

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

САДОВАЯ ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ
ПОДХОДОВ В ВЕДЕНИИ ДЕТЕЙ С ПНЕВМОНИЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Голубева Марина Викторовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Минаев Сергей Викторович

Ставрополь – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Актуальность проблемы внебольничной пневмонии у детей	13
1.2. Принципы диагностики осложненных пневмоний у детей	22
1.3. Лечебно-тактические подходы к ведению острых гнойных деструктивных пневмоний у детей.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Общая характеристика обследованных детей	42
2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования	45
2.2.1. Методика определения антимикробного белка, повышающего проницаемость клеток, у детей с внебольничной пневмонией.....	49
2.2.2. Экспресс-методика определения и динамического мониторинга С-реактивного белка у детей с внебольничной пневмонией.....	50
2.3. Лечебная тактика ведения пациентов с осложненной пневмонией	51
2.4. Статистические методы обработки материала	54
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ	56
3.1. Особенности внебольничных пневмоний у детей Ставропольского края	56
3.2. Антимикробный белок, повышающий проницаемость клеток, и С-реактивный белок в диагностике осложненных форм пневмонии у детей.....	80
3.3. Оценка эффективности видеоторакоскопического подхода в лечении детей с острой гнойно-деструктивной пневмонией	87
3.4. Алгоритм лечебно-диагностической тактики ведения детей с неосложненной и осложненной пневмонией	93

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	116
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ ...	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболевания органов дыхания занимают ведущее место в структуре показателей по обращаемости, уровню госпитализации и смертности детского населения [1, 143]. Пневмонии до настоящего времени являются наиболее распространенной патологией среди острых инфекционных заболеваний детского возраста. Несмотря на проводимую вакцинопрофилактику, детская смертность от пневмоний все еще остается на существенном уровне [54]. В структуре смертности у детей пневмония занимает третье место после внешних факторов и пороков развития, при этом продолжается рост числа пневмоний, включая деструктивные формы.

На долю острых гнойно-деструктивных пневмоний (ОГДП) приходится 10–15% от общего количества пневмоний в детском возрасте, а летальность от ОГДП достигает 2–13% [51, 61, 94, 102, 179]. В структуре гнойно-септических заболеваний у детей легочно-плевральные формы занимают одно из первых мест по тяжести течения и частоте летальных исходов [2, 74].

Полиэтиологичность, разнообразие клинических проявлений, тяжесть течения, сложность диагностики деструктивных форм пневмонии у детей, а также различные подходы к общему и локальному лечению делают проблему весьма актуальной для педиатрии и детской хирургии [20, 60, 119].

Установление общих позиций в диагностике и терапии пневмоний у детей будет не только содействовать улучшению результатов лечения, но и способствовать профилактике развития легочно-плевральных осложнений.

Учитывая отличия в профиле резистентности микрофлоры к противомикробным средствам в различных регионах страны и мира,

необходимым является постоянный бактериологический мониторинг состава возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) [39].

Дополнительные сведения, позволяющие определить тактику терапии, дает определение С-реактивного белка (СРБ), который повышается уже в первые 6–8 часов от начала болезни и коррелирует с тяжестью заболевания [53]. Весьма перспективным для диагностики гнойно-септических заболеваний является определение в плазме крови бактерицидного белка, повышающего проницаемость клеток (BPI), как маркера системного воспаления и бактериальной инфекции [82, 179].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время механизмы, влияющие на развитие легочно-плевральных осложнений у детей с пневмонией, остаются не до конца изученными ввиду отсутствия общепринятых взглядов на патогенез, с одной стороны, и на различные подходы к лечебно-диагностической тактике, с другой стороны [171].

Нет единого алгоритма, который бы позволил осуществить дифференциальную диагностику бактериальных пневмоний и их осложненных форм.

Сложность терапии детей с тяжелыми формами пневмонии объясняется отсутствием своевременной этиологической расшифровки, неадекватным выбором стартовой антибиотикотерапии, несвоевременным проведением хирургического вмешательства, а также необходимостью осуществлять координацию в лечении между педиатрами и хирургами.

Усовершенствование подходов к диагностике и терапии осложненных пневмоний у детей является чрезвычайно актуальной темой на стыке специальностей педиатрии и детской хирургии, понимание которой позволит осуществить своевременную диагностику и определить

наиболее рациональную тактику лечения для предотвращения неблагоприятных последствий заболевания.

Цель исследования – улучшение результатов диагностики и лечения внебольничных пневмоний у детей путем персонификации лечебно-диагностического подхода.

Задачи исследования

1. Установить особенности течения пневмоний у детей Ставропольского края в современных условиях.
2. Выявить факторы риска развития легочных осложнений у детей с пневмонией.
3. Определить особенности региональной этиологической структуры пневмоний при различных вариантах клинического течения.
4. Оценить прогностическую значимость комбинации антимикробного белка, повышающего проницаемость клеток, и С-реактивного белка у детей с пневмонией при развитии легочно-плевральных осложнений.
5. Разработать алгоритм оптимального лечебно-диагностического объема помощи у детей с пневмонией и оценить его клиническую эффективность.

Научная новизна работы

Впервые выявлены региональные особенности острых гнойно-деструктивных пневмоний у детей, проходящих лечение в ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» г. Ставрополя.

Впервые представлена этиологическая структура и определен спектр чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам у детей с неосложненной пневмонией и острой гнойно-деструктивной пневмонией.

Впервые произведена оценка прогностической значимости комбинации ВРІ с СРБ у детей с пневмонией в качестве маркеров развития легочно-плевральных осложнений.

Впервые разработаны принципы оптимального диагностического объема у детей с неосложненной и осложненной пневмонией.

Впервые проведена оптимизация лечебно-диагностического алгоритма ведения детей с неосложненной пневмонией, разработан алгоритм ведения детей с гнойно-деструктивной пневмонией, позволяющие снизить количество осложнений, уменьшить длительность антибиотикотерапии и сократить сроки госпитализации пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексный клинико-лабораторный подход с учетом прогностических маркеров ВРІ и СРБ в сочетании с лучевыми методами исследования обеспечивает раннюю диагностику развития легочных осложнений у детей с пневмонией, а также является надежным критерием определения реабилитационно-восстановительного периода.

Применение видеоторакоскопического подхода в лечении детей с острой гнойно-деструктивной пневмонией обеспечивает снижение количества осложнений и длительности стационарного лечения.

Методология и методы исследования

Методологическая база исследования: клинические рекомендации и научные исследования, посвященные диагностике и лечению пневмонии у детей.

Клиническая база: отделение гнойной хирургии и инфекционное отделение № 1 краевой детской клинической больницы г. Ставрополя.

Объект исследования: 165 детей в возрасте от 2 до 18 лет с пневмонией, включая 82 (49,7%) ребенка с неосложненной пневмонией, 32 (19,4%) – с прогрессированием или отсутствием динамики лечения, 51 (30,9%) – с осложненной пневмонией.

Методы клинического обследования: клиническое наблюдение или выкопировка данных из медицинских карт стационарного больного.

Методы лабораторного и инструментального исследования:

- клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы;
- клинический анализ мочи;
- биохимический анализ крови – билирубин и его фракции, общий белок и его фракции, трансаминазы, глюкоза, щелочная фосфатаза, мочевины, креатинин, показатели кислотно-основного состояния газов крови и другие анализы по показаниям;
- группа крови и резус-фактор;
- ПЦР – исследование на бактериальную флору;
- ПЦР – исследование на респираторные вирусы;
- ИФА – определение антител классов IgM, IgG, индекс avidности к микоплазмам, хламидиям, вирусам Эпштейна – Барр (ВЭБ), простого герпеса 1–2 типа (ВПГ-1,2), цитомегаловирусу (ЦМВ), токсоплазмам;
- обзорная R-графия ОГП, при необходимости – КТ, СКТ.

Дополнительное лабораторное и инструментальное исследование:

- ВРІ в сыворотке крови;
- динамический мониторинг СРБ в сыворотке крови;
- исследование материала (кровь, мокрота, плевральный экссудат) на определение возбудителя и чувствительности к АБП;
- УЗИ легких с доплерографией сосудов.

Методы лечения:

- антибактериальная, патогенетическая, симптоматическая;

Дополнительная терапия:

- иммуномодулирующая терапия;
- видеоторакоскопическая санация плевральной полости.

Статистическая обработка материала:

- определение среднеарифметической величины и ошибки среднеквадратической $M \pm m$, применение критериев Колмогорова, Шапиро – Вилкса, Манна – Уитни, Пирсона χ^2 , Спирмена;
- чувствительность (Se) и специфичность (Sp) признаков;
- величина статистической значимости – $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Персонифицированный подход к лечебно-диагностическому процессу с оценкой клинико-биологических маркеров у детей с неосложненными и осложненными пневмониями позволяет улучшить исходы заболевания и сократить длительность пребывания в стационаре.

2. Проведение бактериологического мониторинга среди детей с неосложненными и осложненными пневмониями является основой для своевременной коррекции антибактериальной терапии и профилактики

развития антибиотикорезистентности в условиях конкретного детского стационара.

3. Развитие легочно-плевральных осложнений у детей с острой гнойно-деструктивной пневмонией в серозно-гнойной и гнойно-фибринозной стадиях является показанием для многопортовой видеоторакоскопической санации плевральной полости, включая гидрохирургическую санацию.

Личный вклад автора в проводимое исследование

Диссертантом определены основные идеи исследования, разработан дизайн, проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, раскрывающие тему настоящего диссертационного исследования. Автором сформулированы и реализованы методические и методологические подходы к выполненной работе, проведен анализ первичной документации. Диссертант принимал участие в ведении и лечении пациентов с неосложненной пневмонией и осложненной пневмонией. Лично автором выполнены анализ и интерпретация данных клинического и лабораторно-инструментального исследования. Проведена статистическая обработка материала и анализ полученных результатов. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных данных подтверждается оптимальным количеством детей, вошедших в исследование, рациональным формированием и репрезентативностью выборок исследования, строгим соблюдением критериев включения и невключения, применением современных высокоинформативных методов исследования, принципов и

методов доказательной медицины, адекватностью и соответствием данных статистической обработки имеющемуся материалу. Выводы и практические рекомендации обоснованы и аргументированно вытекают из результатов проведенного исследования.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу учреждений здравоохранения: приемного отделения, 2-го детского диагностического отделения и 3-го детского кишечного отделения ГБУЗ СК «Краевая специализированная клиническая инфекционная больница»; хирургического отделения № 2, отделения гнойной хирургии, пульмонологического отделения ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» г. Ставрополя. Результаты работы используются в учебном и научном процессах на кафедрах детских инфекционных болезней и детской хирургии с курсом дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации и апробация работы

По теме исследования опубликованы 8 научных работ, включая 4 публикации в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов работы на соискание ученой степени кандидата наук, и входящих в международную базу данных Scopus.

Материалы исследования доложены и обсуждены на Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского федерального округа» (Ставрополь, 2018); V Форуме детских хирургов России (Уфа, 2019); краевой научно-практической конференции «Детское здравоохранение: современность, инновации и перспективы» (Ставрополь, 2021); расширенном заседании кафедр детских инфекционных болезней и детской хирургии с курсом дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, 2022).

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований университета в рамках целевой программы «Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционной и неинфекционной патологии у детей Ставропольского края». Номер государственной регистрации 01201374580.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.21. – «Педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1, 3, 7.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Актуальность проблемы внебольничной пневмонии у детей

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из распространенных заболеваний легких у детей [6, 17, 62]. Тенденция к росту ВП у детей и подростков отмечается во всем мире, и в частности в Российской Федерации [18, 34, 58].

Несмотря на достижения в области профилактики и лечения, пневмония остается основной причиной смерти детей вне периода новорожденности [21, 57, 121]. По данным ВОЗ, пневмония ежегодно уносит жизни около 1,1 млн детей – больше, чем СПИД, малярия и корь, вместе взятые. По данным ЮНИСЕФ, смертность от пневмонии детей в возрасте до 5 лет составляет 20% в развивающихся странах, 19% – в мире [24, 105, 155].

Внебольничные пневмонии могут быть осложненными и неосложненными. Выделяют легочные, метастатические и системные осложнения пневмоний [20, 54].

В последние десятилетия возросло число осложненных форм пневмонии у детей [144], что, вероятно, является результатом более точных диагностических методов, а также изменений в спектре патогенов, ответственных за ВП [130].

Легочные осложнения пневмонии включают плеврит или эмпиему плевры, пневмоторакс, пиопневмоторакс, абсцесс легкого, бронхоплевральную фистулу, некротизирующую, деструктивную пневмонию, острый респираторный дистресс [20]. Доля бактериально-деструктивных пневмоний у детей достигает 10–15% [51], наиболее

распространенными являются легочно-плевральные формы (26,5–60,0%) [61, 85].

Самой частой формой осложненной пневмонии является плеврит (до 83%), синпневмонический и/или метапневмонический [20, 54, 85, 144]. Выпот представляет собой скопление экссудативной плевральной жидкости, возникающее в связи с ипсилатеральной легочной инфекцией [151]. Его накопление считается продолжающимся процессом воспаления плевры в результате воспалительной реакции, вызванной пневмонией [134]. В США из 4 миллионов ежегодно диагностируемых случаев пневмонии около половины представлено плевральным выпотом [140]. Плевральный выпот развивается более чем у 60% больных пневмококковой пневмонией [134, 151].

Следующим по частоте встречаемости осложнением пневмонии является эмпиема плевры (гнойный плеврит, пиоторакс), заболеваемость которой растет, несмотря на широкое применение вакцинации и разработку более мощных антибактериальных препаратов [100, 116, 140, 143]. Смертность больных эмпиемой плевры среди взрослых пациентов достигает 10–20% [85, 116, 153], но у детей младшего возраста она крайне мала. Это связано с тем, что у многих пациентов старшего возраста, в отличие от детей, уже имеются сопутствующие заболевания. Методы лечения, которые оказались неэффективными у взрослых пациентов, были эффективны у детей [116].

Редким тяжелым осложнением пневмонии у детей является некротическая пневмония [119, 131, 137]. В большинстве случаев некротическая пневмония развивается у ранее здоровых детей раннего возраста, несмотря на адекватную антибактериальную терапию [137]. Были зарегистрированы случаи некротической пневмонии у больных, полностью иммунизированных 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (PCV13) [137].

При некротической (деструктивной, абсцедирующей) пневмонии очищение некротического очага приводит к формированию полостей (абсцессов, пиопневмоторакса, булл) [54].

Абсцесс легких – нечастая патология в детском возрасте [95, 115, 126, 144]. Может встречаться у детей без сопутствующей патологии, хорошо реагирует на длительное лечение [95].

Пиопневмоторакс также является редким проявлением осложненной пневмонии. Во всем мире было зарегистрировано лишь несколько случаев развития данного состояния в педиатрической популяции (у новорожденных и подростков) [106].

У детей случаи смерти от некротической пневмонии встречаются редко в отличие от взрослых, у которых уровень смертности при данном осложнении варьирует от 40–50% [131].

Анализ этиологической структуры показал, что у детей острая пневмония вызывается преимущественно типичной бактериальной флорой, среди которой ведущая роль отводится *S. pneumoniae* [7, 20, 54, 58].

При анализе возрастных групп отмечены существенные возрастные отличия. В период новорожденности ведущими возбудителями пневмоний являются *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*. Пневмонии, обусловленные *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, у новорожденных наблюдаются редко.

В возрасте 1–3 мес. сохраняют значение *S. aureus*, *S. agalactiae*, *E. coli*, возрастает роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Также значимую этиологическую роль также играют вирусы: респираторно-синцитиальный, гриппа, парагриппа, аденовирусы, метапневмовирусы. В этой возрастной группе могут развиваться пневмонии, вызванные *C. trachomatis* (при инфицировании во время родов). Причинная значимость других атипичных бактерий, которые могут передаваться во время родов (*M.*

hominis и *U. urealyticum*), является спорной, однако атипичная флора обуславливает большинство случаев пневмоний с развитием легочной деструкции и плеврита. Частота атипичных пневмоний у детей 1–3 мес. сравнительно невелика: на долю *M. pneumoniae* приходится 9–22%, на долю *C. pneumoniae* – 4–6% [7, 20]. Пневмония, вызванная *B. pertussis*, может развиваться у 20% детей, заболевших коклюшем.

В дошкольном возрасте основными этиологическими агентами являются вирусы, не требующие назначения антибиотиков, однако являющиеся пусковым фактором в развитии бактериального инфицирования. Патогенами бактериальных пневмоний выступают *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*.

У детей старше 5 лет причиной пневмоний в большинстве случаев является *S. pneumoniae* (35–40%). В этот период, особенно в подростковом возрасте, также возрастает роль атипичных бактерий. ВП, вызванные *M. pneumoniae*, составляют 18–60% [21, 49, 58, 100, 114], *C. pneumoniae* – 1–30% [7]. В последние годы число детей, инфицированных *M. pneumoniae*, увеличилось во всем мире. В Китае *M. pneumoniae* является основной причиной смерти в педиатрической популяции [68]. К редким возбудителям ВП у детей старше 5 лет относятся *B. pertussis*, *L. pneumophila*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *S. pyogenes* [7].

ОГДП у детей имеет несколько иные закономерности. Исторически считалось, что основным возбудителем осложненных пневмоний является золотистый стафилококк, однако в настоящее время лидирующим возбудителем является пневмококк [49, 175]. На долю пневмококковых пневмоний приходится 70–85% из всех зарегистрированных случаев [54, 83]. У взрослых в качестве этиологического фактора чаще выступает стафилококк [119].

В этиологической структуре пневмоний у детей за *S. pneumoniae* следуют *S. aureus* и *Kl. pneumoniae*. Нередко выявляются *M. pneumoniae*, а

также устойчивые к метициллину штаммы *S. aureus* и *S. aureus*, экспрессирующий фактор вирулентности PVL [22, 76]. Другими респираторными агентами являются *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus anginosus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella pneumophila* и виды *Aspergillus* [2, 81].

По данным рандомизированного исследования, из 197 детей с осложненной пневмонией, у 116 (59%) выявлялись пневмококки, у 45 (23%) – золотистый стафилококк, в том числе метициллин-резистентный золотистый стафилококк штаммов (MRSA) (8%) [121].

Значимость пневмококка в эпоху широко распространенной иммунизации связана с тем, что вакцина PCV13 эффективна в отношении далеко не всех его серотипов [83, 137, 143]. Большинство пневмококковых серотипов, связанных с абсцедирующей пневмонией (серотипы 3, 5, 7F и 19A), не включены в пневмококковую вакцину. Серотип 3 имеет очень толстую капсулу, которая сильно сопротивляется опсонофагоцитозу и вызывает мощный воспалительный ответ, включая выраженную нейтрофильную инфильтрацию с гнойным некрозом [170]. Штаммы серотипа 19A обладают большим инвазивным потенциалом, имеют преимущества в росте по сравнению с другими пневмококковыми серотипами в обычно стерильных местах и часто устойчивы ко многим антибиотикам [11, 16, 114].

Другой распространенный патоген – *S. aureus*, вызывающий внутрибольничную пневмонию, а также внебольничную пневмонию и ее наиболее тяжелую форму – некротическую пневмонию, также имеет много факторов вирулентности, которые помогают ему стимулировать колонизацию, избегать иммунных реакций хозяина, вызывать повреждение тканей и распространяться на другие органы [2, 148]. Хотя *S. aureus* уже давно признан ведущей причиной абсцедирующей пневмонии, интерес к

этому патогену был возобновлен недавними исследованиями, связывающими штаммы, экспрессирующие фактор вирулентности, лейкоцидин Panton – Valentine (PVL), с тяжелыми формами заболевания у ранее здоровых взрослых и детей [141, 144, 178]. В большинстве случаев PVL-продуцирующие изоляты были штаммами MRSA. Многоцентровое французское исследование, включающее 50 случаев абсцедирующей пневмонии, вызванных PVL-продуцирующими штаммами *S. aureus* у больных в возрасте от 1 месяца до 78 лет, показало 56% случаев смерти [12, 75]. Многие исследования, в которых сообщается о связи между инвазивным заболеванием и MRSA, происходят из США, где преобладает клон MRSA USA-300, продуцирующий PVL, в то время как в Европе, Австралии и других странах циркулируют много разных штаммов MRSA [158, 159].

