колонизации носоглотки пневмококком в зависимости от его этиопатогенетического значения

Доказанная взаимосвязь концентрации *S. pneumoniae* в носоглотке, выраженной в значениях Ct, с этиопатогенетическим значением микроорганизма, позволяла провести поиск порогового значения Ct для решения задач этиологической диагностики пневмонии. В рамках настоящей работы представляла интерес классификация 9 случаев неуточненной ВП с выделением *S. pneumoniae* в носоглотке на пневмококковые и непневмококковые.

Неоднородность плотности колонизации *S. pneumoniae* носоглотки у здоровых детей и при непневмококковой ВП обусловила невозможность объединения данных двух групп в единую когорту «бессимптомного носительства пневмококка», поэтому сравнение значений Ct проводилось между когортами пневмококковой и непневмококковой ВП с сопутствующей

назофарингеальной колонизацией *S. pneumoniae*. Была построена ROC-кривая диагностической способности Ct дифференцировать пневмококковые ВП от непневмококковых ВП с назофарингеальным носительством *S. pneumoniae* (Рисунок 11).

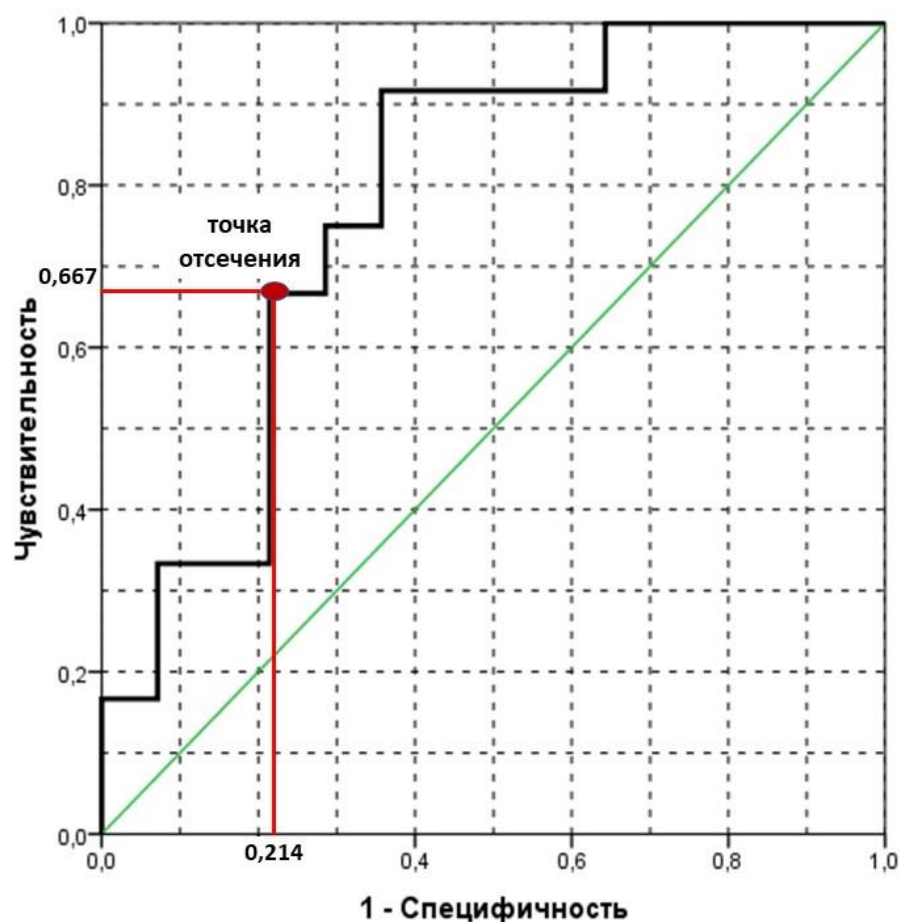


Рисунок 11 – ROC-кривая диагностической способности Ct *S. pneumoniae* в носоглотке в выявлении пневмококковой ВП у детей

Площадь под кривой AUC 0,78 (95%ДИ 0,66–0,96) свидетельствовала о хорошей классификационной способности показателя Ct в дифференциации этиопатогенетического значения *S. pneumoniae* в носоглотке при ВП. Были проанализированы различные точки отсечения Ct и соответствующие им показатели Se, Sp, PPV, NPV; также представлено количество случаев пневмококковой ВП из когорты неуточненной ВП ($n = 9$) при использовании различных пороговых значений Ct (Таблица 13).

Таблица 13 – Информативность оценки Ct *S. pneumoniae* в дифференциации пневмококковых и непневмококковых ВП

Пороговое значение Ct, цикл	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	Случаи пневмококковой ВП, выделенные из когорты неуточненной ВП
$\leq 33,61$	100	35,7	57,1	100	8
$\leq 31,1$	91,7	64,3	68,8	90	6
$\leq 30,43$	75	71,4	69,2	76,9	6
$\leq 27,6$	66,7	78,6	72,8	73,4	4
$\leq 24,15$	33	92,9	42,5	61,8	1
$\leq 22,95$	16,7	100	100	58,3	1

Из когорты неуточненной ВП с назофарингеальным носительством *S. pneumoniae* у 1 ребенка (4 года 4 месяца) Ct составил 21,23 циклов, что не превышало наименьшее пороговое значение 22,95 циклов с соответствующим положительным прогностическим значением 100%; следовательно, в данном случае практически с 100% вероятностью была идентифицирована пневмококковая ВП. Это соответствовало клиническим и лабораторно-инструментальным данным: в клинической картине преобладал малопродуктивный кашель и высокая фебрильная лихорадка, концентрация CRP сыворотки – 46 мг/л, при микробиологическом обследовании респираторные вирусы и другие бактерии в носоглотке не выявлены, на рентгенограмме ОГК отмечалось интенсивное неоднородное затемнение средней доли правого легкого.

Оптимальным для практического использования являлось пороговое значение $Ct \leq 27,6$ циклов, при котором отмечался баланс между PPV (72,8%) и NPV (73,4%). Это позволило выделить из когорты неуточненной ВП с назофарингеальным носительством *S. pneumoniae* дополнительно 3 детей с пневмококковой ВП. Для данных случаев ВП проанализировали клинические и лабораторно-инструментальные данные.

Один пациент раннего возраста (1 год 3 месяца) поступил в первые сутки заболевания, в клинической картине преобладали высокая фебрильная лихорадка

(Т 39,1°C) и слабовыраженный катаральный синдром (редкий сухой кашель, отсутствие ринита); при обследовании: CRP – 17,5 мг/л с последующим повышением на 3 день болезни до 94 мг/л; Ct *S. pneumoniae* в носоглотке – 26,7 циклов, респираторные вирусы не обнаружены; на рентгенограмме ОГК при поступлении в стационар – интерстициальная инфильтрация в S5 левого легкого, на 3-й день – появление слабоинтенсивной сегментарной инфильтрации в S5 левого легкого.

В двух случаях (мальчик 3 года 1 месяц, девочка 3 года 4 месяца) можно предположить вторичный генез пневмококковой ВП на фоне предшествующей респираторной вирусной инфекции. В пользу этого свидетельствовали: дебют заболеваний с острого ринофарингита с легкой фебрильной лихорадкой (38–38,4°C), поступление детей на поздних сроках болезни (5 и 8 дни), последующее ухудшение состояния с появлением нечастого влажного кашля и «второй волны» лихорадки, умеренно повышенные уровни CRP сыворотки (37,5 и 43,4 мг/л), выделение из носоглотки респираторных вирусов (RV и hBoV). Значения Ct *S. pneumoniae* в носоглотке составили 27,5 и 25,2 циклов. На рентгенограмме ОГК в одном случае выявлена слабоинтенсивная сегментарная инфильтрация в S 7, 8 правого легкого, в другом – неоднородная сливная очаговая инфильтрация в S 8, 9 правого легкого. Представленные клинико-лабораторные и инструментальные особенности свидетельствовали в пользу предположения о пневмококковой этиологии ВП в данных случаях.

Таким образом, на основании проведенного анализа, 16 из 130 случаев ВП были признаны пневмококковыми по этиологии; по отношению ко всем случаям ВП (n = 130) распространенность пневмококковой ВП составила 12,3% (95%ДИ 7,7–19,1%). Сопутствующее носительство *S. pneumoniae* в носоглотке без его этиопатогенетического значения установлено у 30 детей с ВП (23,1%, 95%ДИ 16,7–31%). Поскольку колонизация носоглотки является обязательным этапом развития любых форм пневмококковой инфекции [30, 117], этиологию ВП считали непневмококковой при отсутствии *S. pneumoniae* в носоглотке (n = 84; 64,6%, 95%ДИ 56,1–72,3%).

5.4 Серотиповое разнообразие *S. pneumoniae* в носоглотке у детей с пневмонией

В 46 случаях достоверной детекции *S. pneumoniae* в носоглотке провели капсульное ПЦР-типирование изолятов; в 40 случаях выделили единственный серотип *S. pneumoniae*, в 5 – сочетание двух серотипов, в 1 – сочетание трех серотипов (всего – 53 результатов серотипирования). При пневмококковых ВП (n = 16) в 12 случаях обнаружили единственный серотип *S. pneumoniae*, в 3 – сочетание двух серотипов, в 1 – сочетание трех серотипов (всего – 21 результат серотипирования). Проанализировали распределение серотипов / серогрупп *S. pneumoniae* в носоглотке в общей когорте детей с ВП и при пневмококковых ВП по отношению к соответствующим количествам результатов серотипирования (Рисунок 12).

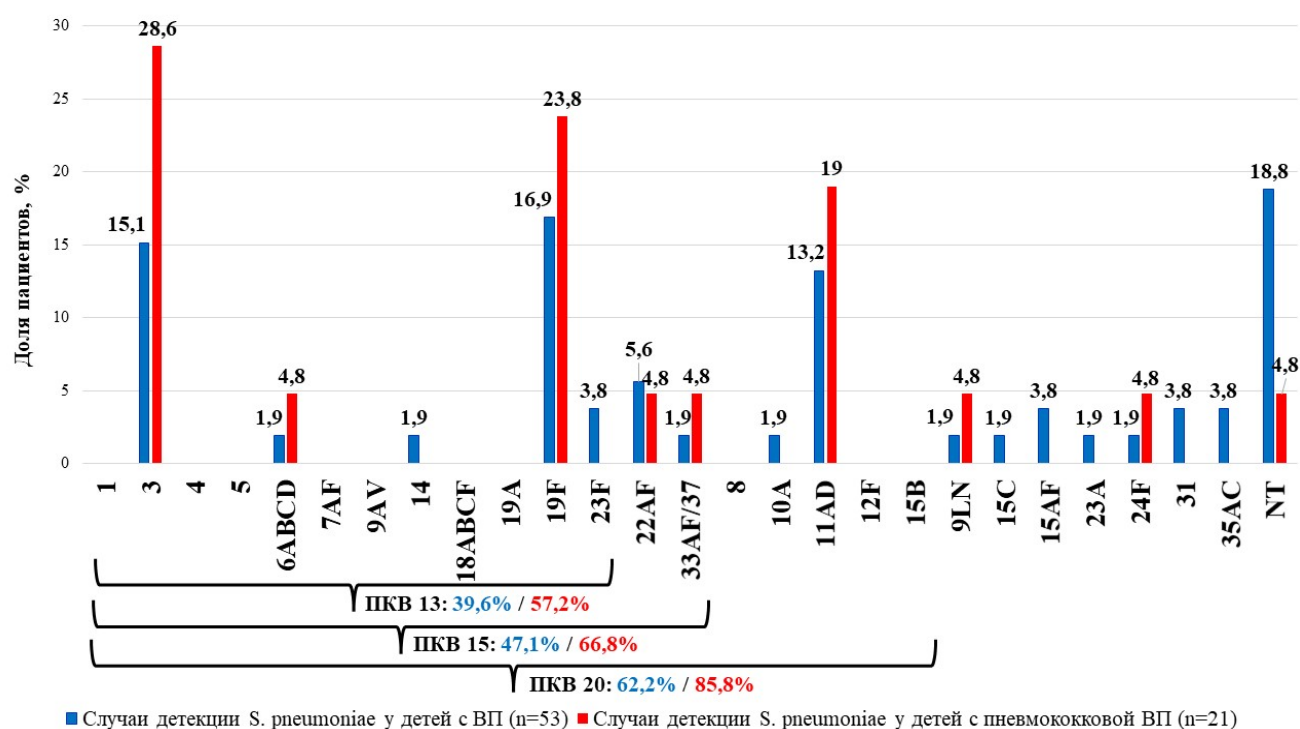


Рисунок 12 – Распределение серотипов / серогрупп *S. pneumoniae* в носоглотке у детей с ВП

В структуре назофарингеального носительства *S. pneumoniae* у детей с ВП преобладали серотипы «3» (n = 8; 15,1%, 95%ДИ 7,9–15,1%) и 19F (n = 9; 16,9%,

95%ДИ 9,2–29,2%). Данные серотипы также являлись основными возбудителями пневмококковой ВП: серотип «3» выделен у 6 (28,6%, 95%ДИ 13,8–49,9%), серотип 19F – у 5 детей (23,8%, 95%ДИ 10,6–45%) с пневмококковой ВП. В единичных случаях встречались серотип 23F (n = 2), «14» (n = 1) и серогруппа 6ABCD (n = 1), серотип которой обусловил развитие одного случая пневмококковой ВП. Детекция не менее семи входящих в состав ПКВ13 серотипов (серотипы «1», «4», «5», 19A и серогруппы 7AF, 9AV, 18ABCF) отсутствовала. При назофарингеальном носительстве пневмококка ПКВ13 перекрывала 39,6% (95%ДИ 27,6–53,1%) серотипов, при пневмококковых ВП – 57,2% (95%ДИ 36,5–75,5%).

По сравнению с ПКВ13 серотиповой состав вакцины ПКВ15 повысил охват идентифицированных изолятов *S. pneumoniae* на 7,5%, составив 47,1% (95%ДИ 30,6–60,1%), преимущественно за счет серогруппы 22AF, которая выявлена у трех детей. При пневмококковых ВП эффективность вакцины составила 66,8% (95%ДИ 39,1–70,1%)

Вакцина ПКВ20 перекрывала на 22,6% (95%ДИ 13,4–35,5%) больше серотипов *S. pneumoniae* при ВП у детей по сравнению с ПКВ13. Данные различия на 87,5% были обусловлены высокой частотой детекции серогруппы 11AD (n = 7; 13,2%, 95%ДИ 6,5–24,8%). Установлено существенное значение серогруппы 11AD в генезе пневмококковой ВП – 19% (95%ДИ 7,7–40%). Входящий в состав ПКВ20 серотип *S. pneumoniae* 10A выявлен лишь у одного больного с неуточненной бактериальной ВП; детекция трех оставшихся вакцинных серотипов (8, 12F, 15B) отсутствовала. ПКВ20 обеспечивала защиту против 85,8% (95%ДИ 65,3–95%) серотипов *S. pneumoniae*, обусловивших развитие пневмококковой ВП.

На долю не входящих в ПКВ20 серотипов *S. pneumoniae* пришлось 37,8% (95%ДИ 25,9–51,2%), преобладали нетипируемые серотипы / серогруппы (NT), не определяемые при помощи используемого протокола серотипирования (n = 10; 18,8%, 95%ДИ 10,6–31,4%). 10 из 11 нетипируемых изолятов были выделены у детей с непневмококковой ВП, лишь один NT обусловил развитие

пневмококковой ВП. Другие 7 невакцинных серотипов *S. pneumoniae* выявляли в единичных случаях (9LN, 15C, 23A, 24F – по одному случаю, 15AF, 31, 35AC – по два случая детекции); у двух детей серотипы 9LN и 24F обусловили развитие пневмококковой ВП.

Для изучения взаимосвязи определенных серотипов пневмококка с его этиопатогенетическим значением сравнили частоту детекции серотипов *S. pneumoniae* при пневмококковых и непневмококковых ВП (Таблица 14).

Все выявленные серотипы *S. pneumoniae*, за исключением двух, встречались при пневмококковых и непневмококковых ВП с сопоставимой частотой. Серотип «3» относительно сильно коррелировал с пневмококковой этиологией ВП ($p < 0,001$; критерий $\phi = 0,45$), а его детекция многократно повышала шансы развития заболевания (OR 22,6, 95%ДИ 4,4–66,8). NT значимо преобладали у детей с непневмококковой ВП ($p = 0,008$, критерий $\phi = 0,51$). Выявление в носоглотке NT понижало шансы течения пневмококковой ВП в 13,5 раза (95%ДИ 4,5–33,7).

Детекция вакцинных по отношению к ПКВ13 серотипов, а также выделение нескольких серотипов *S. pneumoniae* несколько чаще отмечались при пневмококковых ВП ($p > 0,05$).

Из 46 детей с выделением *S. pneumoniae* в носоглотке привитыми ПКВ13 были 24 ребенка (52,2%, 95%ДИ 38,2–65,9%), непривитыми – 22 ребенка (47,8%, 95%ДИ 34,1–61,2%). Выделение ПКВ13-серотипов отмечалось у восьми привитых (33,3%, 95%ДИ 18–53,3%) и семи непривитых детей (31,8%, 95%ДИ 16,4–52,7%). Наличие вакцинации ПКВ13 в настоящем исследовании не влияло на шансы выделения *S. pneumoniae* в мазках из носоглотки ($p = 0,6$), в том числе его ПКВ13-серотипов ($p = 0,9$), а также на вероятность развития пневмококковой ВП ($p = 0,8$).

Таблица 14 – Распределение серотипов / серогрупп *S. pneumoniae* по частоте в когортах пневмококковой и непневмококковой ВП

Серотип / серогруппа <i>S. pneumoniae</i>	Этиология ВП				Уровень значимости p
	пневмококковая (n = 16)		непневмококковая (n = 30)		
	n	%	n	%	
3	6	37,5	2	6,7	< 0,001
6ABCD	1	6,2	0	0	0,17
14	0	0	1	3,3	0,17
19F	5	31,2	4	13,3	0,9
23F	0	0	2	6,7	0,29
22AF	1	6,2	2	6,7	0,19
33AF/37	1	6,2	0	0	0,46
10A	0	0	1	3,3	0,17
11AD	4	25	3	10	0,18
9LN	1	6,2	0	0	0,17
15C	0	0	1	3,3	0,46
15AF	0	0	2	6,7	0,64
23A	0	0	1	3,3	0,46
24F	1	6,2	0	0	0,17
31	0	0	2	6,7	0,29
35AC	0	0	2	6,7	0,29
NT	1	6,2	9	30	0,008
ПКВ13-серотипы	8	50	8	26,7	0,11
Детекция ≥ 2 серотипов	4	25	2	6,7	0,08

ГЛАВА 6. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

6.1 Характеристика бактериального пейзажа носоглотки у детей с пневмонией

При посеве отделяемого из носоглотки у 76 детей (58,5%) выявили нормобиоту, у 54 (41,5%) – потенциальные возбудители ВП, в структуре которых преобладали *S. pneumoniae* (30%) и метициллин-чувствительные *S. aureus* (22%). Реже имели место высевы *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (по 2%), *S. viridans* (8%) *Candida spp.* (3%), непатогенные *Neisseria spp.* (2%), *Acinetobacter spp.* (2%), *S. mitis* (1%), *E. cloacae* (1%), *E. coli* (1%), *R. ornithinolytica* (1%). Использование антибактериального препарата на амбулаторном этапе достоверно снижало вероятность выделения *S. aureus* ($p = 0,02$; критерий $\phi = 0,19$ – связь слабая; $OR = 0,13$, 95%ДИ 0,02–0,98), но не влияло на обнаружение *S. pneumoniae* при посеве ($p = 0,4$).