Кроме бактериальной, имеет место вирусная теория развития пневмонии. Вирусы могут уменьшать бактериальный клиренс, разрушая респираторный эпителиальный барьер, нарушая мукоцилиарную функцию, повышая бактериальную адгезию за счет активации белков адгезии и модулируя иммунную функцию путем подавления макрофагального фагоцитоза и индуцирования апоптоза [59, 78].

В большинстве исследований значимым возбудителем ВП признан респираторно-синцитиальный вирус (RSV) [31, 100, 121]. Известна связь респираторно-синцитиального вируса и вируса гриппа с повышенной колонизацией носоглотки *S. pneumoniae* и *S. aureus* и повышенным риском вторичной бактериальной пневмонии [158, 162]. Имеются единичные сообщения о случаях ОГДП, связанной либо с RSV, либо с гриппом А отдельно, или в сочетании с MRSA и пневмококками [98]. Напротив, аденовирусы, связанные с развитием тяжелой пневмонии, редко являются единственной причиной возникновения ОГДП у детей [34, 175].

Следует иметь в виду, что у детей, особенно младшего возраста, распространены коинфекции, уровень которых колеблется от 23% до 35% [49, 99, 175]. Смешанные инфекции связаны с более высокой степенью тяжести пневмонии [175]. Дети с вирусно-бактериальными коинфекциями имеют более высокую частоту лейкоцитоза, консолидации при рентгенографии грудной клетки, парапневмонических выпотов, госпитализаций в отделения интенсивной терапии и необходимости в искусственной вентиляции легких [139].

В последнее время многие авторы решающую роль в развитии острых гнойно-деструктивных заболеваний легких отводят неспорообразующей анаэробной флоре *Fusobacterium nucleatum* [38].

В теоретической системе традиционной китайской медицины этиологические факторы развития пневмонии подразделяются на внешние и внутренние. В качестве экзогенных причин выступают ветер и тепло, поражающие легкие через кожу, рот или нос, обеспечивая тем самым застой воздуха и развитие соответствующих клинических проявлений [67].

Среди эндогенных причин, предрасполагающих к развитию пневмонии, немаловажную роль играют дефицитные состояния у детей, и в первую очередь рахит, дистрофии, железодефицитная анемия, врожденные инфекции [5, 8, 64].

Особый интерес вызывает роль дефицита цинка, уровень которого коррелирует с клинико-морфологической формой ВП. Так, у детей с очагово-инфильтративным поражением легких регистрируется существенный дефицит Zn [15].

В современной литературе представлены сведения о значительной роли индивидуальной генетической предрасположенности в развитии заболеваний легких [38]. Так, генетическая изменчивость генов поверхностно-активных белков A1, A2 и D, являющихся компонентами врожденного иммунного ответа и противовоспалительного статуса в

легких, влияет на восприимчивость и исход внебольничной пневмонии [111].

В качестве основного предотвратимого фактора риска развития пневмонии рассматривается неполная или неадекватная вакцинация. Другие факторы включают низкую массу тела при рождении и отсутствие грудного вскармливания в течение первых 4-х месяцев жизни. В странах с низким и средним уровнем дохода фактором риска служит недоедание. Загрязнение воздуха внутри помещений в результате использования твердого топлива или топлива из биомассы увеличивает вероятность возникновения пневмонии в 1,6 раза. Отсутствие прививки от кори к концу первого года жизни увеличивает вероятность возникновения пневмонии в 1,8 раза. Самым сильным фактором риска развития пневмонии является ВИЧ-инфекция, повышающая вероятность развития тяжелой пневмонии или смерти в 6 раз [121].

Потенциальным фактором риска развития пневмококковой пневмонии является посещение детского сада [139, 149].

Лишь немногие дети с ОГДП имели сопутствующие хронические заболевания, в том числе бронхиальную астму [38].

По данным ретроспективного исследования, среди факторов риска значимое место имело применение ибупрофена [99]. Прием нестероидных противовоспалительных средств маскирует боль и лихорадку, что может привести к отсроченному проявлению пневмонии и ее осложненных форм. Развитие осложнений связывают с механизмом действия НПВС, которые могут ограничивать локальный набор врожденных иммунных клеток и изменять внутренние функции полиморфноядерных лейкоцитов, что приводит к снижению бактериального клиренса и распространению инфекционного процесса [91, 156].

У новорожденного ребенка риск развития пневмонии определяется суммарным влиянием ряда факторов: возраст матери, длительный

безводный период, масса при рождении, гестационный возраст, асфиксия в родах, эффективность реанимационных мероприятий в первые пять минут жизни, своевременная респираторная поддержка [59].

В патогенезе ОГДП большая роль отводится экзотоксинемии. PVL является экзотоксином, который активирует, а затем разрушает нейтрофилы, потенциально высвобождая повреждающие протеазы в окружающие ткани [4, 111].

В последние годы показана роль другого порообразующего токсина – α -гемолизина (или α -токсина), с его предполагаемым механизмом действия посредством активации воспалительного процесса NLRP3, что приводит к тяжелому альвеолярному некрозу, индукции агрегации тромбоцитов-нейтрофилов и дальнейшему разрушению тканей [5, 134].

Гистопатологические данные, полученные при вскрытии или в резецированных образцах легких, выявляют воспаление легких, альвеолярное уплотнение и тромбоз внутрилегочных сосудов, сопровождающиеся некрозом и множеством мелких полостей [37, 87]. Во всех возрастных группах наблюдается интенсивное нагноение. Считается, что прямые цитотоксические эффекты от бактериальных токсинов, а также цитокин-опосредованные воспалительные реакции (IL-8) приводят к активации и высвобождению протеолитических ферментов, что способствует повреждению и разрушению тканей [137, 147]. Смесь коагуляции и некроза легких приводит к образованию одной или нескольких тонкостенных полостей, которые могут образовывать пневматические пузырьки или превращаться в легочные абсцессы [15]. В редких случаях ишемия, вторичная по отношению к одновременным тромбозам множественных внутрилегочных сосудов, может привести к легочной гангрене всей доли в конце течения заболевания – это явление чаще встречается у взрослых [138]. Предполагается, что снижение кровотока из тромбированных сосудов снижает концентрацию антибиотиков в пораженной легочной ткани, что

приводит к персистирующей инфекции и дальнейшему разрушению легочной ткани.

1.2. Принципы диагностики осложненных пневмоний у детей

Развитие ОГДП следует рассматривать у ребенка с внебольничной пневмонией, которая не излечивается, несмотря на адекватную антибиотикотерапию (АБТ), не менее 72 часов. При этом следует исключить внелегочные локализации инфекции (кожа, мягкие ткани, костно-мышечная система). Иногда состояние детей с абсцедирующей пневмонией быстро ухудшается после первоначального проявления признаков тяжелого сепсиса, включая септический шок, полиорганную и дыхательную недостаточность [112].

ОГДП примерно с одинаковой частотой встречается у девочек и мальчиков [116]. Большинство пациентов с ОГДП были ранее здоровыми детьми. Риск деструктивной пневмонии выше в грудном (10%) и раннем (5%) возрасте [54].

Клинические признаки ОГДП – это пневмония с лихорадкой, кашлем, болью в груди, тахипноэ и изменениями со стороны легких (притупление перкуторного звука, ослабленное и/или бронхиальное дыхание). Несмотря на терапию, симптомы болезни не угасают, при этом сохраняется постоянная лихорадка (до опорожнения полостей), респираторный синдром, клинические и/или рентгенографические признаки «не отвечающей» или прогрессирующей пневмонии [20, 35, 86, 166].

Легочные кровотечения, кровохарканье, эритематозная сыпь и снижение количества периферических лейкоцитов – это неблагоприятные прогностические признаки ОГДП, тесно связанные, хотя не всегда, с инфекцией *S. aureus* [133].

ОГДП часто ассоциируется с повышенными маркерами воспаления, включая лейкоцитоз периферической крови $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$, высокие значения С-реактивного белка (150-300 мг/л), ПКТ ≥ 10 нг/мл, также характерны анемия легкой и средней степени тяжести и гипоальбуминемия [23, 51, 53, 54].

Плевральная жидкость обычно имеет признаки эмпиемы с выраженным гноем, видимыми организмами при окраске по Грамму или повышенными лейкоцитами ($\geq 15,0 \times 10^6/\text{л}$, преимущественно нейтрофильного ряда), характеризуется $\text{pH} < 7,20$, белка > 30 г/л, уровня глюкозы $< 2,2$ ммоль/л, концентрации лактатдегидрогеназы ≥ 1000 ед/л, что отражает повреждение паренхимы легкого [108]. Напротив, плевральная жидкость у пациентов с *M. pneumoniae* имеет высокое содержание белка, нормальную концентрацию глюкозы и часто преобладание лимфоцитов [17].

Информативный способ оценки тяжести состояния детей с внебольничной пневмонией бактериальной или вирусной этиологии – расчет гематологических индексов. Так, исходная лейкопения у детей младшего возраста указывает на вирусные агенты в качестве триггерного фактора. У детей более старшего возраста лейкоцитоз, а также значительное повышение лейкоцитарного индекса интоксикации по Кальф-Калифу свидетельствуют о бактериальном генезе ВП [28, 112].

Для верификации возбудителя используются бактериальные посевы периферической крови, исследование плевральной жидкости, включая тест на окрашивание по Грамму, культуральные тесты, серологические тесты на антигены, ПЦР (полимеразная цепная реакция). Наибольшую чувствительность имеет ПЦР диагностика плевральной жидкости [28, 64]. Оценка мазков из носоглотки методом ПЦР может легко обнаружить *S. pneumoniae*, однако пока не доказана его специфичность в диагностике пневмонии [49, 118, 159].

Говоря об инструментальных методах исследования, стоит отметить, что «золотым стандартом» диагностики легочно-плевральных гнойно-деструктивной пневмонии остается рентгенологическое исследование [64, 106]. В частности, полипозиционная рентгенография органов грудной полости (ОГП) позволяет диагностировать гнойно-воспалительные заболевания легких и их осложнения на ранних этапах [51]. Рентгенограмма грудной клетки покажет осложненную пневмонию, если есть сдвиг средостения, однако это исследование будет диагностическим только у 27–41% детей с ОГДП, которая визуализируется в среднем через 4–8 дней после госпитализации [145]. Недостаточная чувствительность рентгенограмм грудной клетки обусловлена тем, что кавиторные поражения заполняются жидкостью после некроза, который имеет ту же плотность, что и соседнее консолидированное легкое [14, 130]. Поражения становятся более заметными позднее – в ходе ОГДП, когда некротическая жидкость стекает в сообщающиеся бронхи и заменяется газом.

В качестве методов оценки осложненной пневмонии хорошо зарекомендовали себя компьютерная томография и ультразвукография.

КТ грудной клетки более чувствительна, чем рентгенограмма, и сегодня является стандартной процедурой визуализации ОГДП для оценки изменений паренхимы легкого, невидимых на рентгенограмме [66]. Ключевыми диагностическими признаками КТ ОГП являются плохо визуализирующая или отсутствующая сосудистая система, потеря легочной архитектуры и, наконец, формирование полости. Первоначально обычно видны множественные маленькие, заполненные газом или жидкостью, тонкостенные полости, часто включающие только одну долю. По мере того как легкое подвергается дальнейшему некрозу, множественные маленькие полости могут объединяться и образовывать большие полости, включая заполненные газом пневмоцеле [93, 95].

УЗИ является основным методом визуализации для оценки плеврального пространства у детей с осложненной пневмонией [128]. Метод также идентифицирует консолидированное легкое и в сочетании с цветным доплером эффективен для выявления гипоперфузированных областей, что подтверждается данными ретроспективного исследования, показавшего хорошую корреляцию ($r=0,704$) с результатами компьютерной томографии у 236 детей с осложненной пневмонией, 80 из которых имели доказательства абсцедирующей пневмонии [153].

Обнаружение гипоехогенных поражений или нарушенная регионарная перфузия с использованием комбинированного ультразвукового исследования легких и цветного доплера предсказывает высокую вероятность легочной деструкции. Необходимо учитывать коллатеральное кровообращение в областях некроза и несоответствия вентиляционно-перфузионной функции в консолидированном легком [45].

Все большее признание в педиатрической практике получает ультразвук с контрастным усилением (CEUS). При внутривенном использовании CEUS способен точно визуализировать некротическую пневмонию и очерченные плевральные выпоты [66, 115].

УЗИ имеет следующие преимущества перед КТ: отсутствие радиационного воздействия, низкая стоимость, широкая доступность, отсутствие необходимости в седации ребенка [173].

На современном этапе для диагностики бактериальных инфекций является перспективным определение белков плазмы крови в качестве биологических маркеров тяжести и исхода заболевания [82, 179].

Маркером бактериальной инфекции, который помогает оценить тяжесть состояния пациентов с ВП и необходимость в интенсивной терапии, является прокальцитонин (ПКТ). Показана значимость ПКТ как предиктора неблагоприятных исходов пневмонии [55].

Для диагностики тяжелой бактериальной пневмонии может быть использовано повышение уровня белков LIP2 и SYN4, являющихся факторами врожденного иммунитета. Эти белки опосредуют биологическую активность воспалительных цитокинов и быстро увеличиваются в ответ на бактериальную инфекцию [133].

Низкий уровень антитромбина 3, протеина С и его кофактора – протеина S, повышение Д-димера при оценке коагуляционной и фибринолитической систем гемостаза также указывают на бактериальную этиологию пневмонии [178]. Установлено, что уровень D-димера положительно коррелирует с внелегочными осложнениями у детей с пневмонией [68].

Прогностическим биомаркером вирусной пневмонии у детей может служить YKL-40. Уровень этого белка в начале заболевания повышен и положительно коррелирует с содержанием в сыворотке крови воспалительных цитокинов. Однако уже на пятые сутки адекватной терапии YKL-40 снижается, что говорит в пользу вирусной этиологии пневмонии [55, 179].

Также потенциальным маркером вирусной инфекции может служить увеличение уровня интерферона γ -индуцированного белка 10 (IP-10/CXCL10) [175].

Высокий уровень проаденомедулина (проАДМ) позволяет более точно, чем СРБ и ПКТ, прогнозировать развитие тяжелых осложнений и смертность в ближайший и отдаленный периоды при воспалении в бронхолегочной системе. Следует указать, что он быстро вымывается из кровотока, и время его полужизни составляет всего 22 мин. Поэтому в клинической практике применяется его более стабильный предшественник – среднерегиональный проаденомедуллин (СР-проАДМ) [55]. Молекулярным маркером для ранней диагностики и оценки тяжести ВП может служить увеличение концентрации в плазме хемокина SDF-1 [55].

Прогнозировать развитие неблагоприятных клинических форм пневмонии позволяет исследование полиморфизма генов IL-10 (интерлейкина-10) и TNF- α (фактора некроза опухоли- α). У мужчин молодого возраста, больных пневмонией, наличие генотипа GG гена IL-10 и генотипов AA и AG гена TNF- α повышает относительные риски развития тяжелого течения в 3,2 раза, затяжного – в 2,7 раза, а осложненного – в 1,9 раза [4].

Исследование IL-6, уровень которого возрастает параллельно с тяжестью пневмонии, также является ценным для оценки тяжести ВП у детей по сравнению с обычными биомаркерами [87].

Предикторами смертности пациентов, предположительно, являются каллистатин и висфатин. Так, концентрация каллистатина ниже 6,5 мкг/мл позволяет предсказать смертность пациентов в течение ближайших 60 суток, а высокий уровень в плазме висфатина – в течение ближайших 30 суток [55].

Весьма перспективным для диагностики бактериальной инфекции является определение в плазме крови другого маркера системного воспаления и бактериальной инфекции – бактерицидного белка, повышающего проницаемость клеток.

Белок, повышающий проницаемость, – это ANCA-антиген полиморфноядерных гранулоцитов и моноцитов, который связывает эндотоксин. ВРІ локализуется преимущественно в первичных гранулах полиморфноядерных гранулоцитов, на поверхности моноцитов, а также на поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей [70, 79]. Экспрессия фолдсодержащих групп ВРІ осуществляется еще в период эмбрионального развития. Ранняя экспрессия ВРІ-FA1 наблюдается в трахее и полости носа, а поздняя – в подчелюстных и подъязычных железах [80, 110].

ВРІ проявляет выраженную антимикробную активность по отношению к грамотрицательным бактериям и эндотоксин-нейтрализующую активность за счет аффинности к бактериальным полисахаридам [73, 104, 164]. При фагоцитарном поглощении бактерий нейтрофилами первичные гранулы быстро дегранулируют в фагосому, что приводит к прямому уничтожению патогенов за счет очень высоких локальных концентраций ВРІ [107, 163]. В плазме здоровых людей концентрация ВРІ составляет менее 0,5 нг/мл, а в период острого воспаления увеличивается в 10 раз [63].

Роль ВРІ в диагностике пневмонии и ее осложнений еще недостаточно изучена. Авторам не удалось обнаружить увеличения в слюне анти-ВРІ IgA при острой пневмонии [147]. Вместе с тем при идентификации парапневмонического выпота и эмпиемы ВРІ продемонстрировал более высокую диагностическую ценность по сравнению с используемыми в настоящее время биохимическими параметрами, такими как лактатдегидрогеназа, глюкоза и рН [151].

Следует указать, что ВРІ является маркером целого ряда других заболеваний.

У детей с проявлениями сепсиса уже в начальном периоде уровень ВРІ значительно повышен и сравним с уровнем ВРІ у взрослых с бактериемией или пневмонией [122, 165]. Аутоантитела к ВРІ обнаруживаются у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и при кистозном фиброзе.

Известно, что ВРІ играет важную антиинфекционную роль при патологии желудочно-кишечного тракта. Высокие концентрации ВРІ в кишечном эпителии обнаруживаются у пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом, инфекционным энтеритом, что свидетельствует о высокой воспалительной реакции и серьезных повреждениях органа [104, 157]. Аутоантитела к ВРІ выявляются при кистозном фиброзе

поджелудочной железы (до 91%), болезни Крона (23%), язвенном колите (37%), при первичном склерозирующем холангите (36%) [31, 70].

Концентрация BPI в крови и синовиальной жидкости у больных с ревматоидным артритом коррелирует с его активностью. Потерю BPI-FA1, участвующего в поддержании гомеостаза в среднем ухе, связывают с усугублением ремоделирования эпителия, что приводит к более тяжелому течению отита [125].

Доказана и противовирусная активность BPI в отношении некоторых вирусов, в частности вируса гриппа А и вируса везикулярного стоматита [165].

Есть определенное количество исследований, посвященных BPI в аспекте других заболеваний, в том числе злокачественных новообразований. Так, предполагается, что реэкспрессия BPI-FB1 относительно специфического гена носоглотки может представлять полезную стратегию для профилактики и лечения карциномы носоглотки. Предположение основано на том, что в проводимых исследованиях экспрессия BPI-FB1 заметно подавляла миграцию и инвазию поврежденных клеток-предшественников [79].

BPI-FA1 может быть потенциальным клиническим прогностическим предиктором и терапевтической мишенью для пациентов с колоректальной карциномой, так как его экспрессия повышена в тканях CRC [110]. BPI-FA1 принимает участие в прогрессировании немелкоклеточного рака легких [110].

BPI нашел применение и в нефрологии, где фолдсодержащая группа BPI-FA2 является потенциальным ранним биомаркером острого почечного повреждения [77].

В эндокринологии BPI-FA1 рассматривается как потенциальный прогностический биомаркер сахарного диабета 2-го типа [69].

Что касается неврологии, то высказывается предположение об участии суперсемейства генов BPI-F, экспрессируемых в мозге, в моделировании функции мозга в ответ на воспаление [135].

BPI является эндогенным ингибитором ангиогенеза, индуцируя апоптоз васкуло-эндотелиальных клеток [63, 73, 135, 165].

Таким образом, определение BPI у детей с пневмонией представляется перспективным маркером оценки тяжести и прогноза заболевания.

1.3. Лечебно-тактические подходы к ведению острых гнойных деструктивных пневмоний у детей

В РФ стартовым АБП при внебольничной пневмонии нетяжелого течения у пациентов без факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивыми или β -лактамазообразующими возбудителями является амоксициллин или ампициллин внутривенно. По результатам многочисленных исследований, пациенты, получавшие аминопенициллины, имеют лучшие результаты в лечении и меньший риск госпитализации в ОРИТ в отличие от тех, кто получал препараты иной антибактериальной группы [19, 30, 32, 86, 126].