Установлена сопоставимая частота высевов из носоглотки всех обнаруженных микроорганизмов в различных этиологических группах ВП ($p > 0,2$). Колонизация носоглотки *S. aureus* несколько преобладала у детей с типичной и атипичной бактериальными ВП (30%) по сравнению с вирусными (14%) и неуточненными (18%) ВП ($p = 0,19$). Значимые особенности видового разнообразия бактерий и грибов с учетом полимикробных ассоциаций в различных этиологических группах ВП не обнаружены ($p = 0,7$).

Для *S. aureus* как второго по частоте детекции патогена проанализировали плотность колонизации носоглотки по данным посева в зависимости от этиологии пневмонии: вирусные – 10^4 (10^3 – 10^5) КОЕ/мл, типичные бактериальные – 10^5 (10^4 – 10^5) КОЕ/мл, атипичные бактериальные – 10^5 (10^3 – 10^6) КОЕ/мл, неуточненные – 10^4 (10^3 – 10^5) КОЕ/мл. Выявленные показатели плотности колонизации *S. aureus* по данным посева значимо не различались в этиологических группах ВП ($p = 0,78$).

6.2 Характеристика респираторных вирусов в носоглотке у детей с пневмонией

6.2.1 Особенности распределения респираторных вирусов в зависимости от этиологической группы пневмонии

Респираторные вирусы идентифицировали в носоглотке у 67 из 130 детей (51,5%, 95%ДИ 43–59,9%), из них у 59 пациентов выделен 1 вирус (88,1%), у 8 – два вируса (11,9%). Сочетанная детекция двух вирусов незначительно чаще встречалась при вирусных (14,3%) по сравнению с типичными бактериальными ВП (4,5%), $p = 0,12$. Частота выделенных вирусов определялась в общей когорте детей и в зависимости от этиологической группы ВП (Рисунок 13).

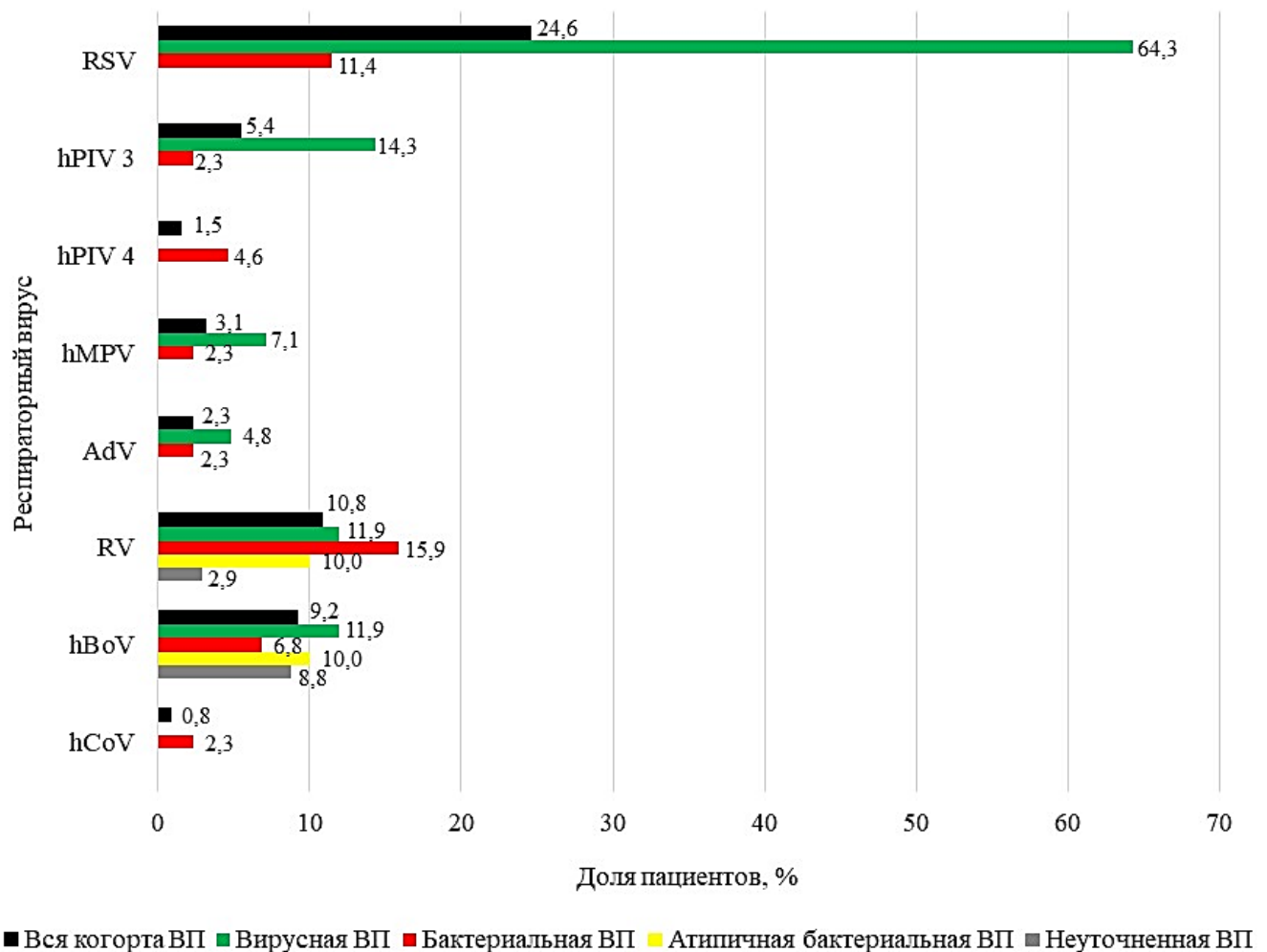


Рисунок 13 – Распределение респираторных вирусов у детей в зависимости от этиологической группы ВП

Наиболее распространенным был RSV (24,6%, 95%ДИ 18–32,7%), детекция которого достоверно преобладала при вирусных (64,3%, 95%ДИ 49,2–77%) по сравнению типичными бактериальными ВП (11,4%, 95%ДИ 4,9–23,9%); $p < 0,001$, критерий $\phi = 0,55$ – связь относительно сильная, OR 14 (95%ДИ 4,6–43%).

Установлена низкая распространенность других респираторных вирусов, которые согласно используемому алгоритму этиологической диагностики считали в высокой степени ассоциированными с развитием пневмонии (hPIV, hMPV, AdV, IV). Из них преобладали hPIV3 (5,4%, 95%ДИ 2,6–10,7%), реже выявляли hMPV (3,1%, 95%ДИ 1,2–7,6%) и AdV (2,3%, 95%ДИ 0,8–6,5%). Детекция hPIV3 значимо преобладала при вирусных ВП ($p = 0,04$, критерий $\phi = 0,22$ – связь средняя) и повышала шансы их диагностики в 7 раз (95%ДИ 1,02–18). hMPV и AdV встречались у детей с вирусной и типичной бактериальной ВП с сопоставимой частотой ($p > 0,3$). hPIV4 и hCoV выявлены в единичных случаях типичной бактериальной ВП. Детекция вирусов IV A/B и hPIV1/2 отсутствовала.

Установлена относительно высокая частота выделения RV (10,8%, 95%ДИ 6,5–17,3%) и hBoV (9,2%, 5,4–15,4%) в носоглотке у детей с ВП без значимых этиологических особенностей ($p > 0,4$). Шансы диагностики вирусной ВП достоверно повышались как при детекции в носоглотке одного из двенадцати респираторных вирусов ($p < 0,001$; OR 55, 95%ДИ 7–234), так и при выделении патогенов, в высокой степени ассоциированных с вирусной этиологией ВП – IV, RSV, hMPV, hPIV, AdV ($p < 0,001$; OR 17, 95%ДИ 5,8–49,8).

Для оценки возможной триггерной роли респираторных вирусов в развитии типичной бактериальной ВП сравнили частоту детекции вирусов между когортой типичной бактериальной ВП ($n = 44$) и объединенной когортой атипичных бактериальных с неуточненными ВП ($n = 10 + 34 = 44$), поскольку в данных этиологических группах шансы выделения респираторного вируса были сопоставимыми. Вирусные ВП из анализа исключили в связи с априорно большей вероятностью обнаружения в носоглотке вирусных патогенов. Выявление любого вируса достоверно чаще отмечалось при типичных бактериальных ВП (43,2%) по сравнению с объединенной когортой ВП (13,6%); $p = 0,002$, критерий $\phi = 0,33$,

OR 4,8 (95%ДИ 1,7–13,7). Патогены, в высокой степени ассоциированные с развитием вирусной пневмонии – IV, RSV, hMPV, hPIV, AdV – значимо преобладали при типичной бактериальной ВП (22,7%) по сравнению с объединенной когортой ВП (0%); $p < 0,001$, критерий $\phi = 0,36$, OR 12,9 (95%ДИ 1,6–106,1).

Для двух вирусов установлена триггерная роль в развитии вторичной бактериальной инфекции. Детекция RSV отмечалась в 11,4% случаев типичной бактериальной ВП и отсутствовала в объединенной когорте ВП; $p = 0,02$, критерий $\phi = 0,25$, OR 5,6 (95%ДИ 1,02–7,7). RV выделяли значительно чаще при типичной бактериальной ВП (15,9%) по сравнению с объединенной когортой ВП (4,5%); $p = 0,04$, критерий $\phi = 0,22$, OR 2,2 (95%ДИ 0,99–6,1). Другие вирусы – hPIV3/4, hMPV, AdV, hBoV, hCoV – выделяли в носоглотке при типичных бактериальных ВП и в объединенной когорте ВП с сопоставимой частотой ($p > 0,15$).

Для оценки возможного специфического влияния респираторных вирусов на колонизацию носоглотки пневмококком сравнили частоту выделения вирусов у детей с ВП в зависимости от присутствия *S. pneumoniae*. Частота вирусной детекции значимо не различалась у детей с наличием (25 из 46 случаев; 54,3%) и отсутствием (42 из 95 случаев; 44,2%) пневмококка в носоглотке по данным посева и (или) ПЦР ($p = 0,4$). При анализе частоты выделения отдельных вирусных патогенов в данных группах значимые различия также отсутствовали ($p > 0,2$). При этом выделение RSV у детей с присутствием *S. pneumoniae* в носоглотке относительно сильно коррелировало со статусом бессимптомного носительства пневмококка (8 из 30 случаев, 26,7%) по сравнению с его этиопатогенетическим значением при ВП (1 из 16 случаев, 6,2%); $p = 0,03$, критерий $\phi = 0,41$, OR 10,9 (95%ДИ 1,9–100,4).

6.2.2 Возрастные особенности распределения респираторных вирусов у детей с пневмонией

Проанализирована взаимосвязь возрастного фактора с распространенностью респираторных вирусных инфекций у детей с ВП (Рисунок 14).

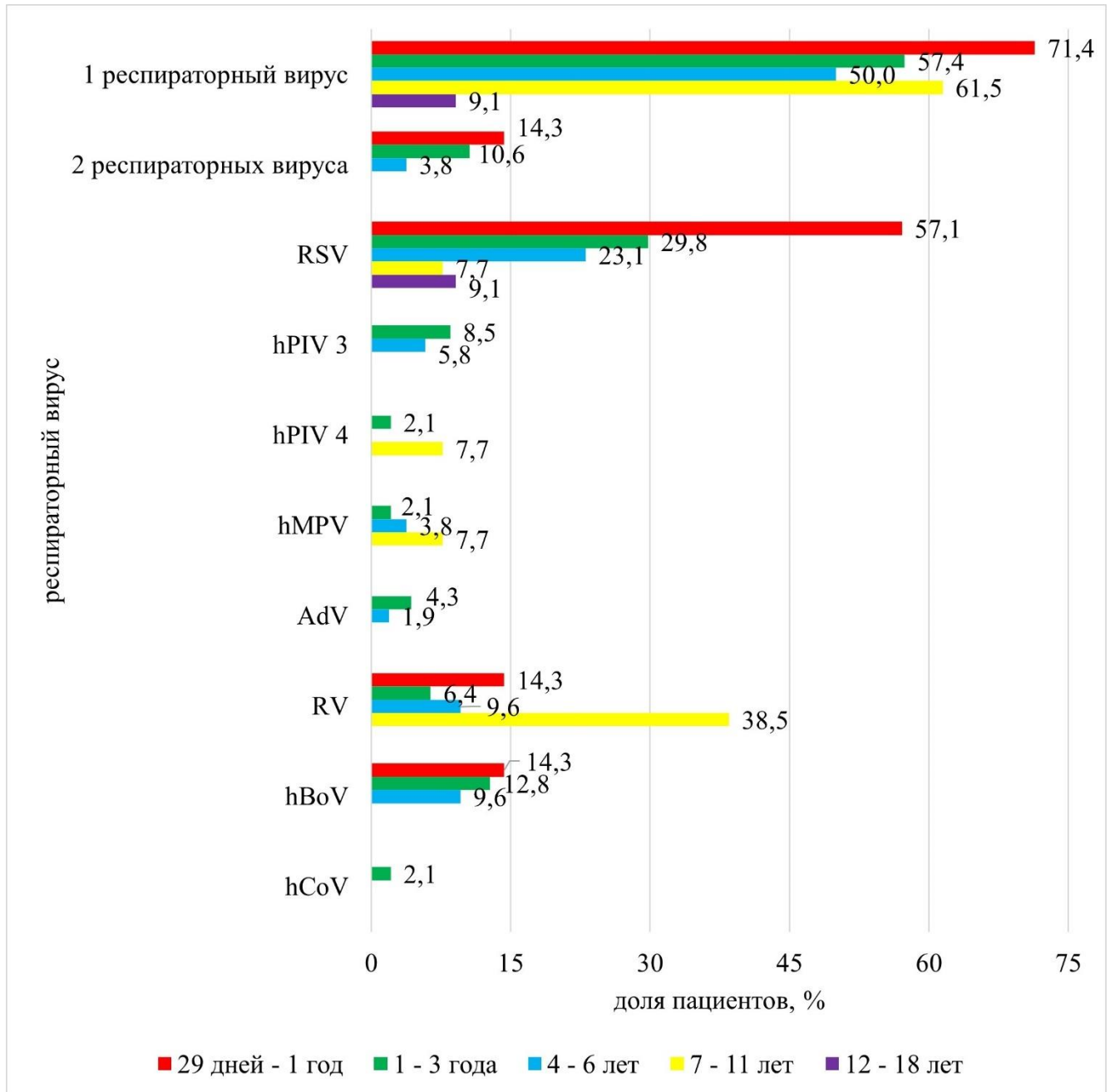


Рисунок 14 – Распределение респираторных вирусов у детей с ВП в зависимости от возраста

У детей до 12 лет респираторные вирусы выявляли в носоглотке с сопоставимой частотой (55,5%, 95%ДИ 46,5–64,1%; $p = 0,2$); в старшем школьном возрасте распространенность вирусных инфекций при ВП достоверно снижалась (9,1%, 95%ДИ 1,6–37,7%), $p = 0,003$, критерий $\phi = 0,26$ – связь средняя, OR 12,4 (95%ДИ 1,5–50,4). Сочетанная детекция двух респираторных вирусов отмечалась только у детей до 7 лет, наиболее часто в грудном возрасте (14,3%). Установлено значимое снижение частоты респираторно-синцитиальной 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). У пациентов младше 7 лет RSV выделяли достоверно чаще (28,3%, 95%ДИ 20,6–37,5%) по сравнению со старшими возрастными группами (8,3%, 95%ДИ 2,3–25,8%); $p = 0,04$, критерий $\phi = 0,18$, OR 4,3 (95%ДИ 0,96–9,6). Выявлено значимое преобладание риновирусной инфекции у детей в возрасте 7–11 лет (38,4%, 95%ДИ 17,7–64,5%) по сравнению с младшими пациентами (9,3%, 95%ДИ 5–16,7%); $p = 0,002$, критерий $\phi = 0,29$, OR 6,7 (95%ДИ 1,8–24,9). Схожая тенденция отмечалась для hMPV, который достоверно чаще выделяли у детей 7–11 лет (7,7%, 95%ДИ 1,4–33,3%) по сравнению с младшими пациентами (3%, 95%ДИ 1–8,5%); $p = 0,049$, критерий $\phi = 0,18$, OR 2,2 (95%ДИ 1,2–13,4). Частота обнаружения других респираторных вирусов у детей с ВП значимо не коррелировала с возрастным фактором ($p > 0,05$). Распространенность hPIV4 ($p = 0,12$) имела тенденцию к возрастанию у детей к периоду школьного возраста. hBoV, hPIV3 и AdV, напротив, встречались в носоглотке только у детей младше 7 лет, отсутствуя у старших пациентов ($p > 0,1$).

6.2.3 Оценка этиопатогенетического значения респираторных вирусов при вирусной пневмонии

У детей с вирусной ВП ($n = 42$) преобладали случаи детекции одного респираторного вируса ($n = 36$; 85,7%, 95%ДИ 72,1–93,3%). Сочетанное выделение из носоглотки двух вирусов установлено в шести случаях вирусной ВП (14,3%, 95%ДИ 6,7–27,8%) (Таблица 15).

Таблица 15 – Распределение выделенных в носоглотке респираторных вирусов в моно- и сочетанных вариантах по частоте при вирусной ВП

Вирус	n	Доля, % (95%ДИ)	Вирус	n	Доля, % (95%ДИ)
RSV	23	54,8 (39,9–68,8)	RSV + RV	1	2,4 (0,4–12,3)
hPIV3	4	9,5 (3,8–22,1)	RSV + hPIV3	1	2,4 (0,4–12,3)
hBoV	4	9,5 (3,8–22,1)	RSV + AdV	1	2,4 (0,4–12,3)
hMPV	2	4,8 (1,3–15,8)	RSV + hMPV	1	2,4 (0,4–12,3)
RV	2	4,8 (1,3–15,8)	RV + hBoV	1	2,4 (0,4–12,3)
AdV	1	2,4 (0,4–12,3)	RV + hPIV3	1	2,4 (0,4–12,3)

Поскольку использовали комплексный алгоритм распределения больных по этиологическим группам, респираторные вирусы с высокой степенью достоверности считали истинными возбудителями ВП в случаях выделения единственного вирусного патогена. У 18 детей с вирусной ВП дополнительно исследовали взятые в динамике (через 8–10 дней от поступления в стационар) назофарингеальные мазки методом ПЦР на НК респираторных вирусов.

Основным возбудителем вирусной ВП являлся RSV, который в качестве единственного патогена обусловил развитие 23 случаев (54,8%) вирусной ВП. Из них у 10 пациентов (43,5%) исследовали мазки в динамике – во всех образцах RSV отсутствовал, что дополнительно подтвердило его этиопатогенетическое значение; в двух мазках в динамике впервые обнаружили RV – у данных пациентов отмечали повторное появление заложенности носа и кашля на 5–6 дни госпитализации, что позволило предположить внутрибольничное инфицирование RV. Другие респираторные вирусы в качестве единственных патогенов обусловили развитие меньшего количества вирусных ВП: hPIV3 и hBoV – по 4 случая (9,5%), hMPV и RV – по 2 случая (4,8%), AdV – 1 случай (2,4%). В двух случаях выделения RV в мазках в динамике вирус отсутствовал, что свидетельствовало в пользу риновирусной этиологии пневмонии.