При риске лекарственной устойчивости применяется амоксициллин/клавуланат [6, 20, 30, 32]. Факторами риска лекарственной устойчивости считаются прием АБ или госпитализация в предшествующие 3 мес., сопутствующие и хронические заболевания, иммунодефициты [20].

Важно использовать высокие дозы амоксициллина (90 мг/кг/сутки), эффективные даже против устойчивых штаммов возбудителя. Если пневмококк не обладает устойчивостью к амоксициллину, суточная доза 50-60 мг/кг может быть разделена на два приема. Для эффекта против

устойчивых штаммов *Streptococcus pneumonia* доза 90 мг/кг/сутки должна быть разделена на три приема [20, 54].

Детям с тяжелой пневмонией, не полностью привитым против *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumonia*, рекомендованы цефтриаксон (50-100 мг/кг/сутки) или цефотаксим (150 мг/кг/сутки) внутривенно [2, 20, 41, 54, 124].

При развитии атипичной пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumonia*, *Bordetella spp.*) используются макролиды в возрастных дозах: азитромицин, кларитромицин, джозамицин, доксициклин (с 8 лет) [20, 54, 124].

При неясности типа пневмонии во всех возрастных группах терапию начинают с амоксициллина, а при его неэффективности в течение 24-36 часов переходят на макролиды. У детей с тяжелым течением рекомендовано эмпирически использовать комбинацию амоксициллина и макролида внутривенно [20, 54, 124].

Длительность лечения типичной неосложненной пневмонии составляет 5-10 дней, тяжелой пневмонии, особенно MRSA-этиологии – 14 дней и более, атипичной пневмонии у детей до 12 лет – 1 неделя, у подростков – 2 недели [54].

Детям с анафилаксией к β -лактамам рекомендован линезолид (эффективен против резистентных штаммов *Streptococcus pneumonia*) в дозе 30 мг/кг/сутки, разделенный на три приема, или макролид [20].

В лечении деструктивных пневмоний ключевым моментом также является рациональная антибиотикотерапия, включающая длительный курс (2-3 недели) внутривенного введения АБП [23, 28, 90].

Хорошо зарекомендовал себя деэскалационный принцип назначения препаратов, согласно которому оптимальным режимом терапии для пациентов с тяжелыми инфекциями является раннее начало с учетом наиболее вероятного возбудителя и его чувствительности к АБП в регионе,

возраста больного, фоновых заболеваний, токсичности и переносимости АБП для конкретного пациента [23, 41].

При наличии клинических, лабораторных или рентгенологических признаков *Staphylococcus aureus* к β -лактаму добавляют ванкомицин или клиндамицин (с 3 лет) внутривенно [20, 54]. При жизнеугрожающих ситуациях терапия препаратами первой линии потребует включения β -лактамных антистафилококковых антибиотиков, таких как оксациллин или флуклоксациллин [39, 50, 127, 131].

В дальнейшем лечение можно адаптировать в соответствии с результатами микробиологического исследования, хотя они могут быть положительными лишь в 8–55% случаев. Если подозрение на MRSA высокое (например, местная распространенность > 10%, этническая принадлежность, недавняя личная или семейная история кожных инфекций) или если это подтверждено микробиологическим исследованием, антибиотики должны быть направлены против конкретного патогена. Ввиду того что ванкомицин плохо проникает в паренхиму легкого, при его использовании в качестве монотерапии неудачи лечения при пневмонии MRSA достигают 20% [26, 125, 158].

Таким образом, до подтверждения антибиотикорезистентности частью схемы лечения должен быть β -лактамный антистафилококковый антибиотик. Несмотря на то, что отсутствуют доказательства высокого уровня, включение таких препаратов, как линезолид, клиндамицин или рифампицин (способных ингибировать синтез белка, включая выработку токсина), может привести к лучшим результатам у пациентов с инфекциями *S. aureus* или *S. pyogenes* [41, 90, 156]. При подозрении на ОГДП, осложненную инфекцией *M. pneumoniae*, добавляют макролид (кларитромицин или азитромицин). Однако макролиды не должны заменять антибиотики, активные против пневмококков и *S. aureus* [19]. Несмотря на высокий уровень микст-инфекций, связанных с пневмонией

M. pneumoniae, нередко отсутствие этого патогена приводит к повышению уровня устойчивости респираторных бактериальных патогенов к макролидам и к появлению пациентов с ОГДП [132]. Кроме того, первоначальная эмпирическая АБТ может потребовать включения антибиотиков, чувствительных к грамотрицательной флоре (цефалоспорины третьего или четвертого поколения), если ребенок не иммунизирован против *H. influenzae* типа b, имеет ослабленный иммунитет или если инфекция была приобретена в больнице [24, 160].

Оптимальная продолжительность АБТ у детей с ОГДП остается крайне дискуссионной темой. Средняя продолжительность курсов антибиотиков варьируется от 13 до 42 дней, а в ряде исследований сообщается о средней продолжительности в 28 дней [109]. Переключение с внутривенного введения на прием пероральных антибиотиков целесообразно, если ребенок уже не лихорадит > 24 часов, у него больше нет признаков сепсиса, респираторный дистресс прекращается, энтеральное питание переносится, а маркеры воспаления снижаются. На этом этапе антибиотики продолжают принимать в течение, по крайней мере, еще 10–14 дней [106].

В связи с развитием антибиотикорезистентности проводятся исследования по созданию новых препаратов, активных в отношении *Streptococcus pneumoniae*.

Потенциальные кандидаты на звание «антибиотиков будущего» сразу три препарата.

Первый – DM3. Представляет собой водорастворимый катионный антимикробный пептид, состоящий из 13 аминокислот. Получен на основе гибридизации свинцовых пептидных фрагментов, выбранных из производного индолицидина пептида CP10A35 и антибактериального пептида ауреина 1.236. Обладает более выраженной антипневмококковой активностью, в отличие от пенициллина, в отношении как PEN-

восприимчивых, так и невосприимчивых клинических изолятов. Кроме того, DM3 обладает широким спектром действия против Gr^+ и Gr^- патогенов. Как показывают исследования, сочетание PEN + DM3 еще больше усиливает антипневмококковый эффект [170].

Второй антибиотик поколения «пехт» – родомиртон. Является одним из компонентов, входящих в состав листьев растения *Rhodomirtus tomentosa*. В отличие от DM3 проявляет антимикробную активность только в отношении Gr^+ патогена человека *Streptococcus pneumonia* [113, 160].

И третий, так называемый суперантибиотик – рекомбинантный ВРІ. Продемонстрировал перспективность в лечении грамотрицательных бактериальных инфекций в доклинических и клинических испытаниях [97]. Мощная эндотоксин-нейтрализующая активность ВРІ сделала его кандидатом для фармацевтической разработки в качестве нового антиинфекционного агента [122].

ВРІ-9016М является эффективным средством против аденокарциномы легкого [78].

Кроме указанных средств, в разработке активных антибактериальных препаратов может быть полезен G-квадруплекс, присутствующий в основных генах пневмококка и обеспечивающий его вирулентность и лекарственную устойчивость. G4 находится в кодирующей части гена-переносчика MFS, состоящего из двенадцати трансмембранных спиралей. Эти спирали обеспечивают первую линию обороны бактерий против антибактериальных препаратов. Также G4 входит в состав гена RECD, мутация которого приводит к снижению вирулентности пневмококка. Фармацевтическая направленность в отношении вышеперечисленных генов может служить альтернативной стратегией борьбы с антибактериальной устойчивостью [84].

Доказано, что повышение уровня глутамина ведет к снижению восприимчивости бактерий к пенициллину. Поэтому в качестве новейшей стратегии в отношении резистентности к пенициллинам рассматривается такой подход, как ингибирование метаболических путей. В данном случае – ингибирование глутаминсинтетазы, катализирующей превращение глутамата и аммония в глутамин. В качестве ингибитора применяется аминокислота L-метионин [83, 141].

В дополнение к антибиотикотерапии может использоваться иммуномодулирующая терапия. В последние годы были созданы различные виды иммуностимуляторов природного и синтетического происхождения [123, 136].

Проведение иммунокорректирующей терапии, включающей глюкозаминилмурамилдипептид, приводит к значительному снижению частоты инфекционных заболеваний дыхательных путей [10, 47].

Представителем синтетических иммуностимуляторов является пидотимод, способный стимулировать функции иммунных клеток через непосредственное влияние на созревание и функцию дендритных клеток, экспрессию toll-подобных рецепторов 2 в моноцитах, секрецию антимикробного пептида и повышенную регуляцию генов, участвующих в воспалительном ответе [46, 68, 109, 142].

В отличие от PDT, активного в отношении бактериальных и вирусных агентов, Jinxin – новейший иммуномодулятор из системы традиционных китайских лекарств – эффективен только в отношении вирусной пневмонии. Препарат создан на основе отвара ма-син-ши-гань, его действие основано на ингибировании репликации вируса [67, 69].

Многоуровневое действие имеет препарат Ликопид[®], активная субстанция которого глюкозаминилмурамилдипептид обеспечивает первую линию защиты от инфекций посредством влияния на ключевой фактор врожденного иммунитета NOD2-рецепторы, осуществляющие

регуляцию экспрессии TLR- и NLR-рецепторов, цитокинов, иммуноглобулинов, в том числе IgA, активность клеток макрофагального ряда, НК-клеток, нейтрофильных гранулоцитов [47].

Наряду с комплексной антибактериальной, дезинтоксикационной, противогрибковой, бронхомуколитической и сопутствующей терапией, применяются хирургические методы в лечении ОГДП [25, 65, 84, 88, 100].

Оптимальное хирургическое лечение острой некротической пневмонии остается спорным. Некоторые исследователи рекомендуют формальную лобэктомию, тогда как другие предпочитают выполнять торакоскопическую декортикацию. Поскольку на степень тяжести некротической пневмонии (НП) значительно влияет степень некроза, лечение должно основываться на тяжести разрушения и любых связанных с ним осложнениях.

Для неосложненной НП обычно достаточно декортикации, а в более сложных случаях проводится резекция легкого [119, 169].

При лечении абсцессов у детей реже, чем у взрослых, прибегают к оперативным вмешательствам. Терапия, как правило, заключается во внутривенном введении антибактериальных препаратов в течение 3–4 недель и продолжается в течение 5–6 недель перорально. Наиболее часто используемыми антибиотиками являются цефтриаксон и клиндамицин [126].

При наличии выпота в дополнение к антибиотикотерапии используют различные процедуры дренирования, включая установку грудной трубки с фибринолитиками или без них, а также повторный ультразвуковой торакоцентез [116, 120, 154].

При гидропневмотораксе требуется размещение двух дренажей: один для эвакуации жидкой фракции, а другой – для удаления воздуха [106].

Радикальным вмешательством у больных детей с ОГДП является тщательная санация и декортикация легкого. В данном случае удаляются

не только шварты, фибрин как источник интоксикации, но и устраняются различные осложнения, такие как бронхоплевральные свищи, осумкованность [154, 161]. Традиционные оперативные доступы, применяемые в хирургии легких и плевры, достаточно травматичны, что обусловлено анатомическим строением грудной клетки у детей [167]. Так, для того, чтобы обеспечить доступ в грудную полость и создать оптимальные условия оперирования, необходимо рассечь межреберные мышцы на большом протяжении и раздвинуть ребра ранорасширителем, что непосредственно приводит к вывихам в реберно-позвоночных суставах и грудино-реберных сочленениях, а нередко – к переломам ребер. Заднебоковой доступ также требует рассечения трапецевидной, ромбовидной и широчайшей мышц. Таким образом, именно доступ является наиболее травматичным этапом операции [36].

В последние годы, помимо традиционного хирургического метода лечения деструктивных заболеваний лёгких, стали применяться малоинвазивные вмешательства, такие как торакоскопия, миниторакотомия с видеоассистированием, позволяющие значительно снизить риск развития дальнейших осложнений [33, 40, 56, 92].

Среди малоинвазивных вмешательств при деструктивных заболеваниях лёгких у детей особое место занимает торакоскопия [3, 52, 146]. Торакоскопия имеет преимущества ввиду минимальной травмы грудной клетки и прямого визуального контроля, что позволяет относительно безопасно манипулировать в условиях выраженного спаечного процесса. Переход к открытой операции при возникновении технических сложностей не является ошибкой или признаком низкой квалификации хирурга [52]. На заседании Европейской ассоциации эндоскопических хирургов было высказано общее мнение, что, если при выполнении торакоскопии в течение 30 минут хирург не может разобраться в анатомических особенностях структур, следует переходить к

открытой операции. Такая тактика позволяет уменьшить число серьезных осложнений, в том числе при повреждении органов грудной клетки во время операции [117].

В числе других малоинвазивных методик следует выделить чрезбронхиальное дренирование с использованием санационных фибробронхоскопий [48, 168]. Трансторакальное дренирование периферических абсцессов легких и отграниченных внутриплевральных полостей выполняется под ультразвуковым контролем [49, 129].

Видеоторакоскопическая санация плевральной полости (ВТС) применяется с использованием трех 5-миллиметровых торакопортов (1 оптический и 2 рабочих) по стандартной методике. Комбинация двух 5-миллиметровых и одного 10-миллиметрового троакаров применяется при механическом удалении крупных фрагментов фибриновых пленок. При выявлении очагов деструкции легкого проводится их вскрытие с удалением некротизированных участков.

При выполнении ВТС плевральной полости в комбинации с ультразвуком низкой частоты доступ в плевральную полость, установка оптического прибора и рабочих троакаров, процесс ревизии плевральной полости, дренирование плевральной полости и количество дренажей аналогичны методу ВТС. После эвакуации гноя и фибрина проводят ультразвуковую кавитацию легкого и плевральной полости, используя все имеющиеся доступы [9, 40, 44, 120, 142]. При выявлении абсцесса легкого его вскрывают, полость обрабатывают. По завершении этапа кавитации фибриновые массы эвакуируют электроотсосом. Продолжительность и интенсивность режима воздействия ультразвука низкой частоты определяются стадией плеврита, выраженностью деструктивных изменений ткани легкого, характеристиками фибриновых пленок, степенью коллабирования легкого, возрастом пациента. Внутрилегочные

абсцессотомии завершаются постановкой дополнительного спирального дренажа в полость абсцесса [13, 96, 152].

При тяжелых формах ОГДП необходимо включать в лечебную программу ВТС, что позволит прицельно провести удаление продуктов распада из очага воспаления, тщательно санировать плевральную полость, эффективно наладить проточное промывание антисептиками плевральной полости в послеоперационном периоде. Дети обычно хорошо переносят мини-инвазивные хирургические вмешательства, а отсутствие традиционных торакотомных разрезов способствует более быстрому выздоровлению [40, 42].

Примером подобных органосохраняющих методов эндоскопической хирургии служит однопортовая торакоскопия с ультразвуковой санацией плевральной полости в растворе антибиотиков. Позволяет санировать легкое от налетов фибрина, доставить антибактериальный препарат к очагу воспаления, удалить воспалительный экссудат [9, 48].

Повторение рентгенограммы грудной клетки рекомендовано через 2 недели после выписки, через 6–8 недель и 6 месяцев. У более старших детей необходимо выполнить спирометрию, это исследование следует проводить при выписке и через 6 месяцев [86, 89].

Профилактические подходы пневмоний у детей основаны на вакцинопрофилактике. Так как PCV13 теряет свою эффективность в отношении профилактики пневмонии, в настоящее время осуществляется разработка новых вакцин [72, 140].

В качестве одного из кандидатов рассматривается триггерный фактор – уникальный белок, входящий в состав клеточной стенки всех серотипов *S. pneumoniae* и не имеющий гомолога в человеческом геноме. Триггерный фактор способствует адгезии пневмококка к клетке хозяина. Лабораторные исследования доказали, что мыши, иммунизированные

триггерным фактором, не подверглись патогенному воздействию *S. pneumoniae* [149, 163].

ASN100 предлагается в качестве вакцины для профилактики пневмонии, вызванной *S. aureus*. ASN100 представляет собой комбинацию двух человеческих моноклональных антител – ASN-1 и ASN-2, которые вместе нейтрализуют цитотоксины (альфа-гемолизин и лейкоцидины – LukSF-PV, HlgAB, HlgCB, LukED и LukGH), продуцируемые штаммами метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного стафилококка. Испытания на кроликах показали, что ASN100 обеспечивает существенную защиту в отношении обоих штаммов *S. aureus* [148].

Предлагается разработка вакцин в отношении белка – шаперона groEL. Данный белок является частью оперона groESL и позволяет большому спектру белков правильно сворачиваться в физической среде носоглотки. Таргетирование белкового механизма свертывания может обеспечить надежный метод ликвидации отдельных высокоустойчивых линий [103, 113, 123, 148].

Выявлена связь между дефицитом витамина D и повышенной восприимчивостью к инфекциям дыхательных путей, что объясняется снижением уровня его активированной формы (1,25-ОН₂) в сезон зимних пневмоний [172, 176]. Следовательно, поддержание адекватного статуса витамина D может быть эффективным и недорогим профилактическим методом против этих инфекций [97, 151, 176].

Рандомизированные контролируемые исследования показали эффективность профилактической добавки цинка на снижение частоты и тяжести острых инфекций нижних дыхательных путей среди детей младшего возраста в развивающихся странах [67, 150, 177].

Оптимальная практика грудного вскармливания, включая исключительно грудное вскармливание в течение первых шести месяцев

жизни и продолжающееся грудное вскармливание до 24-месячного возраста, имеет решающее значение для снижения заболеваемости пневмонией среди младенцев и детей младшего возраста [81, 150, 174].

Таким образом, в лечении острых и осложненных пневмоний у детей наибольшую результативность имеет комплексный подход с применением эффективной антибиотикотерапии, иммуномодулирующих средств, использованием малоинвазивных органосохраняющих методик хирургического вмешательства.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных детей

Работа выполнена на базе ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» г. Ставрополя в детском инфекционном отделении № 1 и гнойном хирургическом отделении в период 2013–2019 гг.

Проведенное исследование основывалось на данных клинического наблюдения и результатах лабораторного и инструментального анализа 165 детей с внебольничной пневмонией в возрасте от 2 до 18 лет (табл. 1).

Таблица 1 – Объем, объект и методы исследования

Объект исследования		Количество пациентов		Методы исследования
Дети 2–18 лет с пневмонией в период 2013–2019 гг.	Группа № 1. С неосложненной пневмонией	82	165	Клиническое наблюдение, лабораторное и инструментальное исследование
	Группа № 2. С прогрессированием пневмонии или отсутствием динамики лечения	32		• ОАК • СРБ в сыворотке крови • посев материала на флору и чувствительность к АБП • ПЦР на микрофлору и вирусы • ИФА на АТ классов IgM, IgG к микоплазмам, хламидиям, ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-1,2, токсоплазмам, • обзорная R-графия, КТ, СКТ • УЗИ с доплером сосудов • ВРІ в сыворотке крови
	Группа № 3. С осложненной пневмонией	51		Методы лечения: АБТ, патогенетическая, симптоматическая, видеоторакоскопическая санация плевральной полости
	Группы сравнения	119		Статистическая обработка материала: $M \pm m$, критерии Колмогорова, Шапиро – Вилкса, Манна – Уитни, Пирсона χ^2 , расчет Se и Sp признаков

Настоящее исследование проведено согласно требованиям биомедицинской этики в соответствии с Женевской конвенцией о правах человека (1997), Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), на основании разрешения локально-этического комитета ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, с применением информированных согласий родителей и пациентов.

Критерии включения детей в исследование: возраст от 2 до 18 лет; диагноз пневмонии, подтвержденный рентгенологически.

Критерии исключения детей из исследования: возраст младше 2 лет; отсутствие рентгенологически подтвержденного диагноза пневмонии; предшествующая госпитализация пациента в стационар, потребовавшая применения АБП в сроки до 30 дней; нозокомиальная пневмония; сопутствующие соматические и инфекционные заболевания; отказ пациентов и их родителей от участия в данном исследовании.

Пациенты были разделены на 3 группы: группа № 1 – 82 (49,7%) ребенка с внебольничной неосложненной пневмонией; группа № 2 – 32 (19,4%) ребенка с прогрессированием или отсутствием положительной динамики в процессе лечения, и группа № 3 – 51 (30,9%) ребенок с острой гнойной деструктивной пневмонией.