При детекции в носоглотке двух вирусов (n = 6) наиболее часто выявляли ассоциацию RSV с другими вирусами (n = 4; 66,7%, 95%ДИ 30–90,3%) – RV,

hPIV3, AdV, hMPV. В данных случаях в мазках в динамике вирусные НК отсутствовали, что с высокой вероятностью свидетельствовало об этиопатогенетической значимости обоих респираторных вирусов. У одного ребенка с детекцией RV+hBoV этиологию ВП также считали сочетанной, поскольку в мазке в динамике вирусные патогены отсутствовали. У одного ребенка с детекцией RV+hPIV3 в мазке в динамике отсутствовал hPIV3, но сохранялось выделение RV. Для RV проанализировали значения Ct при поступлении в стационар (Ct_1) и через 8 дней госпитализации (Ct_2): $Ct_1 = 25,51$ циклов, $Ct_2 = 26,64$ циклов. Отсутствие значимого снижения концентрации НК RV в ходе инфекции с большей вероятностью свидетельствовало о бессимптомном выделении RV, что позволило считать hPIV3 единственным этиопатогеном ВП.

Этиологическую структуру вирусной ВП проанализировали в общей когорте, а также у детей различного возраста (Таблица 16). Установлено, что этиология вирусных ВП обусловлена шестью респираторными вирусами, из которых лидирующее значение имел RSV (54,8%, 95%ДИ 40–68,8%). Следующими по распространенности этиопатогенами вирусной ВП являлись hPIV3 (11,9%, 95%ДИ 5,2–25%) и hBoV (9,5%, 95%ДИ 3,8–22,1%). Другие респираторные вирусы обусловили развитие единичных случаев вирусной ВП. Сочетанную вирусно-вирусную этиологию ВП выявили у 12% (95%ДИ 5,2–25%) пациентов.

У детей в возрасте 1–6 лет спектр этиопатогенов вирусной ВП отличался достоверно более высоким разнообразием (10 из 11 вариантов, 90,9%) по сравнению с пациентами грудного и старшего школьного возраста (4 из 11 вариантов, 36,4%); $p = 0,008$, критерий $\phi = 0,56$.

При сравнении этиологической структуры вирусной ВП у детей различного возраста значимые особенности выявлены для двух патогенов. У детей 7–11 лет в этиологии вирусной ВП достоверно преобладали hMPV и RV (по 50%) по сравнению с пациентами младше 7 лет (по 2,6%), $p < 0,05$. Этиопатогенетическое

значение других респираторных вирусов значимо не различалось в зависимости от возрастного фактора ($p > 0,05$).

Таблица 16 – Этиологическая структура вирусной ВП у детей в зависимости от возрастной группы

Этиопатоген вирусной ВП	Вся когорта (n = 42), %	Возрастная группа										Уровень значимости p
		29 дней – 1 год (n = 5)		1–3 лет (n = 21)		4–6 лет (n = 13)		7–11 лет (n = 2)		12–18 лет (n = 1)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
RSV	54,8	4	80	10	47,6	8	61,5	-	-	1	100	0,26
hPIV3	11,9	-	-	3	14,3	2	15,4	-	-	-	-	0,8
hBoV	9,5	-	-	3	14,3	1	7,7	-	-	-	-	0,8
hMPV	4,8	-	-	-	-	1	7,7	1	50	-	-	0,03
RV	4,8	-	-	1	4,8	-	-	1	50	-	-	0,04
AdV	2,4	-	-	1	4,8	-	-	-	-	-	-	0,9
RSV + hMPV	2,4	-	-	-	-	1	7,7	-	-	-	-	0,7
RSV + hPIV3	2,4	-	-	1	4,8	-	-	-	-	-	-	0,9
RSV + AdV	2,4	-	-	1	4,8	-	-	-	-	-	-	0,9
RSV + RV	2,4	-	-	1	4,8	-	-	-	-	-	-	0,9
hBoV + RV	2,4	1	20	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1

У детей в возрасте 7–11 лет, несмотря на показанное ранее возрастание частоты выделения в носоглотке респираторных вирусов (преимущественно hMPV и RV), распространенность вирусной ВП имела тенденцию к снижению (15,4%) по сравнению с младшими пациентами (36,8%), различия близкие к значимым ($p=0,08$). Два диагностированных случая вирусной ВП у детей 7–11 лет были ассоциированы с RV и hMPV.

6.2.4 Оценка этиопатогенетического значения респираторных вирусов при типичной бактериальной пневмонии

На основании проведенного выше анализа этиологическую группу типичной бактериальной ВП (n = 44) дополнили 4 случая пневмококковой пневмонии из когорты неуточненных ВП. Таким образом, группу типичной бактериальной ВП (n = 48) составили дети с пневмококковой ВП (n = 16) и неуточненной бактериальной ВП (n = 32); в данных когортах изучили распределение респираторных вирусов по частоте детекции (Таблица 17).

Таблица 17 – Частота выделения НК респираторных вирусов по частоте у детей с типичными бактериальными ВП

Респираторный вирус	Этиологическая группа ВП						Уровень значимости р*
	типичная бактериальная (n = 48)		неуточненная типичная бактериальная (n = 32)		пневмококковая (n = 16)		
	n	%	n	%	n	%	
Наличие вируса	21	43,7	15	46,9	6	37,5	0,54
RV	7	14,5	5	15,6	2	12,3	0,77
RSV	5	10,4	4	12,5	1	6,3	0,5
hBoV	4	8,3	3	9,5	1	6,3	0,71
AdV	1	2,1	1	3,1	-	-	0,47
hMPV	1	2,1	-	-	1	6,3	0,15
hPIV4	1	2,1	1	3,1	-	-	0,47
hPIV4 + hCoV	1	2,1	1	3,1	-	-	0,47
hPIV3 + RV	1	2,1	-	-	1	6,3	0,15

* при сравнении неуточненных бактериальных и пневмококковых ВП

У 43,7% (95%ДИ 30,7–57,7%) детей с типичной бактериальной ВП (n = 48) в носоглотке выявили респираторные вирусы, в структуре которых преобладали

RV, обнаруженные у восьми больных (16,7%, 95%ДИ 8,7–29,6%) – в семи случаях в качестве единственного патогена, в одном – в ассоциации с вирусом парагриппа 3 типа. Следующими по частоте детекции являлись RSV (10,4%, 95%ДИ 4,5–22,2%) и hBoV (8,3%, 95%ДИ 3,3–19,5%).

Распределение вирусных патогенов по частоте при неуточненных типичных бактериальных ВП ($n = 32$) являлось близким с таковому в общей когорте типичной бактериальной ВП. У 15 из 32 детей с неуточненной типичной бактериальной ВП (46,9%, 95%ДИ 30,1–63,6%) диагностировали сопутствующую респираторную вирусную инфекцию, в этиологии которой преобладали три патогена: RV – 15,6% (95%ДИ 6,9–31,8%), RSV – 12,5% (95%ДИ 5–28,1%) и hBoV – 9,4% (95%ДИ 3,2–24,2%). У девяти пациентов дополнительно исследовали назофарингеальные мазки в динамике. В пяти случаях в динамике выявили исчезновение изначально обнаруженных вирусов (RSV – 2, hPIV4 – 1, hBoV – 1, RV – 1), что с высокой вероятностью свидетельствовало об их этиопатогенетическом значении при пневмонии; у двух детей с первичной RSV-инфекцией в мазках в динамике отмечалось появление RV. У одного ребенка 2 лет 8 месяцев с коинфекцией hPIV4 + hCoV в мазке в динамике отсутствовал сезонный коронавирус, но сохранялось выделение hPIV4; анализ пороговых значений C_t вируса парагриппа выявил двукратное нарастание C_t в мазке в динамике ($C_{t1} = 13,27$ циклов, $C_{t2} = 25,81$ циклов), что позволило считать оба респираторных вируса этиологически значимыми в развитии вторичной бактериальной ВП. У одного пациента 6 лет 6 месяцев с риновирусной инфекцией также отмечалось сохранение RV в динамике со значительным снижением его концентрации в носоглотке ($C_{t1} = 18$ циклов, $C_{t2} = 34,6$ циклов), что свидетельствовало об участии RV в патогенезе бактериальной ВП. В двух случаях с отсутствием респираторного вируса в носоглотке при поступлении в стационар на 9 день госпитализации в назофарингеальных мазках выявили RV.

У 6 детей с пневмококковой ВП (37,5%, 95%ДИ 18,5–61,4%) в носоглотке обнаружили респираторные вирусы, в структуре которых преобладали RV, обнаруженные у трех больных (18,7%, 95%ДИ 6,6–43%) – в двух случаях в

качестве единственного вирусного патогена, в одном – в ассоциации с hPIV3. Детекция других респираторных вирусов отмечалась в единичных случаях. У двух пациентов с пневмококковой ВП дополнительно исследовали мазки из носоглотки в динамике. У одного ребенка с изначальной детекцией hPIV3 + RV в мазке в динамике отсутствовал hPIV3, но сохранялось выделение RV; при анализе значений Ct RV выявили значительное снижение концентрации вирусной НК в носоглотке ($Ct_1=16,7$ циклов, $Ct_2=32,01$ циклов), что позволило считать оба вируса этиологически значимыми в патогенезе пневмококковой ВП. У одного ребенка с исходной детекцией в носоглотке RV отмечалось его отсутствие в мазке в динамике, что с высокой вероятностью отражало участие RV в развитии бактериальной ВП.

При сравнении частоты выделения респираторных вирусов у детей с неуточненными типичными бактериальными и пневмококковыми ВП значимые различия отсутствовали ($p \geq 0,15$).

6.3 Микробиологическая характеристика атипичной бактериальной пневмонии

В настоящем исследовании использовали строгие критерии диагностики атипичной бактериальной пневмонии, что позволяло диагностировать ее с высокой специфичностью, избегая ложноположительных результатов.

У 10 из 130 детей установлена атипичная бактериальная этиология пневмонии (7,7%, 95%ДИ 4,2–13,6%): в семи случаях возбудителем являлась *M. pneumoniae* (5,4%, 95%ДИ 2,6–10,7%), в трех – *C. pneumoniae* (2,3%, 95%ДИ 0,8–2,3). В семи случаях атипичная бактериальная ВП была подтверждена методом ПЦР (назофарингеальная детекция ДНК *M. pneumoniae* – 5, *C. pneumoniae* – 2), в трех случаях – серологическим методом (выявление IgM к *M. pneumoniae* – 2, IgM к *C. pneumoniae* – 1). Ассоциированные с коклюшем случаи пневмонии отсутствовали.

У детей до 1 года и в возрасте 7–11 лет атипичные бактериальные ВП отсутствовали. У пациентов 1–3 лет выявили четыре случая атипичных

бактериальных ВП: два были обусловлены *M. pneumoniae* (4,2%), два – *S. pneumoniae* (4,2%). У детей 4–6 лет зарегистрировали две микоплазменные ВП (3,8%, 95%ДИ 1,1–13%).

У пациентов старше 12 лет диагностировали четыре атипичные бактериальные пневмонии (*M. pneumoniae* – 27,3%, *S. pneumoniae* – 9,1%), что в целом составило 36,4% (95%ДИ 15,2–64,6%) в этиологической структуре ВП в данном возрасте. Дети старшего школьного возраста имели достоверно более высокие шансы развития атипичных бактериальных ВП ($p < 0,001$, критерий $\phi = 0,33$, OR 10,8, 95%ДИ 2,5–47,2), в том числе пневмонии микоплазменной этиологии ($p < 0,001$, критерий $\phi = 0,29$, OR 10,7, 95%ДИ 2,1–56,7).

При атипичной бактериальной ВП респираторный вирус в мазках из носоглотки выявили лишь у 2 из 10 детей (20%, 95%ДИ 5,7–51%). У одного ребенка 5 лет 4 месяцев с микоплазменной ВП на момент госпитализации выделили RV ($Ct_1 = 25,2$ циклов), который сохранялся в мазке в динамике без значимого снижения концентрации ($Ct_2 = 24,9$ циклов). У другого пациента 2 лет 11 месяцев с хламидийной ВП в назофарингеальном мазке был обнаружен hBoV ($Ct_1 = 25,9$ циклов), детекция которого сохранялась через 9 дней без значимого снижения концентрации ($Ct_2 = 25,1$ циклов). В данных случаях умеренное повышение CRP сыворотки (22 мг/л и 36 мг/л, соответственно), детекция респираторных вирусов, в слабой степени ассоциированных с вирусной этиологией пневмонии (согласно используемому алгоритму), а также отсутствие динамики концентрации вирусных НК в течение инфекционного процесса в большей степени свидетельствовали о бессимптомном носительстве RV и hBoV. Исследование назофарингеального мазка в динамике также провели у одного пациента 4 лет 11 месяцев с микоплазменной ВП: на 8 день госпитализации в мазке был выделен RV, который отсутствовал на момент поступления в стационар; в клинической картине отмечалась вторая «волна» ринореи и субфебрильной лихорадки, появившиеся на шестой день стационарного лечения.

Носительство пневмококка в группе атипичной бактериальной ВП выявлено в четырех случаях (40%, 95%ДИ 16,8–68,7%) – у трех детей с микоплазменной ВП и одного ребенка с хламидийной ВП.

Окончательную этиологическую группу неуточненной ВП (после исключения четырех случаев пневмококковой ВП) составили 30 детей. Из них у двух детей (3 года 1 месяц и 3 года 4 месяца) в носоглотке при поступлении в стационар обнаружили hBoV, детекция которого отсутствовала в назофарингеальных мазках в динамике. Это свидетельствовало о вероятном участии вируса в патогенезе ВП, однако умеренное повышение CRP сыворотки (48 мг/л и 46,6 мг/л), а также изменения на рентгенограмме ОГК (мелкоочаговая сливная инфильтрация в пределах одной доли легкого) не позволяли исключить вторичную бактериальную инфекцию и считать этиологию пневмонии исключительно бокавирусной.

В 28 случаях неуточненной ВП респираторные вирусы в носоглотке отсутствовали. Из них у девяти пациентов дополнительно исследовали назофарингеальные мазки в динамике: в шести случаях вирусы отсутствовали, в трех был впервые выделен вирусный патоген (RV – 2, hPIV3 – 1). В случае инфицирования hPIV3 у девочки 3 лет 8 месяцев отмечалось ухудшение самочувствия на 5 день госпитализации с повторным появлением фебрильной лихорадки и ранее отсутствовавшего БОС. У двух детей с выделенным в мазках в динамике RV в клинической картине заболевания отсутствовали признаки повторного ухудшения состояния, что позволило предположить бессимптомное течение перекрестной риновирусной инфекции.

У девяти детей с неуточненной ВП установлено назофарингеальное носительство *S. pneumoniae*. Во всех случаях неуточненной ВП отсутствовали микробиологические маркеры атипичных бактериальных инфекций.

6.4 Результаты культурального и молекулярно-генетического исследования крови у детей с пневмонией

Культуральное исследование крови при поступлении в стационар провели у 62 детей, которые распределились по этиологическим группам следующим образом: 15 – вирусные ВП, 22 – типичные бактериальные ВП, 2 – атипичные бактериальные ВП, 23 – неуточненные ВП. Положительный результат зафиксирован в одном случае: у девочки 2 лет 7 месяцев в гемокультуре выделили *S. pneumoniae* серотип 19F. Данное наблюдение в сочетании с клинико-лабораторными данными (острое начало болезни с фебрильной лихорадки, резкой вялости и малопродуктивного кашля; появление одышки смешанного характера на второй день заболевания; при аускультации – выраженное ослабление дыхания справа в проекции средней доли легкого; в гемограмме – умеренный лейкоцитоз (WBC $16 \cdot 10^9/\text{л}$) и нейтрофилез (ANC $13 \cdot 10^9/\text{л}$); значительное повышение CRP (122 мг/л); детекция *S. pneumoniae* того же серотипа в носоглотке; интенсивная гомогенная инфильтрация в проекции S 4, 5 правого легкого с «воздушной бронхограммой» на рентгенограмме ОГК) позволило доказать пневмококковую этиологию пневмонии. Установлена низкая чувствительность (6,2%, 95%ДИ 1,1–28,3%), но абсолютная специфичность (100%, 95%ДИ 85,7–100%) культурального исследования крови в диагностике пневмококковой ВП

Кровь на ДНК *S. pneumoniae* исследовали у 110 из 130 детей, что объяснялось техническими причинами (сложность венепункции, неудовлетворительное качество образца). ДНК *S. pneumoniae* обнаружена у трех из 110 детей (2,7%, 95%ДИ 0,9–7,7%). Из них два пациента с высокой вероятностью переносили пневмококковую ВП, что подтверждалось клинико-лабораторными данными: острое начало заболевания, лихорадка с $T > 39^\circ\text{C}$, умеренный синдром интоксикации, одышка, отсутствие выраженного катарального синдрома со стороны ВДП, умеренное повышение CRP сыворотки (> 150 мг/л), выделение *S. pneumoniae* в носоглотке, интенсивная альвеолярная инфильтрация на рентгенограммах ОГК, в одном случае – детекция *S. pneumoniae*

при посеве крови. Чувствительность ПЦР в диагностике пневмококковой ВП составила 12,5% (95%ДИ 3,5–36%).

Обращает внимание обнаружение ДНК *S. pneumoniae* серогруппа 9LN в крови у мальчика 1 года 2 месяцев из группы вирусной ВП. Ребенок поступил в стационар с жалобами на заложенность носа, сухой кашель, лихорадку с $T < 38^{\circ}\text{C}$ в течение трех дней; при физикальном обследовании отмечался невыраженный синдром интоксикации в виде снижения аппетита и БОС; при перкуссии и аускультации локальная симптоматика отсутствовала; лабораторно выявили отсутствие лейкоцитоза ($\text{WBC } 8,8 \cdot 10^9/\text{л}$), относительный нейтрофилез (Seg 44%), невыраженное повышение CRP (15 мг/л); в носоглотке выделили РНК RV и ДНК *S. pneumoniae* 9LN; на рентгенограмме ОГК отмечались слабоинтенсивная очаговая инфильтрация с интерстициальным компонентом в проекции S4, 7 правого легкого и сгущение легочного рисунка в S5 слева. В динамике через три дня отмечалось улучшение общего самочувствия, сохранение субфебрильной лихорадки с увеличением периодов апирексии, купирование БОС; лабораторно выявили появление относительного лимфоцитоза (Lym 67%) и отсутствие значимого изменения уровня CRP (13,6 мг/л). Описанная клинико-лабораторная характеристика с высокой вероятностью исключала пневмококковую этиологию заболевания. Учитывая данный случай ложноположительного результата ПЦР крови на ДНК *S. pneumoniae*, специфичность метода в диагностике пневмококковой ВП составила 98,9% (95%ДИ 94,2–99,8%).

6.5 Этиологическая структура внебольничной пневмонии у детей

На основании детального анализа клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных и микробиологических данных у каждого пациента с пневмонией определили наиболее вероятную этиологию заболевания. Этиология ВП с выделением возбудителя установлена у 68 из 130 детей (52,3%, 95%ДИ 43,8–60,7%). Еще у 32 детей (24,6%, 95%ДИ 18–32,7%) уточнили этиологическую группу ВП (типичная бактериальная неуточненная) без детекции этиопатогена. У

30 пациентов этиология ВП осталась неverifiedированной (23,1%, 95%ДИ 16,7–31%). Этиологическую структуру ВП проанализировали в общей когорте пациентов (Рисунок 15), а также в различные возрастные периоды.

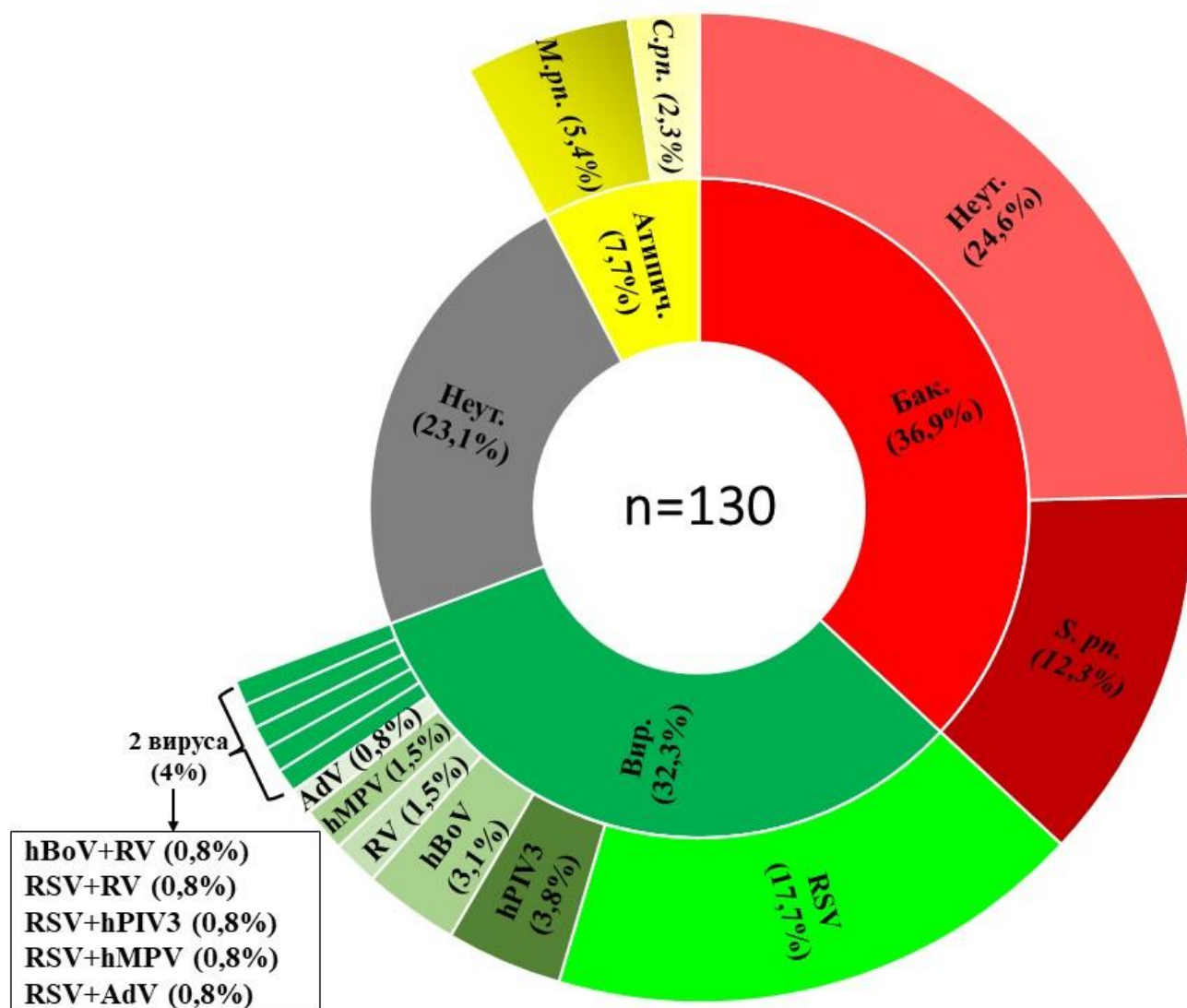


Рисунок 15 – Этиологическая структура ВП у детей

В общей когорте детей преобладали две этиологические группы ВП – типичные бактериальные (36,9%, 95%ДИ 29,1–45,5%) и вирусные (32,3%, 95%ДИ 24,9–40,8%). Из типичных бактериальных патогенов 33,3% приходилось на *S. pneumoniae* (95%ДИ 21,7–49,5%). В структуре респираторных вирусов основное этиопатогенетическое значение имел респираторно-синцитиальный вирус (54,8%, 95%ДИ 39,9–68,8%). Следующими по частоте этиопатогенами вирусной ВП

являлись ассоциации двух вирусов (4%, 95%ДИ 1,7–8,7%), в структуре которых преобладали RSV (80%) и RV (40%).

У детей младше 5 лет (Рисунок 16) в этиологической структуре ВП преобладали респираторные вирусы (44,6%, 95%ДИ 33,5–55,9%). Лидирующая роль принадлежала RSV, который обусловил развитие 25% всех пневмоний и 56,1% случаев ВП вирусной этиологии. Следующими по распространенности являлись типичные бактериальные ВП (27,8%, 95%ДИ 18,8–39%), в структуре которых этиологическая значимость *S. pneumoniae* составила 50%. Атипичные бактерии у пациентов младше 5 лет являлись нехарактерными этиопатогенами ВП, обусловив развитие 5,6% (95%ДИ 2,2–13,6%) всех случаев заболевания.

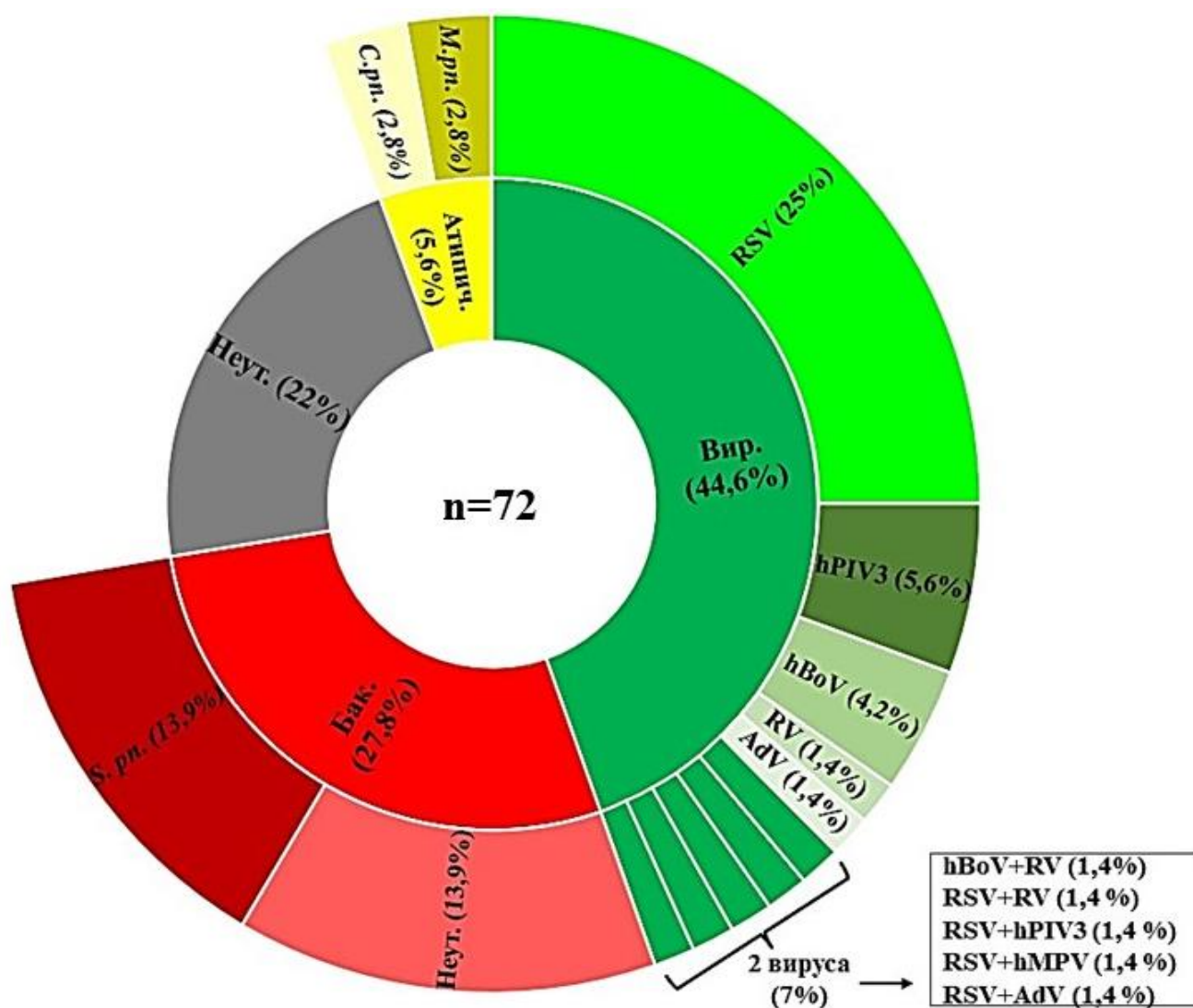


Рисунок 16 – Этиологическая структура ВП у детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет

У детей в возрасте 5–10 лет (Рисунок 17) преобладали типичные бактериальные ВП (46,2%, 95%ДИ 31,6–61,4%), большинство которых остались этиологически не верифицированными (35,9%). По сравнению с пациентами раннего возраста у детей 5–10 лет снизилось значение *S. pneumoniae* как возбудителя типичных бактериальных ВП (22,3%). Уменьшилась распространенность вирусных ВП (20,7%, 95%ДИ 10,8–35,5%), в генезе которых по-прежнему лидировал RSV (49,7%). Этиологическая значимость атипичных бактериальных патогенов сохранялась на относительно прежнем уровне (5,1%, 95%ДИ 1,4–16,5%).

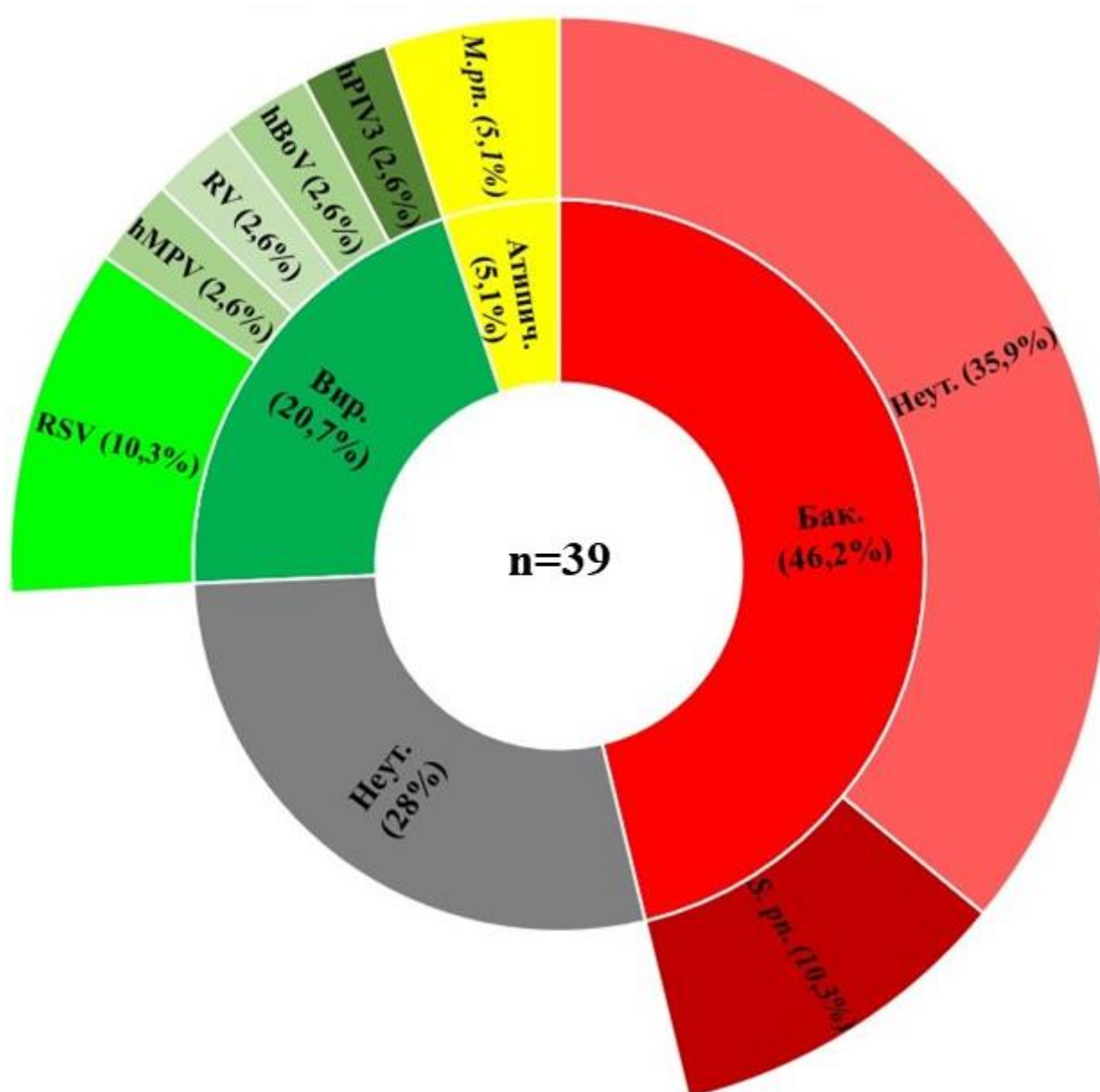


Рисунок 17 – Этиологическая структура ВП у детей в возрасте 5–10 лет

У детей старше 10 лет (Рисунок 18) подавляющее большинство случаев ВП были ассоциированы с бактериальными патогенами (73,7%, 95%ДИ 51,2–88,2%).

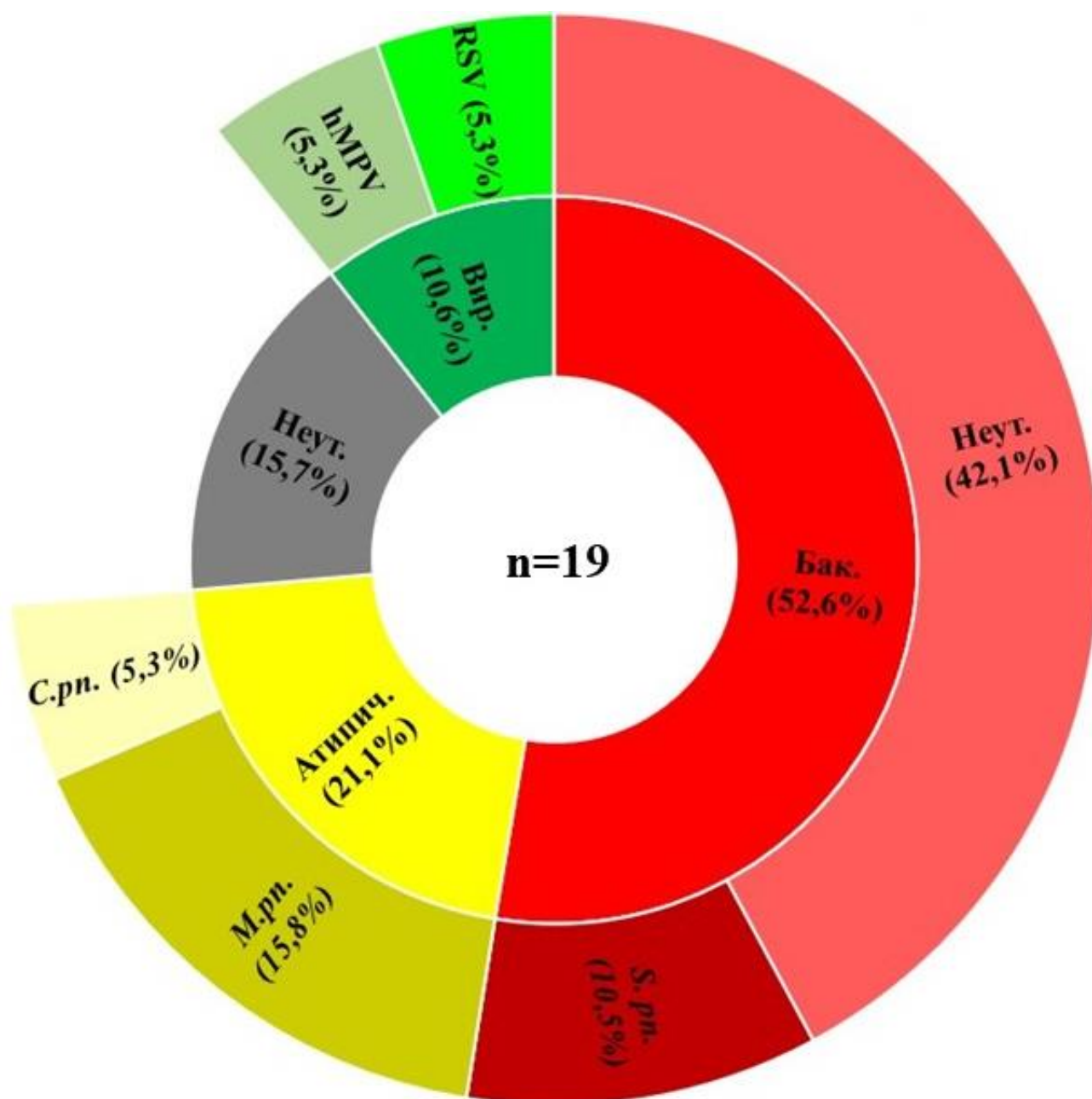


Рисунок 18 – Этиологическая структура ВП у детей старше 10 лет

Преобладали типичные бактериальные ВП неуточненной этиологии (42,1%, 95%ДИ 23,2–63,7%). Отмечен резкий рост количества атипичных ВП, которые были вторыми по распространенности (21,1%, 95%ДИ 8,5–43,4%), а *M. pneumoniae* явилась наиболее частым верифицированным возбудителем легочной

инфекции (15,8%, 95%ДИ 5,5–37,6%). Установлена тенденция к дальнейшему снижению этиологической значимости *S. pneumoniae* в генезе типичных бактериальных ВП (19,9%). Вирусные патогены являлись нечастыми возбудителями ВП у детей старше 10 лет (10,6%, 95%ДИ 2,9–31,4%); однако на основании проведенного комплексного анализа клинико-лабораторных и микробиологических данных, в том числе исследования назофарингеальных мазков в динамике, с высокой вероятностью была доказана патогенетическая роль респираторных вирусов в развитии 30% типичных бактериальных пневмоний.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установленное в исследовании распределение детей с ВП по возрастным группам согласуется с современными данными о наибольших показателях заболеваемости ВП у детей 1–6 лет [21, 23, 25]. Меньшее количество госпитализированных пациентов школьного возраста обусловлено снижением показателей заболеваемости и преимущественно гладким течением ВП с возможностью амбулаторного лечения [28]. Малая доля грудных детей с ВП (5,4%), вероятно, обусловлена клинико-эпидемиологическими особенностями – ограниченное число контактов с инфекционными больными, наличие пассивного иммунитета, преобладание острого бронхолита в структуре инфекционных поражений нижних дыхательных путей [21, 26]. Результаты распределения детей с ВП по этиологическим и возрастным группам в целом соответствовали имеющимся научным публикациям – показано преобладание вирусных ВП у детей младше 4–5 лет, возрастание этиопатогенетического значения типичных бактериальных патогенов в генезе легочной инфекции у детей старше 5 лет, атипичных бактерий – в старшем школьном возрасте [119]. Это в сочетании с отсутствием значимых гендерных особенностей в различных этиологических группах ВП свидетельствовали о хорошей репрезентативности статистической выборки и корректности проведенного анализа.