Разделение больных по половому признаку представлено на рисунке 1.

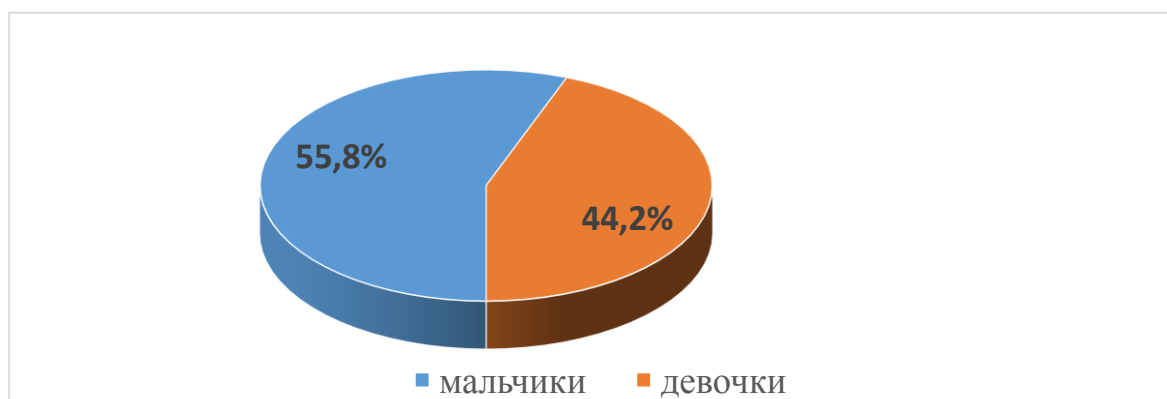


Рис. 1 – Распределение пациентов с пневмонией по полу (n=165)

Мальчиков было 92 (55,8%), девочек – 73 (44,2%).

Распределение пациентов по возрасту среди мальчиков и девочек представлено на рисунке 2.

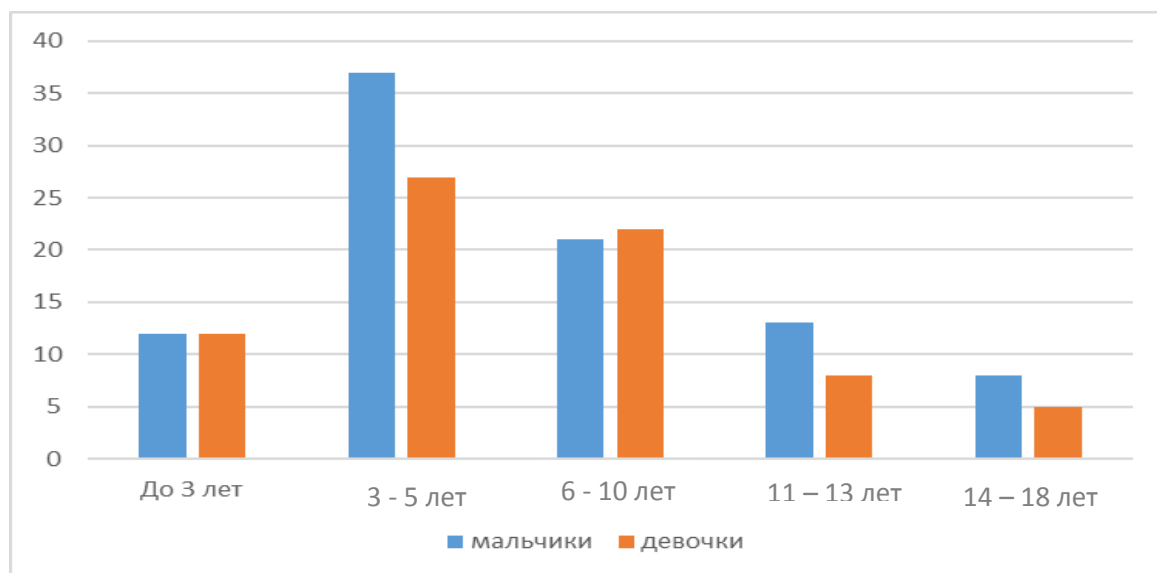


Рис. 2 – Распределение детей с пневмонией по возрасту и полу (n=165)

Дети в группе до 3 лет составили 24 (14,6%) пациента, в группе 3–5 лет – 64 (38,8%), в группе 6–10 лет – 43 (26,1%). Больных среднего школьного возраста (11–13 лет) было 21 (12,7%), подростков 14–18 лет – 13 (7,9%).

В группе детей до 3 лет было по 12 (7,2%) мальчиков и девочек. Среди детей дошкольного возраста (3–5 лет) было 37 (22,4%) мальчиков и 27 (16,4%) девочек. Дети младшего школьного возраста (6–10 лет) распределились на 22 (13,3%) мальчика и 21 (12,7%) девочку. Среди больных среднего школьного возраста (11–13 лет) было 13 (7,9%) мальчиков и 8 (4,9%) девочек. В группе подростков 14–18 лет было 8 (12,3%) мальчиков и 5 (3,0%) девочек.

В группы сравнения были включены 119 пациентов. В группу сравнения № 1 вошли 25 детей 1 и 2А групп здоровья, которые поступали в хирургические и соматические отделения больницы по поводу

неинфекционных заболеваний. В группу сравнения № 2 вошли 64 ребенка с ОГДП, в группу сравнения № 3 – 30 детей с прогрессированием или отсутствием положительной динамики пневмонии в процессе лечения, которые ранее поступали в хирургические отделения стационара с внебольничной пневмонией (архивные медицинские карты стационарного больного).

2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования

Лабораторное обследование проводилось в соответствии с общепринятыми методиками, включающими общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (общий белок и его фракции, общий билирубин и его фракции, трансаминазы, мочевины, креатинина, глюкозы) и другие методы по показаниям.

Всем пациентам проводили посев крови на микрофлору и чувствительность к АБП, исследование мокроты (при возможности получения материала), при развитии плеврита – посев плеврального экссудата. Забор клинического материала осуществлялся в первые 7 суток лечения/госпитализации. Микробиологические исследования выполнялись в ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополя в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Перевозка материала осуществлялась на питательных средах, доставка проводилась в течение 12 часов.

Идентификация штаммов производилась стандартными методиками с использованием коммерческих тест-систем. Посев гнойно-воспалительного материала и выделение чистой культуры совершались в соответствии со стандартными правилами. Посев материала проводился количественным методом для определения диагностических титров

микрофлоры. Значимым порогом выявления являлись показатели выделения патогенов *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Enterococcus spp.* в концентрации $> 10^6$ КОЕ/мл. Значимым для диагностики *Streptococcus spp.* и *H. influenzae* являлось наличие 10 изолированных колоний на агаре после 1 суток экспозиции. Применялись кровяной и шоколадный агар. Основа кровяного агара – Columbia agar (BioMerieux, Франция) с добавлением 5% дефибринизированной крови лошади). Основа шоколадного агара – Trypticase Soya agar (Becton Dickinson, США); Mannitol Salt agar (BioMerieux, Франция), Enterococcosel agar (Becton Dickinson, США); Agar Endo (Becton Dickinson, США; BioMerieux, Франция); Pseudosel Base agar (Becton Dickinson, США). Чашки с агаром помещали в контейнер с генератором 3% CO₂ и инкубировали в термостате при температуре 35,5°C на протяжении 1 суток.

Определение чувствительности выделенной культуры к АБП проводили с помощью диско-диффузного метода: для *Streptococcus spp.* – с добавлением 5% дефибринированной крови лошади использовали агар Muller-Hinton II; для *H. influenzae* – НТМ Agar (Becton Dickinson, США) и диски с АБП (BioMerieux, Франция). Следует отметить, что чувствительность для каждого микроорганизма определялась отдельно.

Трактовка данных осуществлялась согласно стандартам Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США и методическим указаниям МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004). Контроль реагентов (сред и дисков с антибиотиками) и качество методик определения чувствительности проводились с помощью контрольных штаммов Американской коллекции типовых культур.

При поступлении пациентам проводилась комплексная диагностика на респираторные вирусы методом мультиплексной ПЦР, позволяющей обнаружить геномы вирусов гриппа А, гриппа В, парагриппа (1, 2, 3, 4

типов), аденовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, риновирусов, метапневмовирусов, сезонных коронавирусов и бокавирусов в мазках из носа и ротоглотки.

В процессе наблюдения осуществлялось исследование ИФА на наличие антител в плазме крови к вирусам Эпштейна – Барр, ЦМВ, *Herpes simplex* I и II типов, ВГ 6 типа, хламидиям, токсоплазмам, микоплазмам.

Всем пациентам с ОГДП при пункции плевральной полости выполнялся биохимический анализ плеврального экссудата.

Наряду с лабораторными методами обследования, пациентам выполняли УЗИ плевральной полости и легочной паренхимы, в ряде случаев с доплерографией сосудов и определением толщины плевральных листков и имеющихся фибриновых наложений. В повседневной практике нами использовались сонографические аппараты экспертного класса – Sono Ace PICO и GE Proseries LOGIQ 500 с датчиком 7,5 МГц.

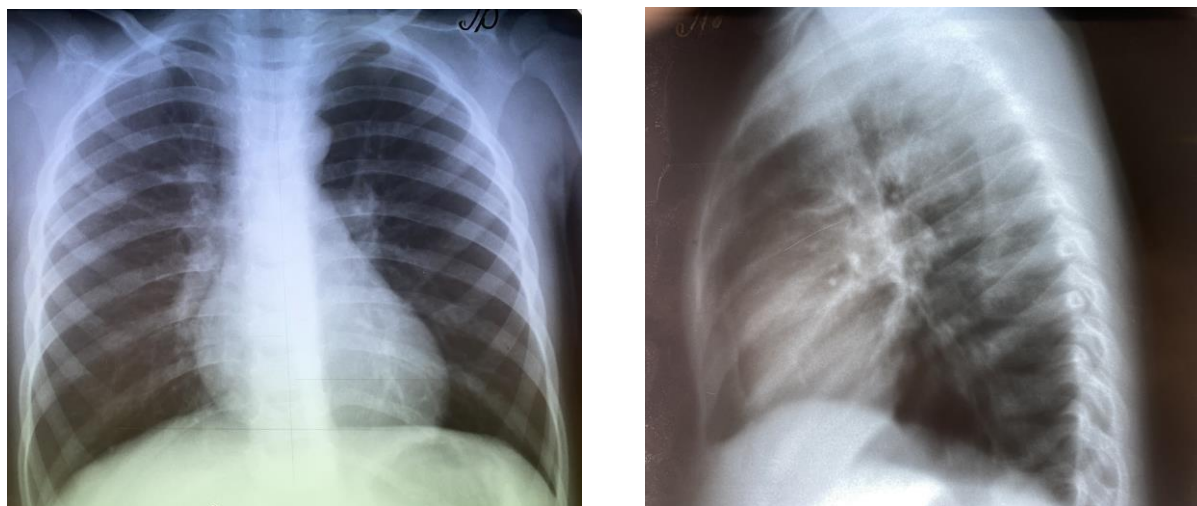


Рис. 3 – Обзорная рентгенография органов грудной полости в прямой и боковой проекциях ребенка с правосторонней полисегментарной пневмонией

Всем детям выполнялась обзорная рентгенография, являющаяся в настоящее время доминирующим методом диагностики неосложненной (рис. 3) и осложненной пневмонии (рис. 4) в детском возрасте.

Детям групп № 2 и № 3 выполняли КТ и СКТ ввиду того, что обзорная рентгенография не всегда позволяет провести диагностику гнойно-воспалительного процесса на месте, своевременно определить угрозу возникновения ОГДП, несет достаточно высокую лучевую нагрузку. Оценивались размеры средостения с легкими и сердцем, размеры и характер содержимого плевральной полости, а также состояние легочной паренхимы и экстраплевральных тканей.



Рис. 4 – Обзорная рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции ребенка с левосторонним напряженным пиопневмотораксом: гомогенное затемнение левой половины грудной полости в нижних отделах с просветлением в верхней части и четким уровнем между ними, смещение средостения вправо, левый синус не визуализируется

Наряду с инструментальными методами исследования, измеряли сатурацию гемоглобина кислородом с помощью неинвазивного метода

пульсоксиметрии для динамического контроля гипоксемии у ребенка. Необходимо отметить, что сатурационный индекс оксигенации был достаточно чувствительным и специфичным показателем, который позволил использовать его для диагностики ОРДС у детей.

Для выполнения задач исследования проводилось комплексное динамическое определение островоспалительных белков ВРІ и СРБ у детей с пневмонией при поступлении в стационар, на 3-и и 14-е сутки пребывания в стационаре.

2.2.1. Методика определения антимикробного белка, повышающего проницаемость клеток, у детей с внебольничной пневмонией

Мониторинг антимикробного белка, повышающего проницаемость клеток в сыворотке крови детей с пневмонией проводился методом ИФА на автоматическом анализаторе с применением стандартного набора реактивов фирмы «BCM Diagnostics» (Elston Way. Woodland, США).

В наборе реактивов Hbt human ВРІ применялся сэндвич-метод твердофазного ИФА. Стандарты и образцы крови инкубировали в ячейки микропланшета, содержащие антитела, распознающие ВРІ человека. Во время инкубации антитела, находящиеся в лунках микропланшета, захватывали ВРІ. Не связавшийся материал удалялся при отмывке. В ячейки вносились трейсеры (биотинилированные антитела) к ВРІ. При наличии в пробе человеческого ВРІ трейсер соединялся с ВРІ, захваченным антителами. Избыток трейсера удалялся промыванием. В ячейки вносился фермент стрептавидин-пероксидаза, который реагировал с биотинилированными антителами, связавшимися с ВРІ во время первой инкубации. Избыток стрептавидин-пероксидазы удалялся при отмывке и в лунки вносился субстрат тетраметилбензидина.

Выраженность окраски пропорционально соответствовала количеству ВРІ, присутствовавшему в пробе. Ферментативную реакцию останавливали путем добавления лимонной кислоты. С помощью спектрофотометра измеряли абсорбцию при 450 нм. Стандартную кривую получали путем построения графика зависимости оптической плотности от соответствующих концентраций известных стандартов. Концентрацию ВРІ в пробах с неизвестным содержанием определяли по стандартной кривой.

Забор крови и исследование уровня ВРІ в плазме крови осуществляли при поступлении, на 3-и и 14-е сутки пребывания в стационаре.

2.2.2. Экспресс-методика определения и динамического мониторинга С-реактивного белка у детей с внебольничной пневмонией

Динамический мониторинг концентрации СРБ осуществляли с помощью переносного иммунохроматографического экспресс-анализатора Easy-Reader с ПЗУ-15 (VedaLab, Франция). При необходимости определение СРБ проводили каждые 12 часов.

Методика определения концентрации СРБ в плазме крови ребенка осуществлялась с использованием минимального объема 0,1–0,2 мкл (1 капля). Период исследования составлял 10–15 минут.

Основываясь на полученных данных СРБ, определяли характер течения воспалительного процесса и осуществляли лечебные мероприятия в соответствии с выявленными изменениями. Концентрация СРБ в плазме крови у больных детей наблюдалась в интервале 5–400 мг/л.

Наряду с позитивными моментами в проведении экспресс-определения и динамического мониторинга СРБ иммунохроматографическим методом у детей с пневмонией, отмечались и недостатки. Так, результаты исследования были ложно повышены в случае

проведения исследования в течение 6 часов после введения белковых субстратов. Следует также иметь в виду, что высокие показатели СРБ обнаруживаются при других воспалительных заболеваниях, не связанных с пневмонией, демонстрируя неспецифичность данной методики.

Таким образом, экспресс-методика иммунохроматографического определения и динамического мониторинга СРБ у детей с пневмонией является универсальным подходом в персонифицированном лечении детей с возможностью ранней коррекции развивающихся осложнений. Наиболее существенным моментом является быстрота проведения исследования у постели больного без необходимости его перемещения в отделение и стационаре.

2.3. Лечебная тактика ведения пациентов с осложненной пневмонией

После проведения комплексного клинико-лучевого и лабораторного исследования пациенты находились на постельном или полупостельном режиме, обеспечивающем соблюдение лечебно-охранительных мероприятий в стационарных условиях. При нормализации температуры тела детей переводили на общий режим. Пациентам обеспечивали полноценное питание в соответствии с возрастом и характером заболевания.

Дети с пневмонией получали комплексную терапию основного и сопутствующих заболеваний (этиотропную, патогенетическую, симптоматическую).

Выбор этиотропной АБТ основывался на клинических рекомендациях: «Пневмония (внебольничная)» и «Острые гнойные деструктивные пневмонии у детей» [22, 40].

Всем пациентам при первоначальном выборе эмпирической АБТ до подтверждения выявленного микроорганизма применяли цефотаксим в дозе 50–100 мг/кг массы тела в сутки в 2 введения, внутримышечно или цефтриаксон в дозе 50–75 мг/кг массы в сутки в 2 введения, внутримышечно.

При развитии осложненных форм проводилась коррекция АБТ на цефепим в дозе 50 мг/кг массы в сутки в 2 введения, внутримышечно и линкозамины (клиндамицин) в дозе 10–25 мг/кг веса в сутки в 2 введения, внутримышечно. При наличии или подозрении на MRSA дополнительно назначали ванкомицин в дозе 40 мг/кг массы в сутки, внутримышечно в 4 введения.

В случае выявления атипичной флоры (обнаружения IgM), АБТ дополняли приемом макролидов: азитромицин 10 мг/кг в сутки, перорально в один прием; или кларитромицин 15 мг/кг в сутки, перорально в два приема.

При тяжелых формах пневмонии применяли внутривенные иммуноглобулины курсом 3 дня, при развитии легочно-плевральных форм проводили хирургическую санацию плевральной полости.

После получения результатов бактериологических посевов АБТ при необходимости изменялась на этиотропные препараты с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

Патогенетическая и симптоматическая терапии применялись для снижения интоксикации и уменьшения воспаления, а также для улучшения бронхиального дренажа и восстановления бронхиальной проходимости. При необходимости применялись препараты, направленные на повышение защитной функции бронхиального дерева, и противоаллергические лекарственные формы. В ряде случаев применяли биопрепараты и протеолитические ферменты.

В качестве отхаркивающей терапии использовали таблетированные и жидкие формы амброксола у 101 (61,3%) пациента. Ингаляции с препаратами получали 119 (72,1%) больных. Длительность приема муколитической терапии составила $8,1 \pm 0,5$ суток.

В группе № 2 применяли иммуномодулирующий препарат глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид, «Пептек», Россия) в дозе 1 табл. (0,001 г) $\times$ 2 раза в сутки, сублингвально, курсом 10 дней.

С жаропонижающей целью пациенты получали НПВС в возрастных дозировках (парацетамол, ибупрофен, нимесулид).

В группе № 3, состоявшей из 51 ребенка с ОГДП, проводилась видеоторакоскопическая санация плевральной полости под интубационным наркозом. Факторы, приводящие к развитию легочно-плевральных осложнений в данной группе пациентов, были связаны с несвоевременной диагностикой и поздно начатым лечением пневмонии, а также с неадекватной лечебной тактикой на амбулаторном и стационарном этапах оказания помощи, в том числе недостаточно эффективная и нерациональная локальная помощь (пункция и дренирование плевральной полости).

Для торакоскопии применяли эндохирургическую стойку Karl Storz (Германия), состоящую из 5 мм телескопа с направлением оси зрения 30° ; видеокамеры с ксеноновым источником света, электронным инсуффлятором, системой аспирации и ирригации, 5 мм ввинчивающиеся порты с 5 мм эндохирургическим инструментарием. При проведении видеоторакоскопической санации плевральной полости выполняли разъединение фибринозных сращений и вскрытие субвисцеральных абсцессов путем удаления наложений фибрина с промыванием плевральной полости физиологическим раствором, после чего производили оценку реэкспансии легкого. При удовлетворительных значениях выполняли дренирование плевральной полости. Дренирование

осуществляли полихлорвиниловой дренажной трубкой 0,5 см в диаметре с дополнительными боковыми отверстиями. После установки дренажа проводили активную или пассивную аспирацию плевральной полости по Бюллау.

Наиболее частым легочно-плевральным осложнением среди детей с ОГДП был пиопневмоторакс – 37 (72,5%). Реже встречался пиоторакс – 14 (27,5%). Дети, у которых была буллезная форма и внутрилегочные осложнения ОГДП, в настоящее исследование не вошли.

2.4. Статистические методы обработки материала

Полученный в исследовании материал обрабатывался с определением среднеарифметической величины (M) и ошибки среднеквадратической (m). Статистическая достоверность различий (p) между сравниваемыми показателями устанавливалась с помощью методов вариационной статистики. Статистические расчеты выполняли на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office, USA) и программы Statistica 10.0 for Windows (StatInc., USA). Величину статистической значимости определяли не более $p < 0,05$. Нормальность распределения вариационных рядов проверяли, используя критерии согласия Колмогорова и Шапиро – Вилкса. Для оценки различий между независимыми выборками по количественным признакам использовали критерий Манна – Уитни. Сравнение качественных признаков выполняли с помощью критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера (при числе наблюдений в группе < 5). Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Пирсона и Спирмена.

Диагностическую ценность признаков определяли их чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp).

Рассчитывали диагностическую ценность признаков с помощью формул:

$$\text{Чувствительность} = a/(a+c) \times 100;$$

$$\text{Специфичность} = d/(b+d) \times 100,$$

где a – число истинно положительных результатов, b – число ложноположительных результатов, c – число ложноотрицательных результатов, d – число истинно отрицательных результатов. Показатели выражали в процентах.

$p < 0,05$ – статистическая значимость в группах сравнения (критерий χ^2).

Расчет чувствительности и специфичности симптомов проводился на основании общепринятой методики медицинской статистики. Оценка валидности (достоверности) диагностического теста проводилась с помощью четырехпольной таблицы (https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php). Для показателей с высокой чувствительностью и специфичностью была рассчитана положительная и отрицательная прогностическая ценность и точность [47].

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

3.1. Особенности внебольничных пневмоний у детей Ставропольского края

На базе ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» г. Ставрополя проводилось наблюдение 165 детей с пневмонией. Изучение особенностей клинико-лабораторного течения и проведенных лечебных мероприятий осуществлялось в 3 клинических группах (№ 1 – с неосложненной пневмонией, № 2 – с прогрессированием пневмонии или отсутствием динамики лечения, № 3 – с острой гнойно-деструктивной пневмонией).

Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 2.

Гендерный анализ показал, что острая пневмония чаще ($p < 0,05$) развивалась у мальчиков – 92 (55,7%) по сравнению с девочками – 73 (44,2%). Преобладание мальчиков над девочками отмечалось в группах № 1, № 2 и № 3 соответственно (53,7%/62,5%/54,9% и 46,3%/37,5%/45,1%).

Анализ возрастной структуры выявил преобладание больных дошкольного возраста (3-5 лет), составивших 38,8% среди всех возрастных групп, $p < 0,05$. В $\frac{1}{4}$ случаев (26,1%) острая пневмония выявлялась в группе детей младшего школьного возраста (6-11 лет). Реже пневмония регистрировалась у пациентов до 3-х лет (14,6%) и среди больных среднего школьного возраста (11-14 лет) – 12,7%. Наименьшее количество заболевших было в группе подростков 14-18 лет – 7,9%.

Следует отметить, что дети дошкольного возраста (3-5 лет) преобладали во всех группах наблюдения, $p < 0,05$, составив в группе № 1 с неосложненной пневмонией 30 (36,6%) пациентов, в группе № 2 с

отсутствием динамики лечения пневмонии – 14 (43,8%) пациентов, в группе № 3 с ОГДП – 20 (39,3%) больных.

Таблица 2 – Распределение больных с пневмонией по возрасту и полу

Пол	Группа № 1 (n = 82)		Группа № 2 (n = 32)		Группа № 3 (n = 51)		Всего (n=165)	
Возраст	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д
< 3 лет (n=24)	5 (6,1%)	7 (8,5%)	2 (6,3%)	2 (6,3%)	5 (9,8%)	3 (5,9%)	12 (7,2%)	12 (7,2%)
3-5 лет (n=64)**	17 (20,7%)	13 (15,6%)	9 (28,1%)	5 (15,6%)	11 (21,6%)	9 (17,7%)	37 (22,4%)	27 (16,4%)
6-10 лет (n=43)	11 (13,4%)	12 (14,6%)	5 (15,6%)	2 (6,3%)	6 (11,8%)	7 (13,7%)	22 (13,3%)	21 (12,7%)
11-13 лет (n=21)	6 (7,3%)	3 (3,7%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)	4 (7,8%)	3 (5,9%)	13 (7,9%)	8 (4,9%)
14-18 лет (n=13)	5 (6,1%)	3 (3,7%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	2 (3,9%)	1 (1,9%)	8 (12,3%)	5 (3,0%)
Всего	44 (53,7%)	38 (46,3%)	20 (62,5%)	12 (37,5%)	28 (54,9%)	23 (45,1%)	92 (55,7%)*	73 (44,2%)

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая значимость в группах мальчиков и девочек;

** $p < 0,05$ – статистическая значимость в возрастных группах (критерий χ^2).

В городе проживали 74 (44,8%) пациента, в селе – 91 (55,2%), без различий по частоте в группах проживания ($p > 0,05$).

Анализ факторов риска развития пневмонии в исследуемой когорте представлен в таблице 3.

Неблагоприятные факторы антенатального анамнеза отмечались лишь в 9 (5,5%) случаях, однако чаще они выявлялись у детей группы № 3 (13,7%, $p < 0,05$) и были представлены угрозой прерывания беременности – 2 (4%), ВУИ с пороками развития – 2 (4%), задержкой физического – 2 (4%) и психомоторного развития – 1 (2%).

Таблица 3 – Факторы риска развития пневмонии и ОГДП у детей

Фактор	Группа № 1 (n = 82)	Группа № 2 (n = 32)	Группа № 3 (n = 51)	Всего (n=165)
Неблагоприятный антенальный анамнез	2 (2,4%)	–	7 (13,7%)*	9 (5,5%)
Искусственное вскармливание	39 (47,6%)	15 (46,9%)	36 (70,6%)*	90 (54,5%)
Частые сезонные ОРЗ	56 (68,3%)	21 (65,6%)	36 (70,6%)	113 (68,5%)
Группа ЧБД	17 (20,7%)	6 (18,8%)	12 (23,5%)	35 (21,2%)
Сопутствующая патология	56 (68,3%)	21 (65,6%)	36 (70,6%)	91 (55,2%)
Оппортунистические инфекции	35 (42,7%)	11 (34,4%)	21 (41,2%)	67 (40,6%)
Предшествующая ОРВИ	77 (93,9%)	29 (90,6%)	51 (100,0%)	157 (95,2%)
Предшествующая антибиотикотерапия	5 (6,9%)	3 (9,3%)	11 (21,6%)*	19 (11,5%)
Курсовой прием НПВС	13 (21,0%)	7 (21,9%)	22 (43,1%)*	50 (30,3%)
Тактические ошибки	7 (8,5%)	2 (6,3%)	7 (13,7%)	16 (9,7%)
Диагностические ошибки	5 (6,1%)	4 (12,5%)	10 (19,6%)*	19 (11,5%)
Самолечение	9 (10,9%)	5 (15,6%)	15 (29,4%)*	29 (17,6%)
Поздняя госпитализация	44 (53,7%)	20 (62,5%)	43 (84,3%)*	107 (64,8%)

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая значимость в группах № 1 и № 3 (критерий χ^2).

Более половины детей с неосложненной пневмонией (54,5%) вскарммливались искусственно, а в группе детей с ОГДП частота искусственного вскармливания оказалась еще выше (70,6%, $p < 0,05$).

В Anamnesis morbi у детей отмечали частые ОРЗ, имевшие сезонный (зимне-весенний) характер: в группе № 1 – у 56 больных (68,3%), в группе № 2 – у 21 (65,6%) и в группе № 3 – у 36 (70,6%).

Диспансерную группу часто болеющих составили 35 (21,2%) детей без достоверных отличий в исследуемых группах (20,7%/18,8%/23,5%).

Сопутствующую патологию имел 91 (55,2%) ребенок. Наиболее значимыми были воспалительные заболевания ЛОР-органов – 29 (17,6%), воспалительные заболевания мочевыделительной системы – 21 (12,7%), заболевания желудочно-кишечного тракта – 18 (10,9%). Аллергические состояния и заболевания регистрировали среди 34 (20,6%) пациентов.

Маркеры атипичных внутриклеточных и оппортунистических инфекций обнаруживались у 67 (40,6%) пациентов (рис. 5).

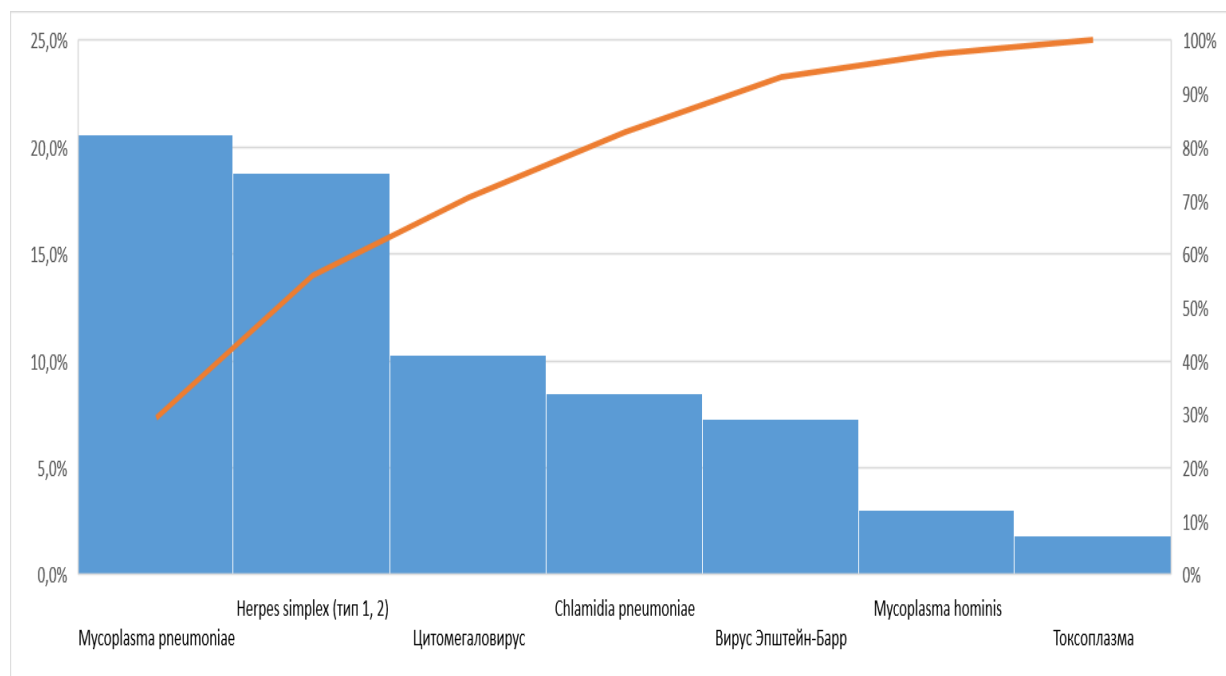


Рис. 5 – Маркеры возбудителей атипичных внутриклеточных и оппортунистических инфекций среди детей с пневмонией

Herpes simplex (1 и 2 типа) встречался наиболее часто – у 31 (18,8%) ребенка; несколько реже обнаруживались *Cytomegalovirus* – 17 (10,3%) и вирус Эпштейна – Барр – 12 (7,3%); в единичных случаях выявлялись *Mycoplasma hominis* – 5 (3,0%) и *Toxoplasma* – 2 (1,8%).

Пусковым фактором в развитии настоящей пневмонии явилась ОРВИ, клинические признаки которой обнаруживались в 157 (95,2%) случаев в виде ринита – 141 (85,5%), фарингита – 115 (69,7%), катарального отита – 34 (20,6%).

При анализе этиологической структуры острых вирусных инфекций в мазках из носа и глотки 55 детей методом ПЦР, респираторно-синцитиальный вирус определялся в 20 (36,4%) случаев, риновирус – в 10 (18,2%), парагрипп – в 8 (14,6%), грипп – в 7 (12,8%), метапневмовирус – в 6 (10,9%), бокавирус – в 2 (3,7%), аденовирус – в 2 (3,7%).

19 (11,5%) пациентов получали АБТ с первого дня заболевания, чаще в группе № 3 (21,6%, $p < 0,05$).

Курсовой прием НПВС (3–4 раза в день) зарегистрирован у 50 (30,3%) пациентов, при этом в группе детей с ОГДП этот показатель оказался достоверно выше – 43,1%, $p < 0,05$.

Тактические ошибки, связанные с гиподиагностикой пневмонии на амбулаторном участке, обнаружили в 16 (9,7%) случаях. Неадекватное лечение и недостаточная эффективность стандартного лечения на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи отмечались в группе № 1 – у 7 (8,5%) больных, в группе № 2 – у 2 (6,3%) и в группе № 3 – у 7 (13,7%) пациентов, без достоверных отличий по частоте.

Диагностические ошибки, в числе которых выявлены отсутствие возможности рентгенологического исследования и недостаточная квалификация медицинского персонала (фельдшерский участок), отмечались в 19 (11,5%) случаях. Достоверно чаще ($p < 0,05$)

диагностические ошибки выявлялись среди детей с осложненным течением пневмонии: в группе № 1 у 5 (6,1%) больных, в группе № 2 – у 4 (12,5%) и в группе № 3 – у 10 (19,6%).

Самолечение ввиду недоверия к врачам амбулаторного звена, нежелания стоять в очереди на прием или дорогостоящего лечения регистрировалось в 29 (17,6%) случаях. Чаше самолечение ($p \leq 0,05$) обнаруживалось в группе детей с ОГДП: в группе № 1 – у 9 (10,9%) больных, в группе № 2 – у 5 (15,6%), в группе № 3 – у 15 (29,4%).

Поздняя госпитализация выявлена в 107 (64,8%) случаях, лишь 35,2% пациентов поступили своевременно.

Поздняя госпитализация детей была связана с обращением за медицинской помощью позднее 7-го дня заболевания, в единичных случаях – из-за отдаленного района проживания. Следует отметить, что под наблюдением участкового педиатра с 1-го дня болезни находились только 18 (10,9%) детей. В первые 7 дней от начала заболевания за медицинской помощью обратились 43 (26,1%) больных. 67 (40,6%) детей за амбулаторной помощью вообще не обращались и были доставлены в стационар ССП или самообращением.

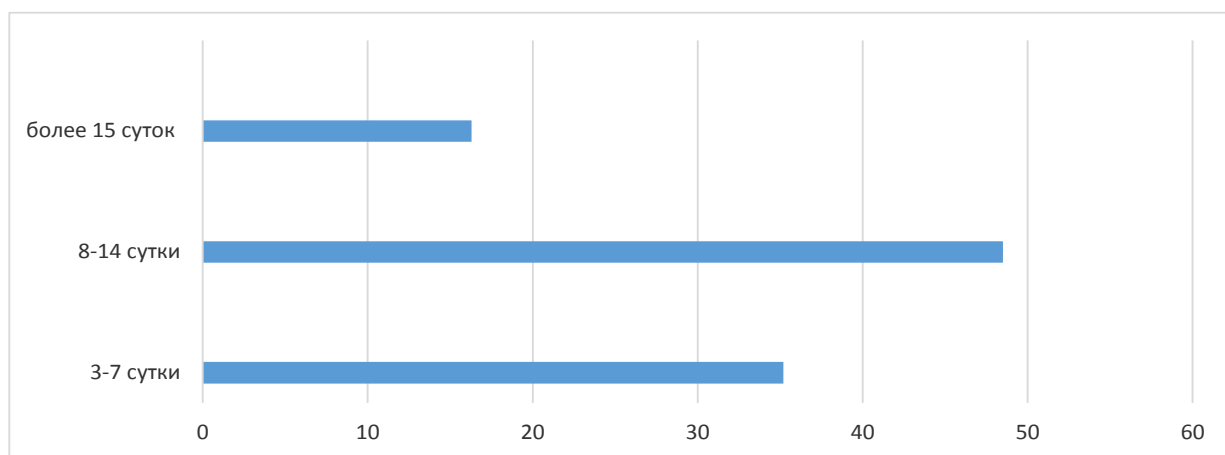


Рис. 6 – Сроки обращения пациентов на стационарный этап оказания медицинской помощи (n=165)

Сроки обращения пациентов в стационар от начала заболевания до момента госпитализации представлены на рисунке 6.

58 (35,2%) детей с внебольничной пневмонией были госпитализированы на 3–7-е сутки от начала болезни, 80 (48,5%) пациентов поступили в стационар позднее 8 суток от начала заболевания, а 27 (16,3%) – позднее 15 суток. В среднем пациенты с пневмонией обращались в стационар на $10,3 \pm 0,6$ суток от начала заболевания.

Анализ сроков от момента заболевания до поступления в стационар выявил отличия в исследуемых группах (табл. 4).

Таблица 4 – Сроки поступления детей с внебольничной пневмонией в стационар

Сроки	Группа № 1 (n = 82)	Группа № 2 (n = 32)	Группа № 3 (n = 51)	Всего (n=165)
3–7 сутки	38 (46,3%) *	12 (37,5%)	8 (15,7%)	58 (35,2%)
8–14 сутки	35 (42,7%)	15 (46,9%)	30 (58,8%) **	80 (48,5%)
> 15 суток	9 (10,9%)	5 (15,6%)	13 (25,5%)	27 (16,3%)

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая значимость в группе № 1 в зависимости от сроков поступления; ** $p < 0,05$ – статистическая значимость в группе № 3 в зависимости от сроков поступления (критерий χ^2).

Так, в группе № 1 дети чаще поступали в стационар в первые 7 суток заболевания (46,3%, $p < 0,05$) и лишь 10,9% детей – в сроки более 15 суток. Противоположная ситуация складывалась в группе № 3 среди детей с ОГДП: в первые 7 суток заболевания поступило 15,7% пациентов, на 8–14-

е сутки – 58,8%, позднее 15 суток – 25,5%. Данный факт указывает на несвоевременную диагностику внебольничной пневмонии на поликлиническом этапе, приведшую к развитию осложнений.

Больные поступали в стационар в состоянии различной степени тяжести (табл. 5).

Таблица 5 – Степень тяжести детей с внебольничной пневмонией

Степень тяжести	Группа № 1 (n = 82)	Группа № 2 (n = 32)	Группа № 3 (n = 51)	Всего (n=165)
Среднетяжелая	43 (52,4%)	10 (31,2%)	–	53 (32,1%)
Тяжелая	39 (47,6%)	22 (68,8%)	51 (100%)	112 (67,9%)

Среднетяжелая форма документирована у 53 (32,1%) пациентов, тяжелая – у 112 (67,9%). У детей группы № 1 тяжелая форма отмечалась в 39 (47,6%) случаях, группы № 2 – в 22 (68,8%), группы № 3 – в 51 (100%).

Степень тяжести пневмонии имела связь со временем госпитализации. Так, из 107 детей, поступивших в стационар после 7-х суток от начала болезни, 100 (93,5%) пациентов находились в тяжелом состоянии.

Клинические признаки в анализируемых группах представлены в таблице 6.

Основными жалобами при поступлении в стационар являлись повышение температуры до фебрильных цифр, вялость, снижение активности, влажный кашель. Развитие ОГДП было связано с резким ухудшением общего состояния на 4-6-е сутки от начала заболевания, появлением затрудненного дыхания и боли в груди.

Таблица 6 – Клинические симптомы у детей с внебольничной пневмонией
при поступлении

Клинические симптомы	Группа № 1 (n = 82)	Группа № 2 (n = 32)	Группа № 3 (n = 51)	Всего (n=165)
Гипертермия	82 (100%)	32 (100%)	51 (100%)	165 (100%)
Вялость	78 (95,1%)	31 (96,8%)	51 (100%)	160 (96,9%)
Снижение активности	37 (45,1%)	25 (78,1%)	43 (84,3%) *	105 (63,6%)
Потеря аппетита	12 (14,6%)	23 (71,9%)	46 (90,2%) *	81 (49,1%)
Рвота	13 (15,9%)	18 (56,3%)	39 (76,5%) *	70 (42,4%)
Затрудненное дыхание	23 (28,1%)	10 (31,3%)	43 (84,3%) *#	76 (46,1%)
Боль в груди	27 (32,9%)	12 (37,5%)	48 (94,1%) *#	87 (52,7%)
Влажный кашель	76 (92,7%)	29 (90,6%)	46 (90,1%)	151 (91,5%)
Сухой кашель	6 (7,3%)	3 (9,4%)	5 (9,9%)	14 (8,5%)
Укорочение перкуторного звука	28 (34,2%)	11 (34,4%)	47 (92,2%) *#	86 (52,1%)
Ослабление дыхания	28 (34,1%)	12 (37,5%)	43 (84,3%) *#	83 (50,3%)
Влажные хрипы	49 (59,8%)	22 (68,8%)	46 (90,2%) *#	117 (70,9%)
Сухие хрипы	6 (7,3%)	3 (9,4%)	4 (7,8%)	13 (7,9%)

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая значимость в группах № 1 и № 3; # $p < 0,05$ – статистическая значимость в группах № 2 и № 3 (критерий χ^2).