Установлено, что на современном этапе этиология и тяжесть большинства ВП у детей не определяются особенностями течения ранних этапов онтогенеза, наличием хронических заболеваний, состоянием питания и характером материально-бытовых условий. Это обусловлено рядом факторов: повышение качества жизни населения и доступности медицинской помощи; снижение количества детей, проживающих в условиях скученности и подверженных воздействию бытовых поллютантов; относительная редкость ВИЧ-инфекции и кори в педиатрической популяции, достоверно повышающих риск развития тяжелых бактериальных ВП; реализация государственных программ по улучшению общественного здоровья детей и др. [19, 124]. Выявлен низкий охват

детей профилактическими прививками – лишь 36% детей были полностью вакцинированы в соответствии с Национальным календарем, что отражает недостаточную приверженность населения вакцинопрофилактике, описанную ранее рядом авторов [6, 36]. В настоящем исследовании наличие вакцинации против пневмококковой, гемофильной инфекций и гриппа значимо не влияло на этиологию и тяжесть ВП у детей, что противоречит имеющимся данным [19, 56]. Однако выявленные тенденции позволяют предположить протективный эффект антипневмококковой вакцинации в отношении типичной бактериальной ВП, вакцинации против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа *b* – в отношении ВП тяжелой степени тяжести, а отсутствие значимых различий могло быть связано с недостаточной мощностью данного статистического анализа.

Выявленный полиморфизм симптомов при ВП свидетельствует о том, что в подавляющем большинстве случаев пневмония у детей протекает в структуре острой респираторной инфекции, сопровождаясь типичными синдромами инфекционных заболеваний (лихорадка, интоксикация, экзантема, энантема, диспепсия, катаральный, лимфопролиферативный синдромы, гепато- и спленомегалия). Кашель и фебрильная лихорадка являлись облигатными симптомами ВП, что согласуется с большинством исследований [35, 99, 113]. Анализ возрастной семиотики показал, что распространенность ряда симптомов – явления интоксикации, рвота, диарея, одышка, кожные высыпания – имеет тенденцию к снижению с возрастом, что может обуславливаться анатомо-физиологическими особенностями детей до 3 лет: преобладание процессов возбуждения в центральной нервной системе и их быстрая истощаемость, легкость развития БОС вследствие относительной узости дыхательных путей и секрети вязкой мокроты, ограниченные резервные возможности компенсации ДН за счет тахипноэ и тахикардии, склонность к генерализации воспалительного процесса, становление кишечного биоценоза и др. [14, 38, 39]. У детей 1–3 лет более высокая частота развития диспепсии, экзантемы и одышки также может объясняться преобладанием в этиологии ВП вирусов, большинству которых свойственна политропность [49]. Распространенность других симптомов (боли в

горле, животе, грудной клетке, головная боль с явлениями гиперэстезии), напротив, постепенно увеличивалась с возрастом, что может быть связано как со становлением коммуникативной компетентности, так и с возрастанием удельного веса ВП бактериальной этиологии [4].

Установлены наиболее значимые предикторы тяжелой ВП у детей: отказ от питья (OR 31,7), тахипноэ (OR 31,4), снижение SpO₂ < 96% (OR 5,7), рвота (OR 5,7), втяжение уступчивых мест грудной клетки (OR 5,4); данные симптомы также являются критериями тяжелой ВП согласно BTS (2011) [56]. Обращает внимание, что некоторые симптомы, предложенные клиническими руководствами в качестве критериев тяжести ВП, в настоящем исследовании встречались редко или отсутствовали: раздувание крыльев носа, отказ от еды, цианоз, апноэ и кряхтение у грудных детей, повышение времени капиллярного наполнения, нарушение сознания. Это может быть связано с тем, что прогностическое значение данных симптомов в диагностике тяжелых ВП было установлено на основании изучения ВП у детей в слаборазвитых странах в период до начала массовой иммунизации против *S. pneumoniae* и *H. influenzae type b* – основных возбудителей тяжелой бактериальной пневмонии [48, 56].

В настоящем исследовании наличие у ребенка сонливости, отказа от еды и питья являлись настораживающими симптомами типичной бактериальной ВП, что подтверждает мнение В. К. Таточенко о целесообразности дискретного учета различных симптомов интоксикационного синдрома [35]. Для атипичных бактериальных ВП были характерны преобладание субфебрильной лихорадки с наличием ее «второй волны» и невыраженный синдром интоксикации, что согласуется с литературными данными и может объясняться особенностями жизненного цикла *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, а также патогенеза вызываемых ими заболеваний [10].

При физикальном обследовании во всех случаях ВП отмечали катаральные изменения со стороны ВДП, что отражает функциональное единство различных отделов дыхательной системы и их сочетанное поражение при респираторной инфекции. Анатомо-физиологические особенности строения внешнего и

внутреннего кольца Пирогова-Вальдейера закономерно обусловили выявленные возрастные особенности поражения ВДП: преобладание острого аденоидита и шейной ЛАП у детей 4–11 лет, острого тонзиллита – у детей старше 12 лет [38, 39]. Симптомы ДН имели недостаточную диагностическую ценность в выявлении пневмонии у детей. Так, втяжение нижней части грудной клетки и тахипноэ, рекомендованные ВОЗ в качестве критериев ВП [128], отмечали лишь в 32% и 19% случаев, соответственно. Низкая чувствительность симптомов ДН при ВП у детей подтверждается крупными исследованиями [13, 99] и может объясняться преобладанием в настоящее время нетяжелых пневмоний без декомпенсации витальных функций макроорганизма [55].

Показано, что на современном этапе основной причиной тяжести пневмонии является дыхательная недостаточность II–III степени (86,7%), в генезе которой достоверно преобладает синдром бронхообструкции (81,8%). Лишь в 2 из 11 случаев (18,2%) ДН II была обусловлена комплексными вентиляционными и диффузно-распределительными нарушениями при тяжелой пневмонии с обширной зоной инфильтрации. Ведущее патогенетическое значение БОС при тяжелых ВП в совокупности с преобладанием ДН и БОС у детей младше 4 лет косвенно отражает преобладание вирусных ВП в данном возрасте [49, 87]. Показанная рядом авторов низкая диагностическая ценность перкуссии и аускультации в выявлении ВП [99, 113] в настоящей работе не подтвердилась. Установлено, что перкуссия и аускультация легких остаются надежными и доступными методами диагностики, позволяя заподозрить 81% случаев ВП. Сравнительная аускультация превосходила перкуторный метод по чувствительности (78% и 46%, соответственно), при этом была сопоставимой с ним по точности в определении локализации очага инфильтрации (88,1% и 90%, соответственно). Установлена редкость выявления локальных очагов крепитации (3,8%) и бронхиального дыхания (6,9%), которые считаются патогномоничными для пневмонии [35, 38]. Это может объясняться преобладанием в настоящее время нетяжелых ВП без формирования крупной зоны консолидации ткани легких [80].

Анализ физикальных изменений в зависимости от этиологической группы ВП выявил неспецифичность большинства синдромов и симптомов. Установлено, что для атипичных бактериальных ВП более характерны шейная лимфаденопатия (80%), развитие бронхитического (70%), в том числе бронхообструктивного (30%), синдромов с наличием двусторонних хрипов в легких (70%) при относительной редкости обнаружения локального очага дополнительных патологических шумов (30%). Патоморфологические особенности типичных бактериальных пневмоний – преимущественно альвеолярный тип инфильтрации и большой очаг уплотнения легочной ткани – обусловили достоверное преобладание аускультативного (89%) и перкуторного (59%) синдромов локальных изменений у данных пациентов. Для вирусных по сравнению с типичными бактериальными ВП более характерным являлось развитие ДН (55%) и БОС (40%) при сопоставимой частоте выслушивания локального очага хрипов, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики ВП данных этиологических групп. Обращает внимание, что продолжительность лихорадки у детей не коррелировала ни с тяжестью, ни с этиологией ВП, что ставит под сомнение рациональность рекомендаций некоторых авторов инициировать антибактериальную терапию через 3-5 дней фебрилитета [8, 38].

При анализе лабораторных особенностей ВП у детей установлено, что нормальные значения показателей гемограммы, в том числе отсутствие лейкоцитоза, нейтрофилеза и сдвига влево в лейкоцитарной формуле, а также нормальная концентрация CRP сыворотки не позволяют надежно исключить течение пневмонии, особенно у детей младше 4 лет и старше 12 лет. Выявлено, что типичные воспалительные изменения в общем анализе крови – лейкоцитоз, сегменто- и палочкоядерный нейтрофилез, сдвиг в лейкоцитарной формуле влево до мета- и миелоцитов, моноцитоз, лимфо- и эозинопения – наиболее часто развиваются при ВП у детей 7–11 лет. Данные закономерности могут быть связаны с возрастными анатомо-физиологическими особенностями. Известно, что пациенты раннего возраста обладают меньшими возможностями активации миелопоэза при инфекционных процессах [26]. У детей старше 12 лет

функционально зрелые механизмы иммунной защиты [39, 62], вероятно, в большинстве случаев являлись достаточными для локализации очага воспаления без значимой активации процессов гемопоэза; при этом в случае тяжелых инфекций сразу развивалась миелоцитарная лейкомоидная реакция без увеличения количества промежуточных юных форм. Умеренная прямая корреляция возрастного фактора с CRP и Seg может отражать как функциональное созревание иммунной системы, так и увеличение распространенности типичных бактериальных ВП у детей старше 5 лет.

Выявлены возрастные особенности развития тромбоцитоза при ВП, а именно: значимое преобладание тромбоцитоза у детей до 1 года (71%), его меньшая распространенность у детей 1–6 лет (7%) и отсутствие – у пациентов старше 7 лет. Высокая распространенность тромбоцитоза при ВП у грудных детей может объясняться участием тромбоцитов в противоинфекционном иммунитете, а также более высоким содержанием тромбопоэтина [34]. Последнее обуславливает предложенное рядом авторов повышение верхнего порога нормального содержания тромбоцитов до $650 \cdot 10^9/\text{л}$ у детей до 2 месяцев с его последующим снижением [121]. В настоящем исследовании, как и в работах большинства авторов, в качестве верхней границы референтного диапазона PLT использовали значение $450 \cdot 10^9/\text{л}$ [4, 14, 95]. На высокую частоту тромбоцитоза у детей до 1 года также могло оказывать влияние выявленное преобладание RSV (57,1%) в этиологической структуре ВП; имеются сообщения о патогеноспецифическом влиянии RSV на тромбоцитарное звено гемостаза с развитием вторичных тромбоцитозов [3].

Впервые были установлены закономерности средней ежедневной динамики тромбоцитарных показателей в процессе саногенеза при пневмонии у детей, а именно достоверные прирост PLT и снижение P-LCR; для MPV и PDW выявили близкие к значимым ($p = 0,06$) тенденции к уменьшению их значений в ходе лечения. Повышение PLT параллельно с угасанием воспалительного ответа при ВП свидетельствует об их участии в репаративных процессах, что подтверждается другими исследованиями [121]. Можно предположить, что в большинстве случаев

у детей при ВП не происходит существенной активации тромбоцитов, поскольку показатели, в наибольшей степени отражающие их функциональную активность, – MPV и PDW [41] – значимо не изменялись в динамике. Вероятно, повышение P-LCR является более чувствительным маркером их активации при ВП; в пользу данной гипотезы свидетельствуют достоверное снижение доли детей с макротромбоцитемией за период госпитализации и значимая средняя ежедневная убыль P-LCR.

В диагностике тяжелой ВП у детей ведущей является клиническая оценка состояния больного. Потенциальными гематологическими предикторами тяжести являлись лейкоцитарные показатели (WBC, ANC, ABC, Band, Lym), оценка которых не улучшала выявление тяжелой ВП, но позволяла с высокой вероятностью исключить ее течение. Использование расчетных гематологических индексов, а также иных комбинаций показателей гемограммы не имело преимуществ по сравнению с их изолированной оценкой в диагностике тяжелой ВП. Концентрация CRP сыворотки также не коррелировала с тяжестью ВП у детей. Сделанные выводы подтверждаются современными литературными данными: показатели гемограммы и уровень CRP не рассматриваются ни в одной предложенной шкале оценки тяжести ВП [56].

Выявлены гематологические особенности в зависимости от этиологической группы ВП. Для вирусных ВП в гемограмме были характерны меньшие значения количества лейкоцитов, нейтрофилов (ANC, ABC, Seg), скорости оседания эритроцитов и большее содержание лимфоцитов и эозинофилов; при бактериальных ВП отмечались противоположные изменения лабораторных параметров. Выявленные закономерности имеют ограниченное клиническое значение, поскольку отсутствуют пороговые значения показателей общего анализа крови, обеспечивающие приемлемую точность классификации ВП по этиологическим группам для принятия решения о тактике терапии. Этому во многом способствуют возрастные особенности референтных диапазонов параметров гемограммы и неспецифическая активация миело- и лимфопоэза в структуре врожденного иммунного ответа независимо от природы возбудителя [4,

95]. Установлена нецелесообразность применения гематологических индексов для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных ВП у детей.

Впервые у детей с ВП были проанализированы темпы изменения параметров гемограммы с учетом этиологической группы ВП. Достоверно более быстрая средняя ежедневная убыль значений лейкоцитарных показателей (WBC, ANC, ABC, Band) при типичных бактериальных по сравнению с вирусными ВП, вероятно, связана с изменением естественного течения заболевания под влиянием антибактериальных средств; при вирусных ВП возможности этиотропной терапии резко ограничены [28, 80], что обуславливало наступление реконвалесценции в более поздние сроки при формировании адаптивного иммунного ответа. Выявлена близкая к значимой тенденция к более медленной нормализации лейкоцитоза при атипичных бактериальных по сравнению с типичными бактериальными пневмониями ($p = 0,07$). Это может быть связано с задержкой в назначении этиотропной терапии в связи с необходимостью лабораторного подтверждения респираторных микоплазмоза и хламидиоза, а также с особенностями их патогенеза – внутриклеточный жизненный цикл, возможность длительной персистенции и др. [10, 135].

Изолированная оценка тромбоцитарных показателей (PLT, MPV, PDW, P-LCR), в том числе изучаемых расчетных индексов (MPV/PLT, PDW/PLT, $MPV \cdot PDW / PLT$), не обладала диагностической эффективностью в классификации ВП по этиологическим группам, однако их динамика в процессе лечения имела значимые этиологические особенности. Достоверно меньший средний ежедневный прирост PLT при атипичных ВП может объясняться специфическим влиянием атипичных бактерий на тромбоцитарное звено. Так, для *M. pneumoniae*, обусловившей 70% случаев атипичной бактериальной ВП, описаны несколько механизмов образования антитромбоцитарных антител с последующей элиминацией кровяных пластинок иммунной системой [70]. Значимая средняя ежедневная убыль MPV при типичных бактериальных ВП может быть связана как с потреблением крупных тромбоцитов в очаге бактериального воспаления, так и с возвращением активированного тромбопоэза в состояние функционального

равновесия. При этом у большинства пациентов с типичной бактериальной ВП значения MPV были в пределах нормальных значений (41 из 44 пациентов – на момент госпитализации, 43 из 44 – при выписке); это позволяет предположить недостаточную точность используемого референтного интервала для MPV и перспективность оценки динамики MPV в процессе лечения. Убедительно показанная в настоящей работе специфическая роль тромбоцитов при ВП различной этиологии требует дальнейшего уточнения в аспекте как фундаментальных, так и прикладных научных исследований.

В соответствии со второй задачей настоящего исследования этиология пневмонии у детей была рассмотрена как сложная стохастическая система, изменение которой описывается контролируемыми (предикторы) и случайными переменными. На основе современного метода бинарной логистической регрессии был разработан способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей. Важными преимуществами подхода на основе логистических моделей является возможность определить не только значимые факторы риска, но и количественную степень влияния каждого фактора на шансы наступления интересующего исхода [7]. Также использование логистической регрессии позволяет дополнительно улучшить показатели чувствительности и специфичности созданной модели методом ROC-анализа [40].

В результате была построена регрессионная модель, в которую вошли два клинических и три лабораторных признака. Наиболее значимым предиктором этиологии ВП являлся возрастной фактор, что отражает преобладание вирусных ВП в раннем возрасте, типичных бактериальных ВП – у старших детей [48, 119]. Из лейкоцитарных показателей лишь абсолютное количество нейтрофилов и относительное содержание их палочкоядерных форм позволяли прогнозировать этиологию пневмонии. Повышение значений ANC и Band достоверно коррелировало с вероятностью типичной бактериальной ВП, что согласуется с литературными данными [28]. С одной стороны, это подчеркивает диагностическую ценность гемограммы и нецелесообразность отказа от ее

рутинного выполнения при ВП, предложенного рядом клинических руководств [48]; с другой – показанная неспецифичность изменений большинства гематологических показателей при вирусной и бактериальной ВП у детей свидетельствует о невозможности принятия диагностических решений на основании изолированной оценки клинического анализа крови [62, 64]. Значение бронхообструктивного синдрома как отрицательного предиктора бактериальной пневмонии подтверждается литературными данными [35, 99].

В регрессионной модели впервые установлена взаимосвязь степени анизоцитоза тромбоцитов (PDW) с этиологией ВП. Ранее было показано, что повышенные значения MPV, PDW и P-LCR, являясь маркерами активации тромбоцитов, ассоциированы с тяжелым течением ВП [60, 68] и повышенным риском внутрибольничной смертности [50]. При этом имеются лишь единичные публикации о роли тромбоцитарных индексов при ВП различной этиологии; так, Renshaw A. A. et al. (2013) показали, что RSV-инфекция у детей, в том числе при ВП, ассоциирована со снижением MPV [102].

В построенной модели отобранные пять переменных обуславливали 56% вариабельности показателя-отклика, что подчеркивает возможность применения модели лишь как вспомогательного инструмента в ранней дифференциальной диагностике вирусной и типичной бактериальной ВП у детей. Данный вывод закономерен, поскольку объекты медицинских исследований являются сложными медицинскими системами с множеством взаимосвязанных элементов, и при описании такой системы учесть влияние всех факторов не представляется возможным [7]. Преимуществами регрессионной модели является широкая доступность и простота оценки предложенной комбинации показателей, что позволяет в ранние сроки и достаточно эффективно проводить дифференциальную диагностику вирусной и типичной бактериальной ВП у детей с целью оптимизации терапевтической тактики.

В ходе решения третьей задачи неожиданным явилась установленная в исследовании более высокая чувствительность бактериологического метода (82,6%) по сравнению с методом ПЦР (76,1%) в выявлении *S. pneumoniae* в

назофарингальных мазках. Данное наблюдение может обуславливаться включением в исследование детей с длительностью антибактериальной терапии на момент забора биоматериала менее 24 часов, что значительно повышало вероятность выделения жизнеспособных бактерий при посеве [106]. Случаи гиподиагностики при использовании ПЦР могут также объясняться методологическими особенностями, поскольку ПЦР является требовательной к чистоте выделенных НК возбудителя [32]. Таким образом, традиционное бактериологическое исследование, несмотря на развитие современных молекулярно-генетических методов, сохраняет высокую диагностическую ценность для установления факта назофарингеальной колонизации *S. pneumoniae*.

Представляет интерес случай выделения чистой культуры *S. pneumoniae*, в которой отсутствовала экспрессия гена аутолизина *lytA*. Это не позволило идентифицировать данные бактерии как *S. pneumoniae*, несмотря на экспрессию гена *cpsA*, регулирующего синтез полисахаридной капсулы. Данное наблюдение не является исключительным – в литературе описано существование *lytA*-негативных штаммов *S. pneumoniae* вследствие высокой частоты горизонтального переноса генов между пневмококком и зелеными стрептококками [79, 127].

Распространенность носительства *S. pneumoniae* в носоглотке у детей с пневмонией составила 35,4%, при этом частота назофарингеальной колонизации *S. pneumoniae* значимо преобладала у детей младше 7 лет (39,6%) по сравнению со старшими пациентами (16,7%). Объективно оценить данные показатели сложно, поскольку частота носительства *S. pneumoniae* в носоглотке варьирует в широком диапазоне в зависимости от периода исследования, географического фактора и региональной программы вакцинопрофилактики. Согласно Rose M. A. et al. (2021) частота назофарингеальной колонизации *S. pneumoniae* в педиатрической популяции составляет от 42,2% в странах с плановой иммунизацией ПКВ до 93,4% в регионах, где вакцинация детей ПКВ не проводится [108]. По данным отечественных авторов, на фоне массовой вакцинопрофилактики отмечается снижение частоты носительства *S. pneumoniae*, составляющей 19,2% у детей до 5 лет, 9% – у старших пациентов [30].

Доказана диагностическая неэффективность посева отделяемого из носоглотки в этиологической верификации пневмонии у детей, поскольку качественная и количественная характеристики выделенных при посевах бактерий не отличались в этиологических группах ВП. Это подтверждается современными клиническими руководствами, которые не рекомендуют проводить культуральное исследование отделяемого из носоглотки при ВП у детей [8, 28]. Качественное выделение *S. pneumoniae* методом ПЦР также не имело значимости в этиологической диагностике ВП, поскольку сохраняется высокая частота бессимптомного носительства пневмококка в ВДП [28, 108].

Установлена достоверная взаимосвязь плотности бактериальной колонизации носоглотки пневмококком, оцененной пороговым методом в ПЦР-РВ, с его этиопатогенетическим значением при ВП. Это подтверждалось значимо более высокими концентрациями НК *S. pneumoniae* в носоглотке при типичных бактериальных ВП по сравнению с другими этиологическими группами, а также у детей с пневмококковой ВП по сравнению с непневмококковыми ВП. Полученные результаты согласуются с ранее описанными наблюдениями о большей плотности микробной колонизации ВДП при пневмонии по сравнению с контрольной группой бессимптомных носителей [111]. Обращала внимание значительно меньшая плотность колонизации носоглотки *S. pneumoniae* у здоровых детей-носителей по сравнению с когортой непневмококковой ВП, что, возможно, свидетельствовало о развитии вторичного дисбиоза ВДП на фоне респираторной инфекции [30]. Поэтому предложенные рядом авторов пороговые значения Ct *S. pneumoniae* в носоглотке для дифференциации бессимптомного носительства патогена и его этиологической роли, полученные при сравнении пациентов с пневмококковой ВП и здоровых лиц-носителей [43, 96], требуют осторожной интерпретации, ибо не учитывают возможность вторичной активации роста *S. pneumoniae* в носоглотке при непневмококковых пневмониях. Для оценки пороговых значений Ct наиболее целесообразным представляется сравнение между группой пневмококковых ВП и группой непневмококковых ВП с сопутствующей назофарингеальной колонизацией *S. pneumoniae*; это заключение

согласуется с дизайном ряда подобных исследований [42, 123]. Использование данного подхода в настоящей работе позволило определить пороговое значение $Ct \leq 27,6$ циклов, которое оптимально дифференцировало этиопатогенетическую роль пневмококка в носоглотке при ВП (его значение как возбудителя легочной инфекции от случаев бессимптомного назофарингеального носительства). Актуальными остаются оптимизация подхода к анализу кривых накопления ДНК в ПЦР-РВ и создание единых пороговых значений Ct для респираторных патогенов, поскольку предложенные различными авторами точки отсечения значений Ct варьируют в широком диапазоне [47, 85, 111].

Выявленная в исследовании распространенность пневмококковой пневмонии (12,3% в общей структуре ВП и 33,3% в структуре типичных бактериальных ВП) не противоречит литературным данным об ограниченном значении *S. pneumoniae* в генезе ВП на современном этапе на фоне универсальной антипневмококковой вакцинации [27, 135].

При анализе серотипового разнообразия *S. pneumoniae* у детей с ВП установлена сохраняющаяся актуальность входящих в состав ПКВ13 серотипов «3» и 19F; данные серотипы обусловили 32% всех случаев детекции *S. pneumoniae*, а также более половины случаев пневмококковой ВП (52,4%). Другие вакцинные по отношению к ПКВ13 серотипы встречались редко или отсутствовали. Данные факты в целом согласуются с имеющимися данными о серотиповом составе пневмококков, циркулирующих на территории России, и отражают изменение их серотипового пейзажа на фоне массовой вакцинации. По данным Никитиной Е. В. и соавт. (2021), охват вакциной ПКВ13 серотипов *S. pneumoniae* в носоглотке у детей с респираторными инфекциями снизился с 94,1% в 2016 году до 44% в 2021 году [22]. В настоящем исследовании у детей с ВП данный показатель оказался еще ниже – 39,6%. Учитывая прямую связь эффективности ПКВ с охватом циркулирующих серотипов пневмококка, можно сделать вывод о снижении эффективности вакцины ПКВ13, которая используется в России с 2014 года [36]. Установлен больший серотиповой охват ПКВ13 в когорте детей с пневмококковой ВП (57,2%), что является закономерными и

объясняется включением в состав ПКВ полисахаридов наиболее вирулентных штаммов [89].

Установлена высокая актуальность серогруппы *S. pneumoniae* 11AD, которая по частоте выделения вошла в состав трех наиболее распространенных как в общей когорте детей с ВП (13,2%), так и у пациентов с пневмококковой пневмонией (19%). Возрастающее значение серогруппы 11AD в общем пуле циркулирующих пневмококков подтверждается отечественными и зарубежными исследованиями. В России у детей с респираторными инфекциями частота детекции серогруппы 11AD в носоглотке за пять лет возросла в 12 раз – с 1,1% в 2016 году до 12,4% в 2021 году [22]. При исследовании серотиповой структуры циркулирующих пневмококков у здоровых детей старше 4 лет в девяти европейских странах серотип 11A также оказался наиболее распространенным [138]. Именно присутствие серотипа 11A в составе ПКВ20 обуславливало значительно более высокую эффективность данной вакцины по сравнению с ПКВ13 – на 22,6% в отношении носительства *S. pneumoniae* и на 28,6% в отношении развития пневмококковой ВП. Это позволяет предположить, что наиболее рациональной стратегией вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции является не увеличение «валентности» вакцины с внедрением в календарь профилактических прививок ПКВ15 и ПКВ20, а создание новых вакцин с учетом региональной распространенности серотипов *S. pneumoniae*. Данное предположение подтверждается субоптимальным показателем охвата вакциной ПКВ20 серотипов пневмококка в отношении его назофарингеального носительства (62,2%), который не достигает целевых значений 70–80%, присущих первым конъюгированным семивалентным антипневмококковым вакцинам в довакцинальный период [20, 30, 120].

Выявлена существенная доля не входящих в ПКВ20 серотипов *S. pneumoniae* (37,8%), половину которых составили нетипируемые изоляты (18,8%). Значение нетипируемых *S. pneumoniae* как возбудителей пневмонии неоднозначно; в настоящем исследовании лишь один нетипируемый изолят был ассоциирован с развитием пневмококковой ВП. Однако выявленная

распространенность нетипируемых *S. pneumoniae* при назофарингеальном носительстве и возрастающая частота их детекции по данным литературы вызывает настороженность, поскольку отражает процесс эволюционирования пневмококков с приобретением ими новых клинически значимых характеристик [22, 86]. Другие невакцинные по отношению к ПКВ20 серотипы обусловили 19% детекций *S. pneumoniae* в носоглотке, в том числе два случая пневмококковой ВП (серотип 24F и серогруппа 9LN). Феномен замещения вакцинных штаммов невакцинными, появляющиеся сообщения о патогенном потенциале и антибиотикорезистентности последних [103, 116] обуславливают необходимость регионального мониторинга циркулирующих пневмококков.

Установлена зависимость этиопатогенетического значения *S. pneumoniae* в носоглотке у детей с ВП от серотип-специфичности, которая была доказана для серотипа 3 и нетипируемых штаммов. Выделение *S. pneumoniae* 3 серотипа многократно повышало (в 22,6 раза) шансы течения пневмококковой пневмонии у детей. Это свидетельствовало о высокой вирулентности 3 серотипа, которая отчасти объясняется уникальными биохимическими свойствами капсулы, обуславливающей резистентность данных изолятов к опосредованному антителами клиренсу [83]. По данным Fuji N. et al. (2022), одной из причин меньшей эффективности ПКВ13 в отношении 3 серотипа пневмококка является высвобождение растворимой фракции капсульного полисахарида, что приводит к уклонению патогена от иммунного ответа [66]. Детекция в носоглотке NT, напротив, многократно снижала шансы течения пневмококковой ВП у детей (в 13,5 раза), что свидетельствует о меньшей патогенности нетипируемых изолятов и их ограниченном значении в генезе легочной инфекции на современном этапе [30].

В настоящем исследовании вакцинальный статус в отношении ПКВ13 значимо не влиял на частоту носительства *S. pneumoniae*, что может объясняться увеличением удельного веса невакцинных серотипов [30]. Не согласуется с литературными данными выявленная одинаковая частота детекции в носоглотке вакцинных серотипов *S. pneumoniae* у детей независимо от наличия вакцинации

ПКВ13, поскольку последняя приводит к вытеснению вакцинных серотипов невакцинными на популяционном уровне [78, 138]. Отсутствие подобной взаимосвязи в настоящей работе, вероятно, было обусловлено недостаточной мощностью статистического анализа, который был проведен дополнительно и не входил в основные задачи диссертационного исследования.

Показана целесообразность использования мультиплексной ПЦР на панель респираторных вирусов, поскольку детекция вирусного патогена в носоглотке многократно (не менее, чем в 7 раз, $p < 0,001$) повышала шансы диагностики вирусной ВП. Из 12 респираторных вирусов лишь два – RSV и hPIV3 – достоверно ассоциировались с развитием вирусной пневмонии, другие вирусы встречались с сопоставимой частотой в различных этиологических группах. Лидирующая этиологическая роль RSV при ВП согласуется с результатами большинства исследований, посвященных изучению этиологии пневмонии у детей [45, 49, 135]. Актуальность hPIV3 как возбудителя пневмонии также находит подтверждение в литературе, однако его удельный вес в этиологической структуре ВП варьируется в широком диапазоне. Так, по данным Waseem M. et al. (2023), hPIV3 являлся вторым по значимости этиопатогеном вирусной пневмонии у детей [135]. Напротив, в крупном многоцентровом исследовании PERCH (2019) из вирусов парагриппа лишь hPIV1 ассоциировался с вирусной этиологией ВП (OR 7,7), а на долю hPIV3 пришлось не более 5% случаев заболевания [49].

Установлена относительно высокая распространенность выделения в носоглотке RV (10,8%) и hBoV (9,2%) при их небольшой этиологической роли в развитии ВП (в качестве монопатогенов) – 1,5% и 3,1%, соответственно. Данное наблюдение может быть связано с ограниченным патогенным потенциалом и особенностями тропности данных вирусов, возможностью их бессимптомного носительства и вероятной триггерной ролью при бактериальной ВП. Так, по данным O'Brien K. L. et al. (2019), частота выделения RV в популяции здоровых детей достигает 21,6%, hBoV – 14,3% [49]. В настоящем исследовании триггерная роль в генезе типичных бактериальных ВП надежно установлена для двух вирусов – RSV (OR 5,6) и RV (OR 2,2); в отношении hBoV-инфекции подобная

взаимосвязь отсутствовала. Ассоциация RSV с развитием вторичной бактериальной пневмонии убедительно подтверждается литературными данными [114]. В отношении риновирусов надежно показана их взаимосвязь с обострениями хронических бронхолегочных заболеваний (бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и др.), однако триггерная роль RV при бактериальной пневмонии изучена недостаточно [87, 130, 133]. Имеются единичные сообщения о повышенном риске вторичной бактериальной пневмонии при риновирусной инфекции, а также об опосредованном риновирусами нарушении местного макрофагального ответа в легких на бактериальную инвазию [94, 130].

Обращает внимание отсутствие в настоящей работе случаев детекции вирусов гриппа А и В, парагриппа 1 и 2 типов и единичные случаи выявления вируса парагриппа 4 типа и сезонных коронавирусов. Это может быть связано с несущественной этиологической ролью данных патогенов при ВП (описана для hCoV, hPIV1–2 [45, 49]), периодичностью подъема заболеваемости респираторными вирусными инфекциями (особенно гриппом А, В), а также снижением циркуляции респираторных вирусов на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции [25, 139].

Выявлено вероятное влияние RSV-инфекции на этиопатогенетическое значение *S. pneumoniae* в носоглотке у детей с пневмонией: детекция RSV в большей степени свидетельствовала о бессимптомной назофарингеальной колонизации пневмококком, а не о его участии в инфекционном процессе (OR 10,9). Однозначного объяснения данному наблюдению нет, поскольку данные литературы о взаимосвязи между RSV и *S. pneumoniae* противоречивы. Имеются сообщения как о повышенных рисках развития вторичной пневмококковой пневмонии и инвазивных пневмококковых инфекций после перенесенной RSV-инфекции [84, 118], так и об отсутствии такой взаимосвязи [93, 136].

Анализ распределения выделенных респираторных вирусов в различные возрастные периоды выявил сопоставимо высокую частоту вирусной детекции у детей до 11 лет (55,5%). Данное наблюдение подчеркивает актуальность

респираторных вирусных инфекций при ВП не только у детей до 4–5 лет [135], но и в младшем школьном возрасте, что может способствовать оптимизации противоэпидемических мероприятий (более строгие и длительные изоляционные меры при вирусных инфекциях) и персонифицированному подходу к использованию антибактериальных средств при ВП в данных возрастных группах. Показано достоверное снижение распространенности RSV-инфекции с возрастом пациентов, что соответствует имеющимся литературным данным [2, 45]. В настоящем исследовании данное наблюдение объяснялось не снижением значения RSV как этиологического фактора вирусных ВП, которое было лидирующим во все возрастные периоды, а меньшей распространенностью вирусных инфекций в целом у детей старшего возраста.

Следующими по распространенности этиопатогенами вирусных ВП являлись hPIV3 и hBoV, которые обусловили развитие 11,9% и 9,5% случаев заболевания без существенных возрастных особенностей. Иные закономерности выявлены в отношении RV и hMPV, частота детекции и этиопатогенетическое значение которых в генезе вирусных ВП значимо возрастали с возрастом пациентов, достигая наибольших значений у детей 7–11 лет. Следует отметить, что в имеющихся научных публикациях отсутствует консенсус относительно роли RV и hMPV при ВП у детей разного возраста; ряд авторов показали отсутствие возрастных особенностей распространенности пневмонии риновирусной и метапневмовирусной этиологии у детей [16, 45, 59], другие – установили преобладающую роль данных этиопатогенов при ВП у детей старше 3 лет по сравнению с младшими пациентами [49, 133].

Преимуществом проведенного исследования явилось пилотное исследование 43 назофарингеальных мазков в динамике на панель респираторных вирусов методом ПЦР-РВ. При этом в мазках, взятых на момент поступления в стационар и при выписке, анализировалось не только наличие или отсутствие вируса, но и его количественная характеристика в виде значений пороговых циклов Ct. Использование в ПЦР-РВ одной тест-системы, одного амплификатора, а также одновременная постановка всех проб позволяли проводить корректное

сравнение значений Ct. Этиологическое значение вируса при ВП считали подтвержденным при не менее чем двукратном снижении вирусной нагрузки в отделяемом из носоглотки в динамике. Исследование 42,9% назофарингеальных мазков в динамике в группе вирусной ВП подтвердило этиологическое значение выделенных патогенов в 19 из 20 случаях вирусной детекции (95%); лишь в одном случае сочетанной детекции двух вирусных патогенов (hPIV3 + RV) для одного из них (RV) участие в инфекционном процессе доказано не было.

Почти в половине случаев типичных бактериальных ВП (43,7%) в носоглотке были обнаружены респираторные вирусы, несколько чаще у детей с неуточненными типичными бактериальными ВП (46,9%) по сравнению с когортой пневмококковой ВП (37,5%). В структуре вирусных патогенов, независимо от этиологии типичной бактериальной ВП, преобладали RV (14,5%), RSV (10,4%) и hBoV (8,3%). Обращает внимание, что в настоящем исследовании hPIV4 выделяли только как сопутствующий патоген при типичной бактериальной ВП (2,1%); согласно литературным данным основными клиническими формами парагриппа 4 типа у детей являются вирусная пневмония (до 44,2%) и бронхолит (до 26%) [72]. При ПЦР-исследовании 23% назофарингеальных мазков в динамике в группе типичной бактериальной ВП во всех случаях установлено участие вирусов в патогенезе легочной инфекции, что, вероятно, отражало их триггерную роль в развитии вторичных бактериальных ВП.

При атипичных бактериальных ВП респираторная вирусная инфекция, напротив, не имела существенного значения в генезе пневмонии: у 80% детей в носоглотке вирусы отсутствовали. В 20% случаев сопутствующей вирусной детекции анализ мазков в динамике позволил с большей вероятностью диагностировать бессимптомное носительство патогена.

В ходе интегрального анализа результатов ПЦР-исследования назофарингеальных мазков в динамике установлена высокая частота внутрибольничного инфицирования риновирусами, которые были впервые обнаружены в мазках, взятых при выписке из стационара, у 10 из 43 пациентов (23,3%). Данное наблюдение не является уникальным – согласно литературным

данным RV и другие энтеровирусы обуславливают от 54% до 73% нозокомиальных респираторных инфекций у детей и взрослых [53, 115].