При осмотре в приемном покое у детей всех групп отмечали гипертермию свыше $38,5^{\circ}\text{C}$.

Вялость выявлялась у преобладающего большинства пациентов – у 95,1%/96,8%/100% детей в группах № 1, № 2 и № 3 соответственно.

Снижение активности регистрировалось у 105 (63,6%) детей, чаще – в группе № 3 (84,3%, $p<0,05$) по сравнению с группой № 1 (45,1%).

Потеря аппетита отмечалась в 81 (49,1%) случае, была наименее выражена в группе № 1 (14,6%), наиболее выражена – в группе № 3 (90,1%, $p<0,05$).

Рвота регистрировалась у 70 (42,4%) детей, чаще в группе № 3 (76,5%, $p<0,05$) по сравнению с группой № 1 (15,9%).

У 76 (46,1%) детей отмечалось затрудненное, кряхтящее дыхание, чаще (84,3%, $p<0,05$) – в группе № 3, реже – в группах № 1 (28,1%) и № 2 (31,3%).

Боль в грудной клетке отмечали у 87 (52,7%) детей, при этом в группах № 1 и № 2 этот признак выявлялся в 32,9% и 37,5% соответственно, в группе № 3 – достоверно чаще (94,1%, $p<0,05$).

Кашель был у всех детей. Продуктивный кашель регистрировался в 151 (91,5%) случаях, в том числе в группах № 1 (92,7%), № 2 (90,6%) и № 3 (90,1%). Сухой кашель отмечался редко – в 14 (8,5%) случаях, с близкой частотой в группах № 1 (7,3%), № 2 (9,4%), № 3 (9,9%).

При объективном обследовании выявлялось укорочение перкуторного звука у 86 (52,1%) детей, реже в группах № 1 (34,1%) и № 2 (34,4%), часто – в группе № 3 (92,2%, $p<0,05$). Ослабленное при аускультации дыхание отмечалось у 83 (50,3%) детей, реже в группах № 1 (34,1%) и № 2 (37,5%), чаще – в группе № 3 (84,3%, $p<0,05$).

Влажные хрипы выслушивались в 117 (70,9%) случаях, чаще в группе № 3 (90,2%, $p<0,05$), реже – в группах № 1 (59,8%) и № 2 (68,8%).

Сухие хрипы регистрировали редко – у 13 (7,9%) детей, с близкой частотой в группах № 1 (7,3%), № 2 (9,4%) и № 3 (7,8%).

Диагностическая ценность клинических симптомов у детей с пневмонией оценивалась с помощью показателей чувствительности (Se) и специфичности (Sp) (табл. 7).

Таблица 7 – Диагностическая значимость клинических симптомов у детей с неосложненной и осложненной пневмонией

Клинический симптом	Группа № 1 (n = 82)		Группа № 3 (n = 51)		Общая группа (n = 165)	
	Se [95% ДИ]	Sp [95% ДИ]	Se [95% ДИ]	Sp [95% ДИ]	Se [95% ДИ]	Sp [95% ДИ]
Гипертермия	98,8 [95,6; 99,9]	99,9 [98,3; 99,9]	98,8 [95,8; 99,5]	99,9 [97,8; 99,9]	98,8 [95,9; 99,3]	99,9 [97,6; 99,9]
Вялость	97,5 [94,5; 98,2]	97,4 [93,8; 98,1]	96,2 [92,4; 97,6]	99,9 [97,5; 99,9]	98,8 [95,6; 99,4]	96,8 [92,3; 97,9]
Снижение активности	90,2 [86,2; 92,1]	76,4 [72,3; 78,2]	91,5 [87,3; 93,5]	94,8 [90,2; 96,4]	96,3 [92,4; 98,1]	70,9 [66,5; 72,6]
Потеря аппетита	30,8 [27,3; 32,4]	63,7 [59,6; 65,2]	63,0 [59,7; 66,1]	96,1 [92,4; 98,5]	75,0 [71,2; 78,6]	59,4 [54,0; 62,3]
Рвота	81,3 [77,2; 83,6]	68,1 [63,8; 70,3]	92,9 [87,6; 95,1]	92,5 [87,3; 95,6]	95,9 [90,5; 97,4]	60,7 [56,8; 63,5]
Затрудненное дыхание	99,9 [98,1; 99,9]	71,8 [67,3; 73,4]	99,9 [96,1; 99,9]	94,4 [90,3; 97,2]	99,9 [97,3; 99,9]	62,8 [58,6; 64,5]
Боль в груди	99,9 [97,8; 99,9]	73,2 [68,9; 75,6]	99,9 [96,9; 99,9]	98,0 [95,6; 99,3]	99,9 [96,5; 99,9]	65,8 [60,8; 68,1]
Влажный кашель	98,7 [96,3; 99,5]	96,1 [93,5; 98,6]	97,9 [95,6; 99,0]	96,8 [94,7; 98,2]	99,3 [97,3; 99,8]	91,4 [87,5; 93,7]
Сухой кашель	66,7 [63,1; 68,5]	65,9 [61,0; 68,2]	62,5 [58,6; 65,3]	76,2 [72,8; 79,0]	82,4 [78,4; 85,1]	49,3 [44,2; 52,6]
Укорочение перкуторного звука	99,9 [97,6; 99,9]	73,5 [68,9; 75,2]	99,9 [97,5; 99,9]	97,4 [94,7; 98,9]	99,9 [98,3; 99,9]	65,5 [61,0; 68,4]
Ослабление дыхания	99,9 [97,8; 99,9]	73,5 [68,1; 76,2]	99,9 [98,0; 99,9]	94,9 [91,2; 96,5]	99,9 [98,2; 99,9]	64,7 [62,2; 66,4]
Влажные хрипы	99,9 [98,1; 99,9]	82,0 [78,9; 84,6]	99,9 [98,2; 99,9]	96,7 [93,8; 97,6]	99,9 [97,9; 99,9]	75,8 [71,3; 78,6]
Сухие хрипы	99,9 [98,0; 99,9]	66,4 [62,9; 68,5]	99,9 [97,8; 99,9]	76,5 [74,1; 77,9]	99,9 [98,2; 99,9]	49,7 [46,3; 51,5]

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, ДИ – доверительный интервал.

Полученные данные в целом свидетельствуют о достаточно высокой информативности приведенных выше симптомов, кроме значений специфичности для симптомов «сухой кашель» и «сухие хрипы», так как 95% доверительный интервал для этих показателей включает неинформативное значение 0,5 (50%).

Однако в группах с неосложненным и осложненным течением пневмонии значения чувствительности и специфичности некоторых симптомов значительно отличаются. Так, снижение активности не имеет выраженной специфичности ($Sp\ 76,4\ [72,3; 78,2]$) в группе с неосложненным течением пневмонии, тогда как специфичность данного симптома значимо повышается для пациентов с осложненным течением заболевания $Sp\ 94,8\ [90,2; 96,4]$ ($p=0,039$). Сходная тенденция характерна в отношении показателей специфичности таких симптомов, как потеря аппетита ($p=0,018$), рвота ($p=0,021$), затрудненное дыхание ($p=0,032$), боль в груди ($p=0,013$), укорочение перкуторного звука ($p=0,025$) и ослабление дыхания ($p=0,028$).

Помимо статистической значимости оцениваемых показателей, необходимо учитывать их практическую полезность. Для этого существует вербальная шкала, представленная в таблице 8.

Таблица 8 – Вербальная интерпретация чувствительности и специфичности

Значения Se и Sp	Интерпретация
0–49%	Практическая ценность отсутствует
50–69%	Низкая
70–90%	Умеренная
91–99,9%	Высокая

На основании шкалы в группе с осложненным течением пневмонии были выделены клинические симптомы, которые имеют высокую чувствительность и специфичность, для них рассчитана положительная и отрицательная прогностическая ценность и точность (табл. 9).

Таблица 9 – Прогностическая ценность клинических симптомов в группе пациентов с осложненным течением пневмонии

Клинический симптом	Группа № 3 (n = 51)				
	Se [95% ДИ]	Sp [95% ДИ]	Положит. прогностич. ценность	Отрицат. прогностич. ценность	Точность
Гипертермия	98,8 [95,8; 99,5]	99,9 [97,8; 99,9]	99,9 [98,1; 99,9]	98,7 [94,9; 99,6]	99,3 [97,7; 99,9]
Вялость	96,2 [92,4; 97,6]	99,9 [97,5; 99,9]	96,9 [93,1; 98,7]	98,6 [94,9; 99,6]	97,7 [95,4; 99,1]
Снижение активности	91,5 [87,3; 93,5]	94,8 [90,2; 96,4]	94,6 [91,2; 96,5]	91,7 [89,0; 93,2]	92,8 [90,2; 95,6]
Рвота	92,9 [87,6; 95,1]	92,5 [87,3; 95,6]	92,7 [89,2; 94,9]	93,2 [90,6; 95,4]	92,1 [89,3; 94,1]
Затрудненное дыхание	99,9 [96,1; 99,9]	94,4 [90,3; 97,2]	94,2 [91,6; 96,4]	99,9 [97,3; 99,9]	96,2 [93,8; 98,2]
Боль в груди	99,9 [96,9; 99,9]	98,0 [95,6; 99,3]	98,0 [95,6; 99,3]	99,9 [96,9; 99,9]	98,6 [96,2; 99,7]
Влажный кашель	97,9 [95,6; 99,0]	96,8 [94,7; 98,2]	96,4 [94,2; 98,1]	97,5 [95,3; 98,8]	97,0 [95,1; 98,9]
Укорочение перкуторного звука	99,9 [97,5; 99,9]	97,4 [94,7; 98,9]	97,4 [94,7; 98,9]	99,9 [97,3; 99,9]	97,4 [95,1; 99,2]
Ослабление дыхания	99,9 [98,0; 99,9]	94,9 [91,2; 96,5]	95,1 [92,8; 97,3]	99,9 [98,1; 99,9]	94,2 [91,5; 97,6]
Влажные хрипы	99,9 [98,2; 99,9]	96,7 [93,8; 97,6]	96,7 [94,1; 98,4]	99,9 [98,2; 99,9]	97,3 [94,5; 99,2]

Выявленные предикторы осложненного течения пневмонии были проанализированы с помощью бинарной логистической регрессии методом прямого включения. Логистическая регрессия была использована в данном случае, так как зависимая переменная является бинарной – прогнозируемым откликом является вероятность развития осложненного течения пневмонии для конкретного больного. На основании проведенного анализа получена модель, оценивающая вероятность развития осложнений, с расчетными коэффициентами регрессии (табл. 10).

На основании полученных значений коэффициентов регрессии для предикторов, включенных в модель, уравнение регрессии принимает следующий вид:

$$Z = 1,012 \times П1 + 1,518 \times П2 + 1,452 \times П3 + 1,612 \times П4 - 11,288,$$

где П – значимые признаки: П1 – вялость (1 – наличие симптома, 2 – отсутствие); П2 – затрудненное дыхание (1 – наличие симптома, 2 – отсутствие); П3 – боль в груди (1 – наличие симптома, 2 – отсутствие); П4 – ослабление дыхания (1 – наличие симптома, 2 – отсутствие).

Вероятность Р наступления проверяемого события (развития осложненного течения пневмонии) рассчитывали по следующей формуле:

$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$, где e – основание натурального логарифма, Z – коэффициент риска.

$$P = 1 / (1 + e^{-(1,012 \times П1 + 1,518 \times П2 + 1,452 \times П3 + 1,612 \times П4 - 11,288)}) \times 100,$$

где Р – вероятность развития осложненного течения пневмонии (%).

Конкретного пациента необходимо отнести в группу, итоговое значение модели которой больше. Несмотря на то что в модель включены только клинические симптомы, которые в большинстве случаев оказываются неспецифическими, данная модель обладает достаточной прогностической способностью и является статистически значимой ($p=0,012$). Характеристики прогностической ценности полученной модели представлены на рисунке 7.

Таблица 10 – Переменные в уравнении логистической регрессии

Предикторы	Коэффициент регрессии В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Р	Exp(B)
Гипертермия	0,215	0,094	2,380	0,312	1,315
Вялость	1,012	0,010	4,204	0,042	4,014
Снижение активности	0,352	0,056	2,245	0,248	1,267
Рвота	0,254	0,089	3,574	0,346	1,246
Затрудненное дыхание	1,518	0,014	7,824	0,010	10,359
Боль в груди	1,452	0,018	6,342	0,012	9,438
Влажный кашель	0,218	0,068	2,765	0,114	5,267
Укорочение перкуторного звука	0,314	0,052	2,917	0,136	4,284
Ослабление дыхания	1,612	0,023	7,116	0,010	9,896
Влажные хрипы					
Константа	-11,288	6,320	6,848	0,016	0,000

Примечание: В – коэффициент регрессии, который показывает, насколько в среднем величина одного признака изменяется при изменении на единицу меры другого признака, корреляционно связанного с первым. Стандартная ошибка коэффициента регрессии – это среднее квадратическое отклонение коэффициента регрессии от его истинного значения. Статистика Вальда – проверка значимости отличия коэффициентов от нуля, используется распределение хи-квадрат, которое представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке. Р – уровень значимости. Exp(B) – экспонента (показательная функция) коэффициента регрессии В.

Площадь под ROC-кривой составила 0,856, что свидетельствует о высокой специфичности полученной модели.

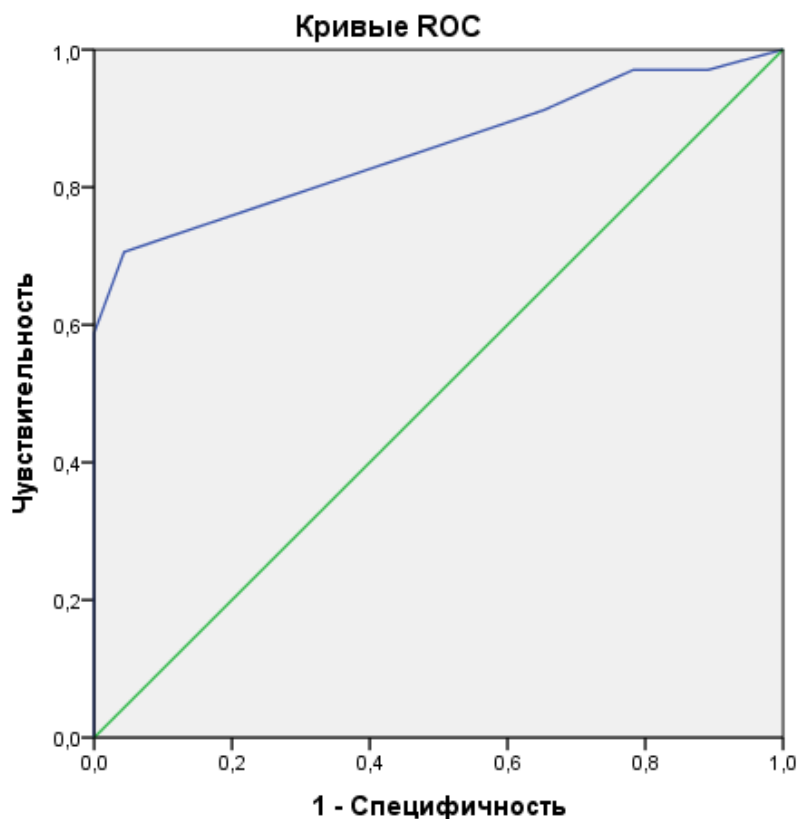


Рис. 7 – ROC-анализ прогностической ценности модели оценки риска развития осложнений пневмонии

Таким образом, в результате исследования создана математическая модель оценки риска развития осложненного течения пневмонии на основании анализа клинических симптомов. Данный способ прогнозирования является достаточно простым в использовании, обладает высокой информативностью, что позволяет уже при физикальном обследовании пациента предположить тяжелое течение заболевания и внести соответствующие коррективы в тактику лечения пневмонии.

Дыхательная недостаточность при поступлении отмечалась у всех детей, однако степень ее выраженности различалась в исследуемых группах (табл. 11).

Таблица 11 – Выраженность дыхательной недостаточности у детей с внебольничной пневмонией при поступлении

Степень дыхательной недостаточности	Группа № 1 (n = 82)	Группа № 2 (n = 32)	Группа № 3 (n = 51)	Всего (n = 165)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
I	76 (92,7%)	27 (84,4%)	14 (27,5%)	117 (70,9%)
II	6 (7,3%)	5 (15,6%)	37 (72,5%) *	48 (29,1%)

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая значимость группы № 3 с группами № 1 и № 2 (критерий χ^2).

I степень дыхательной недостаточности (ДН) наблюдалась в 117 (70,9%) случаях, у большинства пациентов групп № 1 (92,7%) и № 2 (84,4%). II степень ДН с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, раздуванием крыльев носа, тахипноэ была выявлена у 48 (29,1%) пациентов, достоверно чаще в группе детей с ОГДП (72,5% $p < 0,05$).

Рентгенологическое исследование выявило пневмонию, чаще правостороннюю локализацию – 97 (58,8%), $p < 0,05$, реже – левостороннюю – 63 (38,2%) или двухстороннюю – у 5 (3,03%) (рис. 8).

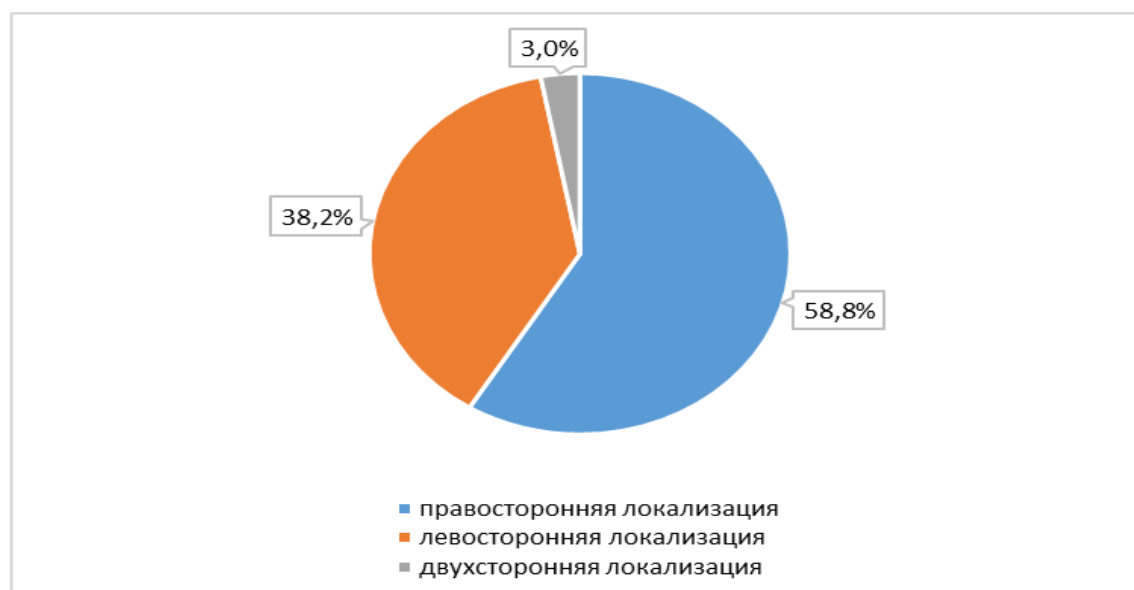


Рис. 8 – Локализация поражения легких у детей

Сопутствующие заболевания чаще всего были представлены патологией ЛОР-органов – 61 (37,0%). У 47 (28,5%) детей определялся острый гнойный средний отит, у 31 (18,8%) – острый гнойный тонзиллит. Сочетанное поражение ЛОР-органов имело место в 17 (10,3%) случаях.