Выявленное в настоящей работе ограниченное значение атипичных бактерий в общей этиологической структуре ВП у детей (7,7%), с одной стороны, подтверждается [49], с другой – не согласуется с современными научными публикациями [15, 35, 135]. Это может объясняться особенностями методологии проведенного исследования – преобладанием в общей выборке детей дошкольного возраста и использованием строгих критериев диагностики атипичной бактериальной ВП с акцентом на специфичность метода; также хорошо известна временная периодичность подъема заболеваемости респираторными микоплазмозом и хламидиозом. Установлено, что основным возбудителем атипичных бактериальных ВП на современном этапе является *M. pneumoniae* (70%), которая достоверно преобладает в этиологической структуре ВП у детей старше 12 лет (27,3%) по сравнению с младшими пациентами (3,4%). Важная этиологическая роль *M. pneumoniae* у подростков подтверждается литературными данными, согласно которым патоген вызывает 18-60% случаев пневмонии у детей старше 7 лет; это обуславливает предложенные в ряде клинических руководств рекомендации по эмпирическому использованию макролидов как препаратов первой линии при лечении ВП в данной возрастной группе [4, 80, 135]. На долю *S. pneumoniae* пришлось 30% атипичных бактериальных ВП преимущественно у детей раннего возраста. Обращает внимание один случай хламидийной ВП у девушки-подростка (15 лет 1 месяц), поскольку *S. pneumoniae* является нетипичным респираторным этиопатогеном в данном возрасте. При уточнении анамнестических данных установлено, что ребенок проживает в закрытом коллективе (Центр социальной помощи семье и детям с круглосуточным пребыванием), что является фактором риска инфицирования *S. pneumoniae* [31, 135]; также пациентка отмечала наличие в коллективе длительно кашляющих детей на протяжении последних двух месяцев.

Чувствительность посева крови в диагностике пневмококковых ВП составила 6,2%, метода ПЦР – 12,5%. При этом влияние антибактериальной

терапии на результаты исследования крови было несущественным, поскольку из 62 детей лишь 2 ребенка на амбулаторном этапе принимали антибиотик (в течение менее 24 часов). Поскольку ПЦР обладает относительно высокой чувствительностью в диагностике бактериемической пневмонии по сравнению с культуральным методом [49], выявленная невысокая чувствительность ПЦР свидетельствовала об истинном преобладании при пневмококковой ВП мукозальных локализованных форм инфекции. Данное наблюдение согласуется с литературными данными о снижении распространенности инвазивных пневмококковых ВП на фоне массовой вакцинации детей ПКВ [20, 27, 107]. Выявление в крови ДНК *S. pneumoniae* у одного пациента с вирусной ВП подчеркивает ограниченную специфичность метода ПЦР, что может объясняться возможностью абсорбции антигенов пневмококка из очагов его колонизации [49].

Проведенный комплексный анализ позволил рассмотреть этиологическую структуру ВП у детей в целом и в различных возрастных группах. Установлено лидирующее этиопатогенетическое значение RSV в генезе вирусных ВП, которое было сопоставимым у детей разного возраста (50–56%). Возрастной фактор также не оказывал значимого влияния на частоту пневмококковых ВП, которая сохранялась на относительно низком уровне (10,3–13,9%) в различные возрастные периоды.

У детей до 5 лет лидирующими этиологическими факторами ВП являлись респираторные вирусы (44,6%), а типичные бактериальные ВП встречались почти в 2 раза реже (27,8%); это подтверждает имеющиеся сообщения о вероятно чрезмерном использовании антибактериальных средств при ВП у детей раннего возраста [48, 126]. При ВП у детей до 4–5 лет представляется рациональным применение выжидательной тактики в течение 1–2 дней без назначения антибиотика в случае наличия симптомов вирусной инфекции, детекции респираторного вируса в носоглотке, удовлетворительного общего самочувствия больного и прогнозировании вирусной этиологии пневмонии согласно предложенной модели дифференциальной диагностики. Подобные предложения по ведению детей с ВП встречаются в литературе. Так, уже в 2011 году в

рекомендациях IDSA подчеркивается целесообразность идентификации вирусных патогенов в ВДП при пневмонии, поскольку рутинная антибактериальная терапия не показана детям с доказанной вирусной этиологией заболевания в отсутствие клинических, лабораторных и рентгенологических признаков бактериальной инфекции [48].

У детей старше 5 лет установлено преобладание типичных бактериальных патогенов в этиологической структуре ВП (46–53%). Это обуславливает необходимость ранней эмпирической антибактериальной терапии, поскольку отсроченное назначение противомикробных препаратов ассоциировано с тяжелым течением пневмонии и риском деструкции легочной ткани [55, 80].

Вызывает сомнение предложенная рядом руководств рекомендация использовать макролиды в качестве препаратов выбора при ВП у подростков [4, 135]. Несмотря на то, что у детей старше 10 лет *M. pneumoniae* являлась самым частым верифицированным возбудителем ВП, ее удельный вес в общей этиологической структуре составил всего 15,8%; при этом типичные бактериальные патогены являлись лидирующими этиопатогенами пневмонии в данном возрасте (52,6%). Таким образом, проведенное исследование полностью подтверждает целесообразность использования в качестве стартового антибактериального препарата амоксициллина, сохраняющего высокую активность в отношении наиболее распространенных возбудителей ВП у детей [28, 35].

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 клинико-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 C_t , 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение этиологической структуры внебольничной пневмонии у детей различного возраста на выборках большего объема и в течение более продолжительного временного интервала позволит расширить представления о специфическом вкладе различных респираторных патогенов (как вирусов, так и бактерий) в генез заболевания с перспективной научно обоснованного отказа от применяющейся в настоящее время рутинной антибактериальной терапии всем пациентам с наличием инфильтративных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.

Последующие исследования клинико-анамнестических и гематологических особенностей внебольничной пневмонии с акцентом на тромбоцитарное звено гемостаза и показатели динамики лабораторных биомаркеров могут способствовать созданию принципиально новых моделей ранней дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных пневмоний у детей.

Необходимы работы, направленные на создание единых подходов к оценке плотности микробной колонизации верхних отделов дыхательной системы, определенной в реакции полимеразной цепной реакции в реальном времени, с целью установления этиопатогенетического значения выделенных микроорганизмов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 95%ДИ – 95%-ный доверительный интервал
 БОС – бронхообструктивный синдром
 ВДП – верхние дыхательные пути
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВП – внебольничная пневмония
 ДН – дыхательная недостаточность
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 КОЕ – колониеобразующая единица
 ЛАП - лимфаденопатия
 МБТ – микобактерии туберкулеза
 НК – нуклеиновая кислота
 ОГК – органы грудной клетки
 ОПБ – острый простой бронхит
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина
 ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 Т – температура тела
 у.е. – условная единица
 ЧДД – частота дыхательных движений
 Δ – динамика лабораторного показателя за 1 сутки госпитализации
 $\uparrow$ – повышение уровня лабораторного показателя
 $\downarrow$ – снижение уровня лабораторного показателя
 ABC – абсолютное содержание палочкоядерных нейтрофилов
 AdV – аденовирусы
 ANC – абсолютное содержание сегментоядерных нейтрофилов
 aOR – скорректированное отношение шансов
 aPAF – скорректированная популяционная атрибутивная фракция
 AUC – площадь под кривой ROC
 Band – относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов
 Bas – относительное содержание базофилов
 BTS – Британское торакальное общество
cpsA – регуляторный ген *cps*-локуса, кодирующего синтез капсулы пневмококка
 CRP – С-реактивный белок сыворотки
 Ct – пороговый цикл, определенный в ПЦР–РВ

- Ct_1 – значение порогового цикла Ct при поступлении в стационар
 Ct_2 – значение порогового цикла Ct через 8–10 дней госпитализации
 Eos – относительное содержание эозинофилов,
 ESR – скорость оседания эритроцитов
 $Extremes$ – экстремальные выбросы (значения, которые отстоят от Q_1 , Q_3 дальше трех IQR)
 $hBoV$ – бокавирусы
 $hCoV$ – сезонные коронавирусы
 Hib – *Haemophilus influenzae* тип b
 $hMPV$ – метапневмовирусы
 $hPIV$ – вирусы парагриппа
 $IDSA$ – Американское общество по инфекционным болезням
 IgM – иммуноглобулины класса M
 IIR – индекс иммунореактивности
 IQR – межквартильный размах
 $IV A, B$ – вирусы гриппа видов A, B
 LII_{K-K} – лейкоцитарный индекс интоксикации по формуле Я. Я. Кальфа-Калифа
 LII_o – лейкоцитарный индекс интоксикации по формуле В. К. Островского
 LR^- – отношение правдоподобия для отрицательного результата теста
 LR^+ – отношение правдоподобия для положительного результата теста
 Lym – относительное содержание лимфоцитов,
 $lytA$ – ген аутолизина пневмококка
 Me – медиана
 Met – относительное содержание метамиелоцитов
 MPV – средний объем тромбоцитов
 $Myel$ – относительное содержание миелоцитов
 N/L – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение
 $Non-Outlier Range$ – диапазон без выбросов
 NPV – отрицательное прогностическое значение
 NT – нетипируемые серотипы пневмококка
 OR – отношение шансов
 $Outliers$ – умеренные выбросы (значения, которые отстоят от первого квартиля Q_1 и третьего квартиля Q_3 не ближе полутора и не дальше трех межквартильных размахов IQR)
 p – уровень статистической значимости
 PCT – прокальцитонин сыворотки
 PDW – ширина распределения тромбоцитов по объему
 $Plasm$ – относительное содержание плазматических клеток

P-LCR – коэффициент крупных тромбоцитов

PLT – количество тромбоцитов

PPV – положительное прогностическое значение

Q1 – первый (нижний) квартиль

Q3 – третий (верхний) квартиль

r – коэффициент корреляции

RSV – респираторно-синцитиальный вирус

RV – риновирусы

S – сегмент легкого

Se – чувствительность

Seg – относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов

Sp – специфичность

SpO₂ – сатурация (показатель насыщения крови кислородом)

M – среднеарифметическое значение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Л.А. Значение гематологических показателей при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Л.А. Алексеева, О.М. Ибрагимова, И.В. Бабаченко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5. – № 3. – С. 43-49.
2. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни / И.В. Бабаченко, О.В. Самодова, В.А. Анохин [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 70-76.
3. Бабаченко, И.В. Коклюш и коклюшеподобный синдром у детей первого года жизни / И.В. Бабаченко, Н.С. Тян, Ю.В. Нестерова // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20. – № 4. – С. 53-59.
4. Берман, Р.Э. Педиатрия по Нельсону: в 5 т. / Р.Э. Берман, Р.М. Клигман, Х.Б. Дженсон; [пер. с англ. под ред. А.А. Баранова]. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 4 т. – 1112 с.
5. Богданова, А.В. Клинико-лабораторная характеристика респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей первого года жизни: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Богданова Александра Васильевна. – Архангельск, 2018. – 108 с.
6. Брико, Н.И. Оценка эффективности вакцинации младенцев 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в рамках Национального календаря профилактических прививок России / Н.И. Брико, В.А. Коршунов, Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 203-211.
7. Высоцкая, Е.В. Многомерный статистический анализ в прикладных медицинских исследованиях: монография / Е.В. Высоцкая. – Харьков: Технологічний Центр, 2013. – 136 с.
8. Геппе, Н.А. Внебольничная пневмония у детей: клиническое руководство / Н.А. Геппе [и др.] – М.: МедКом-Про, 2020. – 80 с.
9. Горбич, О.А. Эпидемиологическая характеристика и профилактика внебольничных пневмоний у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Горбич Ольга Александровна. – Минск, 2018. – 28 с.

10. Зайцева, С. В. Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы) / С.В. Зайцева, А.К. Застрожина, О.А. Муртазаева // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25. – № 5. – С. 327-334.
11. Зубова, Е.С. Проявления эпидемического процесса внебольничной пневмонии среди детей до 5 лет при разных стратегиях иммунизации. Эффективность и безопасность вакцинации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией против пневмококковой инфекции: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02, 14.01.08 / Зубова Елена Сергеевна. – Пермь, 2021. – 161 с.
12. Иванов, Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / Иванов Дмитрий Олегович. – СПб., 2002. – 48 с.
13. Ильина, Н.Н. Вариации клинических признаков пневмонии у детей / Н.Н. Ильина, М.Н. Дармаева, О.Д. Гнеушева [и др.] // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2018. – № 3–4. – С. 114-120.
14. Капитан, Т.В. Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми / Т.В. Капитан. – 5-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 656 с.
15. Кокорева, С.П. Микоплазменная пневмония и факторы риска ее развития при вспышке респираторного микоплазмоза в детском коллективе / С.П. Кокорева, О.А. Разуваев // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11. – № 2. – С. 65-70.
16. Кокорева, С.П. Особенности метапневмовирусной инфекции у детей / С.П. Кокорева, О.А. Разуваев, Ю.Ю. Разуваева // Академическая публицистика. – 2021. – № 4. – С. 626-632.
17. Корнеенков, А.А. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий / А.А. Корнеенков, С.В. Рязанцев, Е.Э. Вяземская // Медицинский совет. – 2019. – № 20. – С. 45-51.
18. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии: Методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 64 с.
19. Ледяев, М.Я. Клинико-анамнестический анализ течения внебольничных пневмоний у детей в целях оптимизации лечения и профилактики

/ М.Я. Ледяев, Е.И. Шефатова, Ю.А. Жукова [и др.] // Лекарственный вестник. – 2021. – Т. 15. – № 4 (84). – С. 35-41.

20. Лобзин, Ю.В. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций / Ю.В. Лобзин, С.В. Сидоренко, С.М. Харит [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5. – № 4. – С. 36-42.

21. Маланичева, Т.Г. Заболеваемость и возрастная структура внебольничной пневмонии у детей / Т.Г. Маланичева, С.С. Можгина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 4. – С. 127–127.

22. Никитина, Е.В. Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих у детей с респираторными инфекциями, оптимизация молекулярных методов оценки / Е.В. Никитина, И.А. Цветкова, О.С. Калиногорская [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66. – № 11–12. – С. 18–24.

23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.

24. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.

25. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 299 с.

26. Овсянников, Д.Ю. Пневмонии у новорожденных детей / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – № 3. – С. 214–223.

27. Пневмококковые конъюгированные вакцины для младенцев и детей в возрасте до 5 лет: документ по позиции ВОЗ, февраль 2019 года: Еженедельный эпидемиологический бюллетень (№ 8, 2019, 94, 85-104) [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения, 2019. – URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/pneumococcus/who-pp-pneumococcus-russian.pdf?sfvrsn=2cdb36d6_5
28. Пневмония (внебольничная): Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2022. – 78 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1
29. Пневмония: основные факты [Электронный ресурс] / Всемирная Организация Здравоохранения, 2022. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
30. Протасова, И.Н. Эпидемиология серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей на фоне универсальной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции / И.Н. Протасова, С.В. Сидоренко, И.В. Фельдблюм [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2021. – Т. 6. – №4. – С. 54-66.
31. Разуваев, О.А. Гуморальный иммунный ответ при микоплазменной пневмонии у детей / О.А. Разуваев, С.П. Кокорева, А.В. Макарова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20. – № 3. – С. 60-65.
32. Ребриков, Д.В. ПЦР «в реальном времени» / Д.В. Ребриков, Г.А. Саматов, Д.Ю. Трофимов [и др.]; под ред. д.б.н. Д.В. Ребрикова; предисл. Л.А. Остермана и акад. РАН и РАСХН Е.Д. Свердлова; 2-е изд., испр. и доп. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 223 с.
33. Семерник, О.Е. Анализ течения внебольничных пневмоний у детей г. Ростова-на-Дону / О.Е. Семерник, А.А. Лебеденко, Е.Б. Тюрина [и др.] // Сеченовский вестник. – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 52–56.
34. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток / Н.Б. Серебряная, С.Н. Шанин, Е.Е. Фомичева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – №6. – С. 785-96.
35. Таточенко, В.К. Внебольничные пневмонии у детей – проблемы и решения / В.К. Таточенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 1. – С. 9–21.

36. Таточенко, В.К. Иммунопрофилактика – 2018: справочник / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский. – 13-е изд., расшир. – М.: Боргес, 2018. – 266 с.
37. Холодок, Л.Г. Коклюш у детей. Современный взгляд на старую проблему / Л.Г. Холодок, А.С. Манукян, О.А. Холодок // Амурский медицинский журнал. – 2018. – № 4(24). – С. 30-32.
38. Шабалов, Н.П. Детские болезни: учеб. для вузов в 2-х томах / Н.П. Шабалов. – 7-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Питер, 2013. – Т 2. – 928 с.
39. Эрман, Л.В. Справочник врача-педиатра участкового: издание 3-е, исправленное и дополненное / Л.В. Эрман, Е.М. Булатова, А.С. Симаходский. – СПб, 2018. – 472 с.
40. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
41. Albayrak, Y. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis / Y. Albayrak, A. Albayrak, F. Albayrak [et al.] // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2011. – Vol. 17. – № 4. – P. 362-366.
42. Albrich, W.C. Use of a rapid test of pneumococcal colonization density to diagnose pneumococcal pneumonia / W.C. Albrich, S.A. Madhi, P.V. Adrian [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 54. – № 5. – P. 601-609.
43. Baggett, H.C. Density of Upper Respiratory Colonization With Streptococcus pneumoniae and Its Role in the Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia Among Children Aged <5 Years in the PERCH Study / H.C. Baggett, N.L. Watson, M. Deloria Knoll [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2017. – №. 64 (suppl. 3). – P. S317-S327.
44. Bekdas, M. Neutrophil/lymphocyte and C-reactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children / M. Bekdas, S.B. Goksugur, E.G. Sarac [et al.] // Saudi Medical Journal. – 2014. – Vol. 35. – № 5. – P. 442-7.
45. Bénet, T. Microorganisms Associated With Pneumonia in Children <5 Years of Age in Developing and Emerging Countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case-Control Study / T. Bénet, V. Sánchez Picot, M. Messaoudi [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 65. – № 4. – P. 604-612.

46. Bhuiyan, M.U. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children / M.U. Bhuiyan, C.C. Blyth, R. West [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 71.
47. Bhuiyan, M.U. The contribution of viruses and bacteria to community-acquired pneumonia in vaccinated children: a case-control study / M.U. Bhuiyan, T.L. Snelling, R. West [et al.] // *Thorax*. – 2019. – № 74. – P. 261–9.
48. Bradley, J.S. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America / J.S. Bradley, C.L. Byington, S.S. Shah [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 53. – № 7. – P. 617-630.
49. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study / Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – № 10200. – P. 757-779.
50. Chen, J. High Mean Platelet Volume Associates with In-Hospital Mortality in Severe Pneumonia Patients / J. Chen, Y. Li, Y. Zeng [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2020. – № 2020. – P. 8720535.
51. Cherian, T. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies / T. Cherian, E.K. Mulholland, Carlin J.B. [et al.] // *Carlin Bull World Health Organ*. – 2005. – Vol. 83. – № 5. – P. 353-359.
52. Cho, J. Usefulness of mean platelet volume to platelet count ratio for predicting the risk of mortality in community-acquired pneumonia / J. Cho, S. Lee, Y. Uh [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2020. – Vol. 16. – № 6. – P. 1327-1335
53. Chow, E.J. Hospital-Acquired Respiratory Viral Infections: Incidence, Morbidity, and Mortality in Pediatric and Adult Patients / E.J. Chow, L.A. Mermel // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 4. – № 1. – P. ofx006.
54. Davis, T.R. Utility of blood cultures in children admitted to hospital with community-acquired pneumonia / T.R. Davis, H.R. Evans, J. Murtas [et al.] // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2017. – Vol. 53. – № 3. – P. 232–236.

55. de Benedictis, F.M. Complicated pneumonia in children / F.M. de Benedictis, E. Kerem, A.B. Chang [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – № 10253. – P. 786-798.
56. Dean, P. Factors Associated With Pneumonia Severity in Children: A Systematic Review / P. Dean, T.A. Florin. // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. – 2018. – Vol. 7. – № 4. – P. 323-334.
57. Dudognon, D. Diagnostic Accuracy of Routinely Available Biomarkers to Predict Bacteremia in Children With Community-Acquired Pneumonia: A Secondary Analysis of the GPIP/ACTIV Pneumonia Study in France, 2009-2018 / D. Dudognon, C. Levy, M. Chalumeau [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – № 9. – P. 684628.
58. El-Beleidy, A. Systematic Review of Pneumococcal Carriage, Disease, Antimicrobial Resistance, and Vaccination in Egyptian Children Aged 18 Years and Younger / A. El-Beleidy, M. El-Saied, N. Fasseeh [et al.] // *Infectious Diseases and Therapy*. – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. 2119-2155.
59. El-Radhi, A.S. Pathogenesis of Fever. Clinical Manual of Fever in Children [Internet] / A.S. El-Radhi. – Springer Cham, 2019. – 315 p. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7122269/>
60. Erarslan, S. Relationship between platelet parameters and disease severity and coagulopathy in COVID-19 / S. Erarslan, T.P. Kilit, S.A. Çeviker [et al.] // *DAHUDER M J*. – 2022. – Vol. 2. – № 2. – P. 48-52.
61. Farghly, S. Mean platelet volume change (Δ MPV) and red blood cell distribution width (RDW) as promising markers of community-acquired pneumonia (CAP) outcome / S. Farghly, R. Abd-Elkader, R.A. El Zohne [et al.] // *Egyptian Journal of Bronchology*. – 2020. – Vol. 14. – № 1. – P. 23
62. Fernandes, C.D. Host Inflammatory Biomarkers of Disease Severity in Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis / C.D. Fernande, M.B. Arriaga, M.C.M. Costa [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 6. – № 12. – P. ofz520.
63. Flood, R.G. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children / R.G. Flood, J. Badik, S.C. Aronoff // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2008. – Vol. 27. – № 2. – P. 95-99.

64. Florin, T.A. Biomarkers and Disease Severity in Children With Community-Acquired Pneumonia / T.A. Florin, L. Ambroggio, C. Brokamp // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145. – № 6. – P. e20193728.
65. Florin, T.A. Validation of the Pediatric Infectious Diseases Society-Infectious Diseases Society of America Severity Criteria in Children With Community-Acquired Pneumonia / T.A. Florin, C. Brokamp, R. Mantyla [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 67. – № 1. – P. 112-119.
66. Fuji, N. Pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 during natural colonization and infections among children and its IgG correlate of protection in a mouse model / N. Fuji, M. Pichichero, R. Kaur // *Vaccine*. – 2022. – Vol. 40. – № 44. – P. 6412-6421.
67. Gamache, J. Bacterial Pneumonia [Internet] / J. Gamache, A. Harrington, N. Kamangar. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/300157-overview#a5> (2020)
68. Gao, Q. Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to early differential diagnosis of Gram-negative/Gram-positive bloodstream infections / Q. Gao, Z. Li, X. Mo [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2021. – Vol. 35. – № 9. – P. e23927.
69. Golwala, Z.M. Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW), Platelet Count and Plateletcrit (PCT) as predictors of in-hospital paediatric mortality: a case-control study / Z.M. Golwala, H. Shah, N. Gupta [et al.] // *African Health Sciences*. – 2016. – Vol. 16. – № 2. – P. 356-62.
70. Gouveia, C. Immune Thrombocytopenia Associated with *Mycoplasma pneumoniae* Infection / C. Gouveia, V. Evangelista, R. Almeida [et al.] // *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 5. – № 3. – P. 000817.
71. Grief, S. N. Guidelines for the evaluation and treatment of pneumonia / S. N. Grief, J. K. Loza // *Primary Care: Clinics in Office Practice*. – 2018. – Vol. 45. – № 3. – P. 485–503.
72. Gu, Y.E. Characteristics of human parainfluenza virus type 4 infection in hospitalized children in Korea / Y.E. Gu, J.Y. Park, M.K. Lee [et al.] // *Pediatrics International*. – 2020. – Vol. 62. – № 1. – P. 52-58.
73. Gunaratnam, L.C. Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Biomarkers for Pediatric Pneumonia / L.C. Gunaratnam, J.L. Robinson, M.T. Hawkes //

Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2021. – Vol. 10. – № 9. – P. 891-900.

74. Huijskens, E.G.W. The value of signs and symptoms in differentiating between bacterial, viral and mixed aetiology in patients with community-acquired pneumonia / E.G.W. Huijskens, M. Koopmans, F.M.H. Palmen [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2014. – Vol. 63 (Pt 3). – P. 441-452.

75. Kalil, A.C. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society / A.C. Kalil, M.L. Metersky, M. Klompas [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 63. – № 5. – P. e61-e111.

76. Karadag-Oncel, E. The value of mean platelet volume in the determination of community acquired pneumonia in children / E. Karadag-Oncel, Y. Ozsurekci, A. Kara [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2013. – № 39. – P. 16

77. Katz, S.E. Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States: Changing Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Challenges, and Areas for Future Research / S.E. Katz, D.J. Williams // *Infect Dis Clin North Am*. – 2018. – Vol. 32. – № 1. – P. 47-63.

78. Kielbik, K. Impact of Pneumococcal Vaccination on Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and Microbiota Profiles in Preschool Children in South East Poland / K. Kielbik, A. Pietras, J. Jablonska [et al.] // *Vaccines*. – 2022. – Vol. 10. – № 5. – P. 791.

79. Kukla, R. Improved laboratory diagnostics of *Streptococcus pneumoniae* in respiratory tract samples through qPCR / R. Kukla, R. Bolehovska, J. Radocha [et al.] // *New Microbiologica*. – 2020. – Vol. 43. – № 2. – P. 70-77.

80. Legg, J. British Thoracic Society paediatric pneumonia audit. National audit period: 1 November 2016–31 January 2017 [Internet] / J. Legg, C. Rampton. – British Thoracic Society, 2017. – 13 p. – URL: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/clinical-audit/bts-national-audit-reports/>

81. Lin, L.J. The diagnostic value of serological studies in pediatric patients with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection / L.J. Lin, F.C. Chang, H. Chi [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2020. – № 53. – P. 351–356.

82. Lucero, M.G. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than

two years of age / M.G. Lucero, V.E. Dulalia, L.T. Nillos [et al.] // Cochrane database of systematic reviews. – 2009. – Vol. 2009. – №4. – P. CD004977.

83. Luck, J.N. Sugar-Coated Killer: Serotype 3 Pneumococcal Disease / J.N. Luck, H. Tettelin, C.J. Orihuela // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – № 10. – P. 613287.

84. Madhi, S.A. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia / S.A. Madhi, K.P. Klugman, Vaccine Trialist Group // *Nature Medicine*. – 2004. – Vol. 10. – № 8. – P. 811-813.

85. Mardian, Y. Approach to Identifying Causative Pathogens of Community-Acquired Pneumonia in Children Using Culture, Molecular, and Serology Tests / Y. Mardian, A.M. Naysilla, D. Lokida [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – № 9. – P. 629318.

86. Mohale, T. Genomic differences among carriage and invasive nontypeable pneumococci circulating in South Africa / T. Mohale, N. Wolter, M. Allam [et al.] // *Microbial Genomes*. – 2019. – Vol. 5. – № 10. – P. e000299.

87. Mosenifar, Z. Viral Pneumonia [Internet] / Z. Mosenifar, A. Jeng. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/300455-overview> (2023).

88. Murphy, S. NICE community-acquired pneumonia guideline review / S. Murphy, L. Thomson // *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. – 2021. – Vol. 106. – № 5. – P. 296-8.

89. Musher, D.M. The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge / D.M. Musher, R. Anderson, C. Feldman [et al.] // *Pneumonia (Nathan)*. – 2022. – Vol. 14. – № 1. – P. 5.

90. Nascimento-Carvalho, C.M. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management / C.M. Nascimento-Carvalho // *Jornal de Pediatria*. – 2020. – № 96 (Suppl 1). – P. 29-38.

91. Nathan, A.M. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study / A.M. Nathan, C.S.J. Teh, K.A. Jabar [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – № 15. – P. e0228056.

92. Neuman, M.I. Utility of blood culture among children hospitalized with community-acquired pneumonia / M.I. Neuman, M. Hall, S.C. Lipsett [et al.] // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 140. – № 3. – P. e20171013

93. Nicoli, E.J. Influenza and RSV make a modest contribution to invasive pneumococcal disease incidence in the UK / E.J. Nicoli, C.L. Trotter, K.M. Turner [et al.] // *Journal of Infection*. – 2013. – Vol. 66. – № 6. – P. 512-520.
94. Oliver, B.G. Rhinovirus exposure impairs immune responses to bacterial products in human alveolar macrophages / B.G. Oliver, S. Lim, P. Wark [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – № 6. – P. 519-525.
95. Orkin, S.H. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2-Volume Set, 8th Edition / S.H. Orkin, D.G. Nathan, D. Ginsburg [et al.] // Elsevier Saunders. – 2014. – 2752 p.
96. Piralam, B. Pneumococcal colonization prevalence and density among Thai children with severe pneumonia and community controls / B. Piralam, C. Prosperi, S. Thamthitiwat [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 4. – P. e0232151.
97. Principi, N. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia / N. Principi, S. Esposito // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18. – № 2. – P. 447.
98. Pritt, B.S. Histopathology of viral infections of the lung / B.S. Pritt, M.C. Aubry // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2017. – Vol. 34. – № 6. – P. 510-517.
99. Rambaud-Althaus, C. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis / C. Rambaud-Althaus, F. Althaus, B. Genton [et al.] // *Lancet Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 15. – № 4. – P. 439-450.
100. Rashad, M.M. Procalcitonin, C-reactive Protein and White Blood Cells Count in Children With Community Acquired Pneumonia / M.M Rashad, Y.M. Ismail, A.A. Sobeih [et al.] // *Benha Medical Journal*. – 2021. – Vol. 38. – № 1. – P. 125-136.
101. Real-time PCR Identification of *S. pneumoniae* [Internet] / Centers for Disease Control and Prevention, 2021. – URL: <https://www.cdc.gov/streplab/pneumococcus/resources.html#identification>
102. Renshaw, A.A. Respiratory syncytial virus infection is strongly correlated with decreased mean platelet volume / A.A. Renshaw, B. Drago, N. Toraya [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 17. – № 9. – P. e678-680.
103. Reslan, L. The Emergence of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotype 24F in Lebanon: Complete Genome Sequencing Reveals High Virulence and Antimicrobial Resistance Characteristics / L. Reslan, M. Finianos, I. Bitar [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2021. – № 12. – P. 637813.

104. Revised WHO Classification and Treatment of Childhood Pneumonia at Health Facilities: Evidence Summaries [Internet] / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 34 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241507813>

105. Rhedin, S.A. Introducing a New Algorithm for Classification of Etiology in Studies on Pediatric Pneumonia: Protocol for the Trial of Respiratory Infections in Children for Enhanced Diagnostics Study / S.A. Rhedin, A. Eklundh, M. Ryd-Rinder [et al.] // *Protocols/Grant Proposals*. – 2019. – Vol. 8. – № 4. – P. e12705.

106. Ricketson, L.J. PCR and Culture Analysis of *Streptococcus pneumoniae* Nasopharyngeal Carriage in Healthy Children / L.J. Ricketson, R. Lidder, R. Thorington [et al.] // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9. – № 10. – P. 2116.

107. Rodrigues, C.M. Community-Acquired Pneumonia in Children: the Challenges of Microbiological Diagnosis / C.M. Rodrigues // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2018. – Vol. 56. – № 3. – P. e01318-17.

108. Rose, M.A. Nasopharyngeal Carriage in Children After the Introduction of Generalized Infant Pneumococcal Conjugate Vaccine Immunization in Germany / M.A. Rose, M. Laurenz, R. Sprenger [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – № 8. – P. 719481.

109. Rudan, I. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age / I. Rudan, L. Tomaskovic, C. Boschi-Pinto [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2004. – Vol. 8. – № 12. – P. 895-903.

110. Santacroce, L. The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse / L. Santacroce, I.A. Charitos, A. Ballini [et al.] // *Biology*. – 2020. – Vol. 9. – № 10. – P. 318.

111. Self, W.H. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia / W.H. Self, D.J. Williams, Y. Zhu [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 213. – № 4. – P. 584-91.

112. Selwyn, B.J. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries / B.J. Selwyn // *Reviews of Infectious Diseases*. – 1990. – № 12 (Suppl 8). – P. S870-88.

113. Shah, S.N. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review / S.N. Shah, R.G. Bachur, D.L. Simel [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 318. – № 5. – P. 462-471.

114. Shibata, T. Respiratory syncytial virus infection exacerbates pneumococcal pneumonia via Gas6/Axl-mediated macrophage polarization / T. Shibata, A. Makino, R. Ogata [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 130. – № 6. – P. 3021-3037.
115. Sidler, J.A. A retrospective analysis of nosocomial viral gastrointestinal and respiratory tract infections / J.A. Sidler, C. Haberthür, A. Dumoulin [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2012. – Vol. 31. – № 12. – P. 1233-1238.
116. Sidorenko, S. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar / S. Sidorenko, W. Rennert, Y. Lobzin [et al.] // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2020. – Vol. 96. – № 1. – P. 114914.
117. Simell, B. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease / B. Simell, K. Auranen, H. Kayhty [et al.] // *Expert Review of Vaccines*. – 2012. – № 11. – P. 841–855.
118. Smith, C.M. Respiratory syncytial virus increases the virulence of *Streptococcus pneumoniae* by binding to penicillin binding protein 1a. A new paradigm in respiratory infection / C.M. Smith, S. Sandrini, S. Datta [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2014. – Vol. 190. – № 2. – P. 196-207.
119. Smith, D.K. Community-Acquired Pneumonia in Children: Rapid Evidence Review / D.K. Smith, P.K. Daniel, M.R Antony // *American Family Physician*. – 2021. – Vol. 104. – № 6. – P. 618-625.
120. Smith, K.J. Higher-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccines: An Exploratory Cost-Effectiveness Analysis in U.S. Seniors / K.J. Smith, A.R. Wateska, M.P. Nowalk [et al.] // *American Journal of Preventive Medicine*. – 2021. – Vol. 61. – №1. – P. 28-36.
121. Stockklausner, C. Thrombocytosis in children and adolescents—classification, diagnostic approach, and clinical management / C. Stockklausner, C.M. Duffert, H. Cario [et al.] // *Annals of Hematology*. – 2021. – Vol. 100. – № 7. – P. 1647-1665.
122. Stockmann, C. Procalcitonin Accurately Identifies Hospitalized Children With Low Risk of Bacterial Community-Acquired Pneumonia / C. Stockmann, K. Ampofo, J. Killpack [et al.] // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. – 2018. – Vol. 7. – № 1. – P. 46-53.

123. Stralin, K. Comparison of sputum and nasopharyngeal aspirate samples and of the PCR gene targets *lytA* and *Spn9802* for quantitative PCR for rapid detection of pneumococcal pneumonia / K. Stralin, B. Herrmann, G. Abdeldaim [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2014. – Vol. 52. – № 1. – P. 83-89.

124. Sutriana, V.N. Risk factors for childhood pneumonia: a case-control study in a high prevalence area in Indonesia / V.N. Sutriana, M.N. Sitaresmi, A. Wahab [et al.] // *Clinical and Experimental Pediatrics*. – 2021. – Vol. 64. – № 11. – P. 588-595.

125. Tanju, C. Mean platelet volume as a negative marker of inflammation in children with rotavirus gastroenteritis / C. Tanju, G. Ekrem, A. Berksoy Emel [et al.] // *Iranian Journal of Pediatrics*. – 2014. – Vol. 24. – № 5. – P. 617-22.

126. Tannous, R. Management of Community-Acquired Pneumonia in Pediatrics: Adherence to Clinical Guidelines / R. Tannous, R.N. Haddad, P.H. Torbey // *Frontiers in Pediatrics*. – 2020. – № 8. – P. 302.

127. Tavares, D.A. Identification of *Streptococcus pneumoniae* by a real-time PCR assay targeting *SP2020* / D.A. Tavares, S. Handem, R.J. Carvalho [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 3285.

128. Technical bases for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities (No. WHO/ARI/91.20. Unpublished) [Internet] / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 1991. – 24 p. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/61199/WHO_ARI_91.20.pdf?sequence=1&isAllowed=y

129. Thea, D.M. Limited utility of polymerase chain reaction in induced sputum specimens for determining the causes of childhood pneumonia in resource-poor settings: findings from the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) study / D.M. Thea, P. Seidenberg, D.E. Park [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2017. – № 64. – P. S289–300.

130. To, K.K.W. Rhinovirus – From bench to bedside / K.K.W. To, C.C.Y. Yip, K.Y. Yuen // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2017. – Vol. 116. – № 7. – P. 496-504.

131. Turhan, O. Increased mean platelet volume in chronic hepatitis B patients with inactive disease / O. Turhan, E. Coban, D. Inan [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2010. – Vol. 16. – № 4. – P. CR202-205.

132. Van Houten, C.B. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): A double-blind, multicentre, validation study / C.B. Van Houten, J.A.H. de Groot, A. Klein [et al.] // *Lancet Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17. – № 4. – P. 431-440.
133. Vandini, S. Impact of Rhinovirus Infections in Children / S. Vandini, C. Biagi, M. Fischer [et al.] // *Viruses*. – 2019. – Vol. 11. – № 6. – P. 521.
134. Wahl, B. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15 / B. Wahl, K.L. O'Brien, A. Greenbaum [et al.] // *Lancet Global Health*. – 2018. – Vol. 6. – № 7. – P. e744-e757.
135. Waseem, M. Pediatric Pneumonia [Internet] / M. Waseem, M. Lominy. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/967822-overview#a1> (2023).
136. Weinberger, D.M. Association between respiratory syncytial virus activity and pneumococcal disease in infants: a time series analysis of US hospitalization data / D.M. Weinberger, K.P. Klugman, C.A. Steiner [et al.] // *PLoS Med*. – 2015. – Vol. 12. – № 1. – P. e1001776.
137. Wu, J. The value of lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in differentiating pneumonia from upper respiratory tract infection (URTI) in children: a cross-sectional study / J. Wu, X. Wang, M. Zhou [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 545.
138. Yahiaoui, R.Y. Distribution of serotypes and patterns of antimicrobial resistance among commensal *Streptococcus pneumoniae* in nine European countries / R.Y. Yahiaoui, H.J. Bootsma, C.D.J. den Heijer [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 440.
139. Zhang, K. Rapid disappearance of influenza following the implementation of COVID-19 mitigation measures in Hamilton, Ontario / K. Zhang, A. Misra, P.J. Kim [et al.] // *Canada Communicable Disease Report*. – 2021. – Vol. 47. – № 4. – P. 202-209.
140. Zhou, B. Serum metabolite profiles as potential biochemical markers in young adults with community-acquired pneumonia cured by moxifloxacin therapy / B. Zhou, B. Lou, J. Liu [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 4436.