Микробиологическое исследование на флору и чувствительность к АБП строилось согласно представленным ранее методикам забора и изучения. При проведении бактериологического исследования у детей с пневмонией, позитивная микроскопия отмечалась в 88 (53,3%) случаев, в том числе в посевах крови на микрофлору – 9 (5,5%), при исследовании мокроты – 49 (29,7%), при исследовании плеврального экссудата – 30 (18,2%). В группе № 1 положительная микроскопия обнаружилась в 39 (47,6%) случаев, в группе № 2 – в 19 (59,4%), в группе № 3 – в 30 (58,8%).

Данные о выделенных микроорганизмах представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Структура возбудителей внебольничной пневмонии у детей

Микроорганизм	Группа № 1 (n = 39)	Группа № 2 (n = 19)	Группа № 3 (n = 30)	Всего (n = 88)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
<i>Str. pneumonia</i>	32 (82,1%)*	10 (52,6%)	13 (43,3%)	55 (62,5%)
<i>Str. spp. (pyogenes, viridans)</i>	1 (2,6%)	1 (5,3%)	2 (6,7%)	4 (4,5%)
<i>Staph. aureus</i>	-	1 (5,3%)	9 (30,0%)*	10 (11,4%)
<i>Staph. epidermidis</i>	-	-	1 (3,3%)	1 (1,1%)
<i>Klebs. pneumonia</i>	3 (7,7%)	2 (10,5%)	2 (6,7%)	7 (8,0%)
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (2,6%)	3 (15,8%)	2 (6,7%)	6 (6,8%)
<i>Escherichia coli</i>	2 (5,1%)	1 (5,3%)	2 (6,7%)	5 (5,7%)
<i>Ps. aeruginosa</i>	-	1 (5,3%)	1 (3,3%)	2 (2,3%)
<i>Candida albicans</i>	-	-	2 (6,7%)	2 (2,3%)

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая значимость в группах № 1 и № 3 (критерий χ^2).

Среди верифицированных возбудителей у детей с внебольничной пневмонией в группе Гр⁺ микроорганизмов обнаруживались *Streptococcus pneumoniae* – 55 (62,5%), *Streptococcus spp. (pyogenes, viridans)* – 4 (4,5%), *Staphylococcus aureus* – 10 (11,4%), *Staphylococcus epidermidis* – 1 (1,1%). В группе Гр⁻ микроорганизмов определялись *Klebsiella pneumoniae* – 7 (8,0%), *Enterobacter* – 6 (6,8%), *Escherichia coli* – 5 (5,7%), *Pseudomonas aeruginosa* – 2 (2,3%). Грибы рода *Candida* высевались в 2 (2,3%) наблюдений.

При характеристике этиологической структуры внебольничной пневмонии основным возбудителем явился *Str. pneumoniae* (62,5%), второе лидирующее место занял *St. aureus* (11,4%). Обращает на себя внимание значительная частота пневмоний, вызванных грамотрицательной кишечной флорой – 20 (22,7%), в том числе *Kl. pneumoniae* (8,0%), *Enterobacter* (6,8%) и семейства *Enterobacteriaceae* – *E. coli* (5,7%), *Ps. aeruginosa* (2,3%), которые наиболее часто обнаруживались у детей с неблагоприятным преморбидным фоном как фактор поддержания и утяжеления инфекционного процесса. В 4 (4,5%) случаях обнаруживались бактериальные ассоциации.

Сравнительный анализ групп детей с неосложненной пневмонией и ОГДП обнаружил различия в структуре возбудителей.

У детей группы № 1 преобладающим возбудителем явился пневмококк – 32 (82,1%), на втором месте оказалась клебсиелла пневмонии – 3 (7,7%). В единичных случаях обнаруживались пиогенный стрептококк – 1 (2,6%), эшерихия коли – 2 (5,1%) и энтеробактер – 2 (2,6%).

У детей группы № 3 в качестве лидирующего возбудителя был также выявлен пневмококк – 13 (43,4%), однако значительной оказалась доля *St. aureus* – 9 (30%), чаще в монокультуре – 5 (16,7%), реже – в ассоциациях с *E. coli*, *Enterobacter*, *Str. viridans*, *Staph. epidermidis* – 4 (13,3%). Кроме того, у 2 (6,7%) пациентов в качестве одного возбудителя была обнаружена

Kl. pneumonia, у 2 (6,7%) – *E. coli*, у 1 (3,3%) – *Ps. aeruginosa*, у 2 (6,7%) – дрожжеподобные грибы рода *Cand. albicans*.

При повторном микробиологическом исследовании раневого отделяемого у детей группы № 3 положительный результат отмечался в 3 (5,9%) случаях. У 1 ребенка были выявлены дрожжеподобные грибы рода *Cand. albicans*, у 2 детей – грамотрицательные бактерии *Ps. aeruginosa*.

Определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным средствам показало, что пневмококки имели высокую чувствительность (87,4-100%) к большинству АБП – к амоксициллин-клавуланату, ванкомицину, карбопенемам, цефалоспорином, макролидам и клиндамицину.

Устойчивость к пенициллинам в исследованиях *in vitro* продемонстрировали 13 (23,6%) выделенных пневмококков. Учитывая механизмы формирования устойчивости пневмококков к β -лактамам, можно ожидать недостаточную эффективность пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов. При этом отмечается высокая чувствительность к ванкомицину, линезолиду – 55 (100%), рифампицину – 48 (87,3%). Чувствительность к макролидам составила 42 (76,4%), к клиндамицину – 46 (83,6%), что позволяет в детской практике рассматривать возможность применения этих препаратов при неэффективности β -лактамов.

Абсолютная резистентность пневмококка (100%) отмечалась по отношению к оксациллину, фторхинолонам, аминогликозидам.

S. aureus был определен как MRSA в 2 из 10 (20,0%) случаев, у больных с ОГДП. Стафилококки сохраняли достаточно высокую чувствительность к клиндамицину – 9 из 10 (90,0%) случаев, тигециклину (100%), ванкомицину (100%) и линезолиду (100%).

Представители семейства *Enterobacteriaceae* максимальную (100%) чувствительность к АБП демонстрировали в отношении цефалоспоринов

II–IV поколений, карбопенемов и фторхинолонов. Относительно хорошую чувствительность семейство *Enterobacteriaceae* имело со стороны амоксициллин-клавуланата – 14 (75%). Чувствительность к аминогликозидам отмечалась в 5 из 7 случаев для *Klebsiella pneumoniae*, в 5 из 5 случаев – для *Escherichia coli*, в 1 из 2 случаев – для *Ps. aeruginosa*.

Синегнойная палочка также имела умеренную чувствительность (1 из 2 случаев) в отношении цефалоспоринов II–III поколения.

Высокая резистентность (100%) семейства *Enterobacteriaceae* регистрировалась к препаратам бензилпенициллина, оксациллина, клиндамицина, умеренная – 6 (30%) – к хлорамфениколу.

Спектр резистентности штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных при повторном исследовании, указывает на их внутрибольничное происхождение.

Следует отметить, что проведение микробиологического исследования в условиях амбулаторного звена было крайне ограничено – или не проводилось, или его результаты становились известны слишком поздно. Выбор АБП в каждом конкретном случае осуществлялся эмпирически и без учета чувствительности микроорганизмов к используемым АБП.

У всех пациентов с ОГДП (51) полученный плевральный экссудат подвергали микроскопическому исследованию. При серозно-фибринозном характере плеврита выпот был прозрачный, желтого цвета, в клеточном составе отмечались небольшие скопления лейкоцитов и эритроцитов (до 10–20 в одном поле зрения). При фибринозно-гнойном характере плеврита выпот был мутный с хлопьями фибрина, в клеточном составе регистрировалось большое количество лейкоцитов и эритроцитов (80–100 в одном поле зрения). При этом доминирующими белыми клетками были нейтрофилы (60–75%).

Серологические маркеры атипичной пневмонии обнаруживались в 48 (29,1%) случаев, в том числе *Mycoplasma pneumoniae* у 34 (20,6%) детей, *Chlamidia pneumonia* – у 14 (8,5%) детей.

Таким образом, проведенный диагностический блок исследований выявил ряд особенностей внебольничной пневмонии у детей Ставропольского края.

Чаще пневмонией болели мальчики (55,7%), дети в возрастной группе 3–5 лет (38,8%), имеющие признаки иммунодефицитных нарушений, таких как сопутствующая инфекционно-воспалительная или аллергическая патология (55,2%), частая сезонная заболеваемость (68,5%), затяжной характер респираторных инфекций (21,2%), маркеры текущих оппортунистических инфекций (HSV-1/2, CMV, EBV, T. gondii, M. hominis) (40,6%).

Особенностью внебольничной пневмонии явились более частая правосторонняя локализация (58,8%), ОРВИ в дебюте заболевания (95,2%), нередкое сочетание с бактериальной инфекцией ЛОР-органов (37,0%), наличие маркеров респираторного микоплазмоза (20,6%) или респираторного хламидиоза (8,5%).

Факторы, влияющие на формирование ОГДП, были связаны неблагоприятным антенатальным анамнезом (13,7%), искусственным вскармливанием (70,6%), предшествующей необоснованной антибиотикотерапией (21,6%), курсовым приемом НПВС (43,1%), самолечением (29,4%), а также рядом тактико-диагностических ошибок (33,3%), в числе которых отмечались недостаточная квалификация медицинского персонала и отсутствие возможности рентгенологического исследования.

Развитию осложненных форм способствовала несвоевременная диагностика внебольничной пневмонии на поликлиническом этапе и позднее поступление в стационар (84,3%). У большинства пациентов

(93,5%), госпитализированных позднее 7-го дня болезни, регистрировалась тяжелая форма пневмонии.

У детей с неосложненной пневмонией основными признаками при поступлении в стационар явились повышение температуры до фебрильных цифр (100%), вялость (95,1%), влажный кашель (92,6%), влажные хрипы (59,8%).

Развитие ОГДП сопровождалось выраженными симптомами интоксикации (гипертермия, потеря аппетита, снижение активности, рвота), резким ухудшением на 4-6-е сутки от начала заболевания в виде затрудненного дыхания (84,3%), боли в груди (94,1%), бронхолегочных нарушений – укорочения перкуторного звука (92,2%), ослабления дыхания (84,3%), влажных хрипов (90,2%).

У детей с пневмонией большинство клинических симптомов обладает высокой информативностью по значениям чувствительности и специфичности. В группе осложненной пневмонии высокая специфичность характерна для симптомов снижения активности, потери аппетита, рвоты, укорочения перкуторного звука и ослабления дыхания. Низкая специфичность выявлена для симптомов «сухой кашель» и «сухие хрипы». Высокой оказалась положительная и отрицательная прогностическая ценность выявленных симптомов. Разработанная математическая модель позволяет оценить риск развития осложненного течения на основании анализа клинических симптомов. Для удобства практического использования с учетом автоматизированного расчета рисков развития ОГДП разработана компьютерная программа. Программа имеет вид опросника и содержит 20 вопросов, включающих анамнестические сведения и оценку клинических признаков пневмонии. После получения ответов происходит автоматический расчет показателя риска. Программа может быть загружена на любой носитель информации.

Проведение многолокусного бактериологического исследования позволяет выявить этиологическую причину пневмонии в половине случаев (53,3%). Микробиологическое исследование плеврального экссудата у детей с ОГДП позволяет оценить микробный пейзаж в половине случаев (58,8%) при поступлении и лишь в 5,9% случаев – при повторных исследованиях, что, вероятно, связано с эффективностью проводимых противомикробных мероприятий.

Основными бактериальными возбудителями внебольничных пневмоний у детей Ставропольского края являются Gr^+ штаммы пневмококка (62,5%) и золотистого стафилококка (11,4%). Существенной оказалась роль Gr^- возбудителей (22,7%), представленных клебсиеллой пневмонии (8,0%), энтеробактером (6,8%), эшерихией (5,7%) и синегнойной палочкой (2,3%), что указывает на увеличение доли нозокомиальной инфекции и демонстрирует нерациональность применения АБТ на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

При этом в структуре неосложненных пневмоний ведущее значение имеет пневмококк (82,1%) и клебсиелла пневмонии (7,7%), в структуре ОГДП – пневмококк (43,4%), золотистый стафилококк (30,0%), Gr^- кишечная флора (9,8%).

Результаты антибиотикограммы у детей с пневмонией показали нарастание резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам (23,6%). У детей с ОГДП в 10,0% случаев *Staph. aureus* идентифицируется как MRSA с резистентностью ко всем β -лактамным антибиотикам. Энтеробактерий с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (ESBL) выявлено не было.

Результаты микробиологического исследования не только позволяют судить о региональном спектре возбудителей внебольничной пневмонии, но и помогают осуществить коррекцию этиотропной АБТ у детей на основании полученной чувствительности возбудителей. Встречаемость резистентных штаммов микроорганизмов у детей с осложненной

пневмонией диктует необходимость проведения бактериологического мониторинга для своевременной коррекции эмпирической терапии и профилактики внутрибольничного инфицирования.

3.2. Антимикробный белок, повышающий проницаемость клеток, и С-реактивный белок в диагностике осложненных форм пневмонии у детей

Динамическое определение концентрации бактерицидного белка ВРІ являлось одной из ключевых задач диссертационного исследования, поскольку данный показатель является одним из маркеров, позволяющих судить о степени выраженности воспалительного процесса в легочной ткани и плевре, наряду с прочими белками острой фазы воспаления.

Наряду с определением концентрации противовоспалительного белка ВРІ у 165 детей с неосложненной и осложненными формами пневмоний, устанавливали его сывороточный уровень у 25 детей 1 и 2А групп здоровья аналогичного возраста (группа сравнения № 1).

На основании проведенного исследования у всех детей с пневмонией отмечалось достоверное повышение концентрации ВРІ ($p < 0,01$) по сравнению с его уровнем у здоровых детей (табл. 13). Повышение ВРІ однозначно указывает на стимуляцию противовоспалительного ответа у детей с пневмонией.

Характер изменения содержания ВРІ среди пациентов показал, что его исходный уровень увеличивался во всех группах на протяжении исследования, достигая максимума к 14-м суткам исследования.

В каждой из изучаемых групп были свои особенности. Так, в группе № 1 регистрировали прогрессивный рост концентрации бактерицидного белка ВРІ от поступления до периода реконвалесценции ($15,8 \pm 3,1$ и $24,4 \pm 3,6$ нг/мл соответственно). В группе № 2 отмечалась особенность,

связанная со «стагнацией» уровня бактерицидного белка ВРІ на уровне $17,9 \pm 2,6$ нг/мл, в сравнении с его ростом в группе № 1 ($21,7 \pm 2,5$ нг/мл). Данный показатель свидетельствовал о необходимости пересмотра лечебной программы, в том числе и коррекции АБТ. Вместе с тем проведенная коррекция привела не только к хорошему результату лечения, но и к выравниванию концентрации бактерицидного белка ВРІ в периоде реконвалесценции в обеих группах.

Таблица 13 – Концентрация бактерицидного белка ВРІ ($M \pm m$) в сыворотке крови детей в исследуемых группах (нг/мл)

Сроки исследования	Группа сравнения (n = 25)	Группа № 1 (n = 82)	Группа № 2 (n = 32)	Группа № 3 (n = 51)
При поступлении	2,2±0,5	15,8±3,1 [11; 22]	17,3±2,2 [13; 23]	9,5±1,8* [4; 11]
На 3-и сутки стационарного лечения		21,7±2,5	17,9±2,6	16,2±3,3
На 14-е сутки стационарного лечения		24,4±3,6	23,1±2,8	33,6±4,5**

Примечание: * $p < 0,01$ – статистическая значимость в группах № 2 и № 3; ** $p < 0,01$ – статистическая значимость внутри группы № 3 при поступлении и на 14-е сутки (критерий Манна – Уитни).

Дальнейший анализ изменений внутри изучаемых групп показал, что при поступлении в группе № 3 среди детей с ОГДП концентрация противовоспалительного белка ВРІ была гораздо меньше, чем у детей с неосложненной формой пневмоний, составляя $9,5 \pm 1,8$ нг/мл, референтные

значения находились в интервале 4-11 нг/мл. На фоне адекватно проводимого лечения отмечалось к 14-м суткам достоверное его повышение ($p<0,05$) до $33,6\pm4,5$ нг/мл.

На основании проведенного исследования, нами были установлены пороговые референтные значения ВРІ, на основании, которых переход неосложненных пневмоний в прогрессирующую форму со значением более 11 нг/л. Следует отметить, что при изначальных значениях ВРІ менее 11 нг/л отмечалось развитие легочно – плевральных осложнений.

Сывороточный уровень СРБ ($M\pm m$) у детей в исследуемых группах достоверно ($p<0,01$) снижался от поступления к 14-м суткам госпитализации, а также имел достоверно ($p<0,01$) высокие значения у всех детей на момент госпитализации в сравнении со здоровыми респондентами (табл. 14). Динамика концентрации СРБ демонстрировала адекватность проведения лечебных мероприятий у пациентов с пневмонией.

При этом изменение уровня СРБ среди больных детей продемонстрировало, что высокий его показатель на момент поступления во всех исследуемых группах больных снижался на протяжении всего исследования, достигая верхних референтных значений нормы к 14-м суткам стационарного лечения.

Аналогично изменениям, связанным с бактерицидным белком ВРІ, регистрировали индивидуальные особенности изменения концентрации в каждой из изучаемых групп. В группе № 1 и группе № 2 отмечали проградентное снижение уровня СРБ в плазме крови от поступления до периода реконвалесценции ($98,7\pm15,1$ [63-135] и $2,2\pm0,6$ мг/л; $112,4\pm27,9$ [59-167] и $2,9\pm0,4$ соответственно). Вместе с тем в группе № 2 отмечался более высокий уровень СРБ в сравнении с группой № 1. То есть высокий исходный показатель белков острой фазы требовал более пристального внимания к себе со стороны лечащего врача. Характер изменений уровня

СРБ среди пациентов с ОГДП в группе № 3 показал наибольшие показатели среди всех участников исследования при поступлении в стационар – $136,5 \pm 18,7$ мг/л (100-194).

Таблица 14 – Сывороточный уровень СРБ ($M \pm m$) у детей в исследуемых группах (мг/л)

Сроки исследования	Группа сравнения (n = 25)	Группа № 1 (n = 82)	Группа № 2 (n = 32)	Группа № 3 (n = 51)
При поступлении	2,1±0,3	98,7±15,1 [63; 135]	112,4±27,9** [59; 167]	136,5±18,7 [100; 194]
На 3-и сутки стационарного лечения		44,1±5,9	56,4±7,5**	70,6±9,3 *
На 14-е сутки стационарного лечения		2,2±0,6#	2,9±0,4#	4,9±1,2# *

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая значимость в группах № 1 и № 3; ** $p < 0,01$ – статистическая значимость в группах № 2 и № 3; # $p < 0,01$ – статистическая значимость внутри группы при поступлении и на 14-е сутки (критерий Манна – Уитни).

На основе полученных результатов динамического определения концентрации бактерицидного белка ВРІ и белка острой фазы воспаления СРБ были проанализированы динамика и тренды их изменений, которые дают возможность не только прогнозировать развитие осложненного течения внебольничной пневмонии у детей, но и позволяют корректировать проводимое лечение.

В случае неосложненного течения пневмонии у детей отмечается высокая сывороточная концентрация антимикробного белка,

повышающего проницаемость клеток (ПРЗ более 11 нг/л, и С-реактивного белка у пациентов с момента заболевания (ПРЗ более 13 мг/л) (рис. 9).

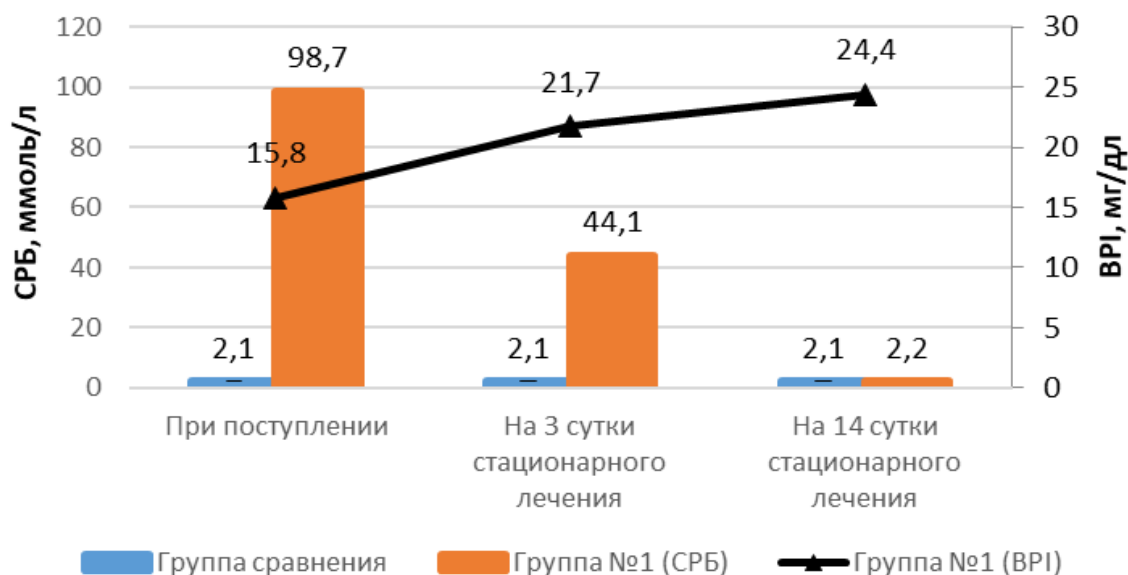


Рис. 9 – Динамика концентрации ВРІ и СРБ у пациентов с неосложненным течением пневмонии в группе № 1 (n=51)

К 3-м суткам стационарного лечения отмечается увеличение концентрации противовоспалительного антимикробного пептида ВРІ с одновременным снижением СРБ, что свидетельствует о правильности проводимого лечения. К 14-м суткам высокая концентрация бактерицидного пептида ВРІ сопровождается нормализацией сывороточного уровня СРБ.

При осложненном течении пневмонии у детей изначально высокая сывороточная концентрация антимикробного белка, повышающего проницаемость клеток (ПРЗ более 11 нг/л), и С-реактивного белка у пациентов с момента заболевания (ПРЗ более 100 мг/л), к 3-м суткам стационарного лечения отмечается стагнация концентрации противовоспалительного антимикробного пептида ВРІ и снижение СРБ,

которое не достигает контрольных цифр, характерных для неосложненного течения пневмонии (рис. 10).

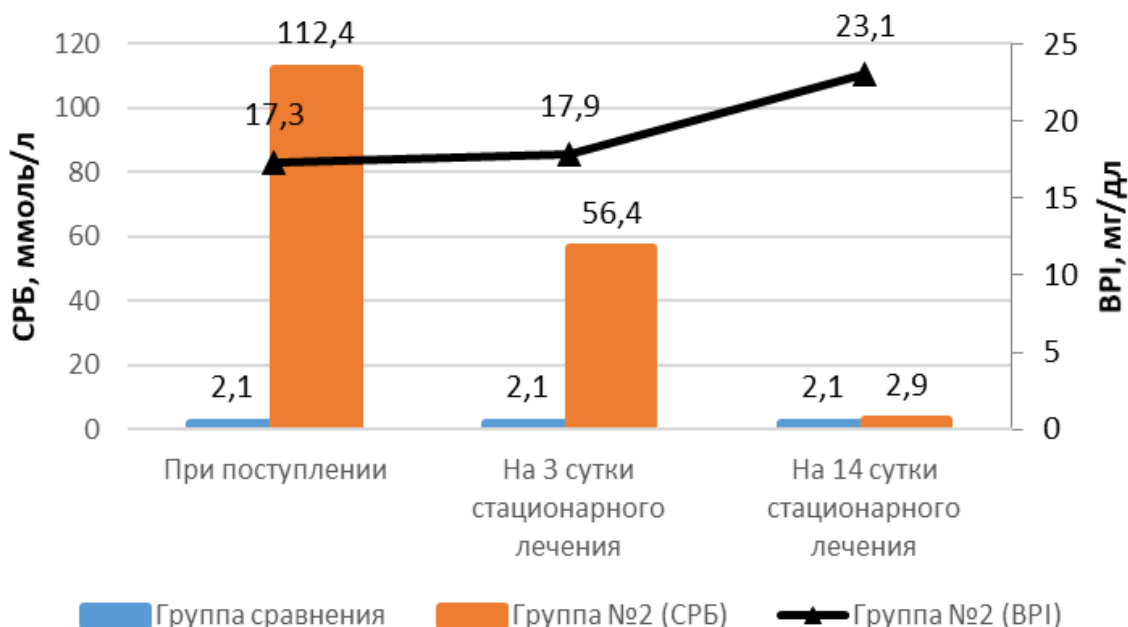


Рис. 10 – Динамика концентрации ВРІ и СРБ у пациентов с прогрессированием пневмонии в группе № 2 (n=32)

Данное сочетание сывороточного уровня ВРІ и СРБ является показанием к изменению лечебного подхода, включая коррекцию антибактериальной терапии. Модифицирование лечебной программы обеспечивает к 14-м суткам благоприятную высокую концентрацию бактерицидного белка ВРІ с низким сывороточным уровнем СРБ.

В отличие от неосложненного течения внебольничной пневмонии, у детей с ОГДП наблюдается низкая сывороточная концентрация ВРІ (ПРЗ менее 11 нг/л) с одновременно высоким сывороточным уровнем СРБ (ПРЗ более 100 мг/л) при поступлении в стационар (рис. 11).

К 3-м суткам адекватного лечения отмечается достоверное увеличение концентрации противовоспалительного антимикробного пептида ВРІ с одновременным снижением СРБ, что свидетельствует о

правильности проводимого лечения. Вместе с тем у 9 (17,6%) пациентов отмечалось повышение ВРІ только на 50%, что явилось показанием к повторному проведению торакоскопической санации плевральной полости, обеспечив надежный результат лечения. К 14-м суткам стационарного лечения отмечалась более высокая концентрация бактерицидного белка ВРІ по сравнению с другими группами исследования, а также снижение сывороточного уровня СРБ до верхней границы нормы.

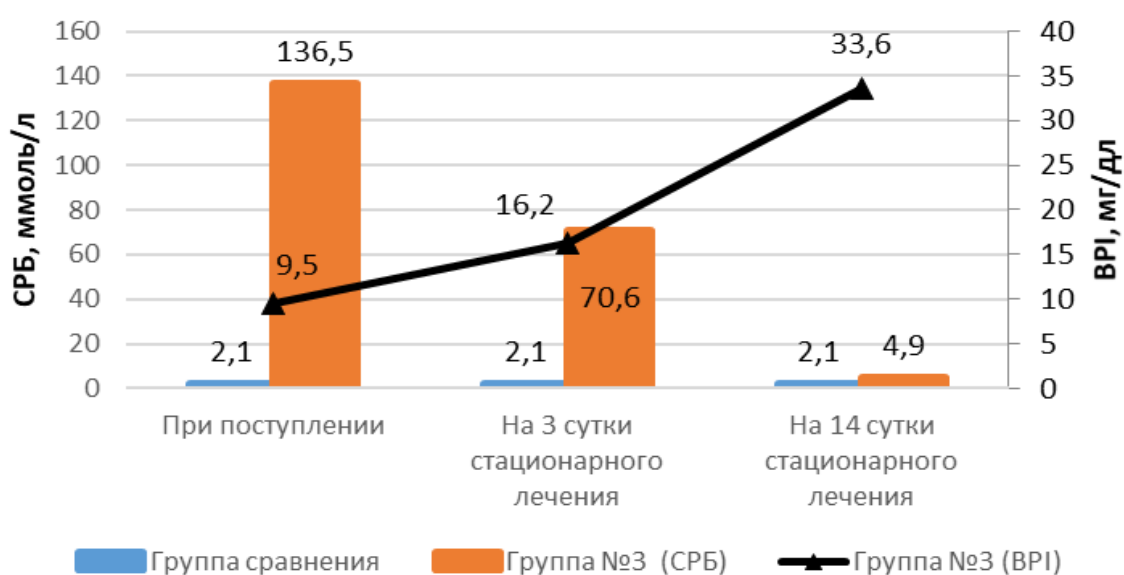


Рис. 11 – Динамика концентрации ВРІ и СРБ у пациентов с ОГДП в группе № 3 (n=51)

В проведенном исследовании было установлено, что комплексное динамическое изучение концентрации ВРІ и СРБ в сыворотке крови у детей с пневмонией является чувствительным показателем в прогнозировании развития осложнений и ОГДП.

Таким образом, определение динамики содержания антимикробного белка ВРІ и С-реактивного белка у детей с внебольничной пневмонией может служить ранним прогностическим маркером для изменения

лечебной тактики. Высокая концентрация антимикробного пептида, повышающего проницаемость клеток, и одновременно высокий уровень С-реактивного белка у детей с пневмонией при поступлении в стационар являются благоприятным прогностическим критерием исхода заболевания. Но исходно низкий уровень ВРІ (11-22 нг/мл) в сочетании с высоким уровнем СРБ (100-194 мг/л) в крови ребенка является предиктором неблагоприятного течения болезни и развития легочно-плевральных осложнений.

3.3. Оценка эффективности видеоторакоскопического подхода в лечении детей с острой гнойно-деструктивной пневмонией

Анализ лечения 51 ребенка с ОГДП из группы № 3 с применением видеоторакоскопической санации плевральной полости показал ее целесообразность и необходимый объем вмешательства, основанный на клинико-инструментальных и лучевых данных.

Показаниями к проведению торакоскопии являлись: прогрессирующее ухудшение локальной или системной динамики, в том числе неэффективность дренирования плевральной полости; гнойно-фибринозная стадия течения ОГДП; данные лучевых методов исследования, свидетельствующие о большом объеме плевральной жидкости или наличии фиброзных осумкований и полостей; наличие дыхательной недостаточности II–III степени; выраженные клинические и лабораторные проявления гнойно-воспалительного процесса.

Противопоказанием к проведению ВТС являлись: поздний срок поступления пациента (более 2-х недель с момента АБТ) с выраженными фибринозными проявлениями при лучевых методах исследования, наличие гематологических заболеваний, сопровождаемых повышенной

кровоточивостью (гемофилия, лейкоз); высокий анестезиологический риск, обусловленный тяжестью состояния больного.

Наилучшими сроками выполнения ВТС были 7–11-е сутки от начала заболевания. При этом своевременная санация плевральной полости не только способствовала снижению локальной эндогенной интоксикации, но и предупреждала развитие полиорганной недостаточности. К сожалению, проведению торакоскопии через 2 недели с момента начала АБТ сопутствовали технические трудности, включая кровоточивость поверхности легкого и формирующихся спаек и мощных шварт рубцовой плотности.

Рассмотрим детальное проведение торакоскопического вмешательства у детей с ОГДП. Как правило, ВТС осуществляли под интубационным наркозом с применением однолёгочной ИВЛ, обеспечивающей максимальный рабочий объем на коллабированном легком.



Рис. 12 – Вид операционного поля после установки рабочего и оптического торакопортов

Далее для выполнения ВТС устанавливали два-три 5 мм и один 10 мм торакопорт с ромбовидным расположением последних. Первый порт

устанавливали в области угла лопатки (IV–V межреберье по з/подмышечной линии). В случае отсутствия свободной плевральной полости выполняли её создание с помощью тубуса, путем нагнетания теплого физиологического раствора (от 800 до 2000 мл). Затем производили осмотр камерой состояния плевральной полости и устанавливали второй 5 мм порт под контролем эндоскопа в VI–VII межреберье по передней подмышечной линии, используя его как рабочий и оптический торакопорт (рис. 12).



А



Б

Рис. 13 – Освобождение легкого от фибринозных сращений (А), вскрытие абсцессов в плевральной полости и удаление гангренозно-измененной легочной ткани (Б) при видеоторакоскопии

Дальнейшая треугольная или ромбовидная установка портов не только обеспечивала хорошую визуализацию легкого в труднодоступных местах плевральной полости (корень легкого, органы средостения, диафрагмально-костальные синусы, междолевые борозды), но и обеспечивала прекрасный мануальный простор для освобождения легкого от фибринозных сращений со вскрытием абсцессов в

плевральной полости и удалением гангренозно-измененной легочной ткани (рис. 13).

Фибринозный налет, располагающийся на висцеральной и париетальной плевре, удалялся механически или вымывался под давлением с использованием гидрохирургического метода, который, благодаря высокоскоростному потоку жидкости, обеспечивал иссечение патологических тканей с одномоментной их аспирацией.

В случае обнаружения грубых фибринозных сращений между плевральными листками выполняли их механическое разделение.

Важным моментом при проведении ВТС у детей с ОГДП являлось достижение стабильной реэкспансии пораженного легкого. После чего производили санацию плевральной полости физиологическим раствором с добавлением АБТ. На заключительном этапе оперативного пособия осуществляли постановку дренажной трубки и ушивание троакарных доступов (рис. 14).



Рис. 14 – Постановка дренажной трубки и ушивание отверстия от троакарных доступов

Следует отметить, что у большинства детей – 39 (76,5%) обеспечение доступа в плевральную полость не представляло никаких трудностей. Однако у 12 (23,5%) пациентов постановка оптического и рабочих троакаров сопровождалась трудностями, связанными с выраженной воспалительной реакцией и массивным спаечным процессом в плевральной полости.

Всем пациентам за время госпитализации обеспечивали интенсивную этиопатогенетическую и симптоматическую терапию, направленную, в свою очередь, на стабилизацию состояния. Потребность в ИВЛ в дооперационном периоде была в 2 (3,9%) случаях, она позволила обеспечить эффективный газообмен у пациентов.

Следует отметить, что при поступлении 32 (62,7%) пациентам с синдромом внутрилегочного напряжения за счет выпота/газа в плевральной полости с коллабированием легкого производили дренирование плевральной полости.

Для оценки эффективности проведенного лечения с применением видеоторакоскопии (группа ВТС) мы сравнили полученные данные с результатами консервативного лечения (группа сравнения № 2) 64 детей с ОГДП (табл. 15).

Результативность проведенного лечения была следующей. Интоксикационный синдром у детей в группе ВТС имел тенденцию к уменьшению по сравнению с группой сравнения ($7,1 \pm 2,3$ и $8,9 \pm 1,7$ суток лечения соответственно). Болевой синдром прекращался в группе детей с ВТС раньше, чем в группе консервативного лечения ($4,3 \pm 0,6$ и $7,9 \pm 1,1$ суток, $p < 0,05$). Явления ДН ликвидировались у детей с ВТС раньше, чем в группе сравнения ($4,8 \pm 0,7$ и $9,4 \pm 2,3$ суток, $p < 0,01$). Плевральный выпот исчезал в исследуемой группе раньше – к $4,6 \pm 0,5$ суткам лечения, $p < 0,01$. Реэкспансия легкого происходила в группе детей с ВТС раньше, чем в группе сравнения ($7,6 \pm 1,5$ и $12,3 \pm 2,6$ суткам, $p < 0,01$), длительность АБТ

составила $16,8 \pm 1,6$ и $21,1 \pm 1,5$ суток соответственно. Нахождение пациентов в стационаре составило в группе детей с ВТС и в группе сравнения $18,2 \pm 1,4$ и $23,1 \pm 1,8$ койко-дня соответственно. Последний показатель не носит реальной значимости в улучшении лечебного процесса, поскольку более связан с соблюдением стандартов нахождения пациентов в стационаре.

Таблица 15 – Результативность проведенного лечения в группах детей с ВТС и консервативным лечением

Длительность клинического признака (сутки)	Группа ВТС (n = 51)	Группа сравнения (n = 64)
Интоксикационный синдром	$6,1 \pm 2,3$	$8,9 \pm 1,7$
Болевой синдром	$4,3 \pm 0,6$	$7,9 \pm 1,1^*$
Дыхательная недостаточность	$4,8 \pm 0,7$	$9,4 \pm 2,3^{**}$
Плевральный выпот	$4,6 \pm 0,5$	$9,2 \pm 1,2^{**}$
Резекпансия легкого	$7,6 \pm 1,5$	$12,3 \pm 2,6^*$
Антибиотикотерапия	$16,8 \pm 1,6$	$21,1 \pm 1,5^{**}$
Пребывание в стационаре	$18,2 \pm 1,4$	$23,1 \pm 1,8^{**}$

Примечание: * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ – статистическая значимость в группах с ВТС и консервативным лечением (критерий Манна-Уитни).

Повторные вмешательства потребовались 4 (7,9%) пациентам. Повторное дренирование плевральной полости в послеоперационном периоде из-за нефункционирования плеврального дренажа было выполнено 2 (3,9%) пациентам. Повторная ВТС была произведена у 2 (3,9%) больных из-за продолжающегося гнойно-воспалительного процесса. В группе консервативного лечения повторные вмешательства составили – 15 (23,5%).

У детей, которым проводилась ВТС, отсутствовала ранняя и поздняя летальность, в то время как в группе КЛ она составляла 1,6%.

Таким образом, проведенное исследование эффективности лечения детей с ОГДП с использованием ВТС не только показало хорошие результаты лечения, но и выявило очевидные преимущества предлагаемого комплексного подхода в данной группе пациентов над традиционными методами лечения ОГДП в детском возрасте.

3.4. Алгоритм лечебно-диагностической тактики ведения детей с неосложненной и осложненной пневмонией

Для решения терапевтических задач была проведена оценка эффективности иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) в комплексном лечении внебольничной пневмонии у 32 детей в группе № 2 (с отсутствием динамики лечения). Группу сравнения составили 30 детей, получавшие только стандартную консервативную терапию (группа сравнения № 3). Пациенты наблюдались при поступлении и через 4 недели.

Оценка эффективности ГМДП оценивалась по таким клиническим критериям как длительность интоксикационного синдрома, болевого синдрома, дыхательная недостаточность, антибиотикотерапии, пребывания в стационаре (табл. 16).

Интоксикационный синдром у детей в группе ГМДП исчезал на $6,9 \pm 1,8$ сутки, в группе стандартного лечения – на $7,9 \pm 1,7$ сутки. Длительность болевого синдрома была достоверно меньше в группе ГМДП ($4,8 \pm 0,8$ сутки) по сравнению с группой сравнения ($6,9 \pm 1,1$ сутки), $p < 0,05$. Признаки ДН купировались у пациентов группы ГМДП на $5,9 \pm 0,7$ сутки, у пациентов группы стандартного лечения – на $6,4 \pm 2,3$ сутки, без достоверных отличий по частоте. Необходимость в применении АБТ оказалась меньше ($p < 0,05$) у детей, получавших ГМДП ($15,3 \pm 1,6$ сутки), по

сравнению с группой сравнения ($18,2 \pm 2,1$ сутки). Длительность пребывания в стационаре имела тенденцию к уменьшению в группе детей, принимавших ГМДП ($17,5 \pm 1,3$ сутки), чем в группе сравнения ($20,1 \pm 1,8$).

Таблица 16 – Результативность терапии в группах с консервативным лечением и включением глюкозаминилмурамилдипептида

Длительность клинического признака (сутки)	Группа ГМДП (n=32)	Группа сравнения (n=30)
Интоксикационный синдром	$6,9 \pm 1,8$	$7,9 \pm 1,7$
Болевой синдром	$4,8 \pm 0,8$	$6,9 \pm 1,1^*$
Дыхательная недостаточность	$5,9 \pm 0,5$	$6,4 \pm 2,3$
Длительность антибиотикотерапии	$15,3 \pm 1,6$	$18,2 \pm 2,1^*$
Пребывание в стационаре	$17,5 \pm 1,3$	$20,1 \pm 1,8^*$

Примечание: $*p < 0,05$ – статистическая значимость в группах с глюкозаминилмурамилдипептидом и стандартной консервативной терапией (критерий Манна-Уитни).

На основании проведенного исследования нами был разработан и внедрен в клиническую практику персонифицированный лечебно-диагностический алгоритм при пневмонии у детей, учитывающий клинико-биологические маркеры развития легочно-плевральных осложнений и видеоторакоскопическую санацию плевральной полости. Применение алгоритма обеспечивает ранжированный подход в лечении детей за счет проведения бактериологического мониторинга, коррекции АБТ и профилактики развития антибиотикорезистентности в стационарных условиях. Применение ГМДП в комплексной терапии способствует повышению иммунологической реактивности у пациентов с пневмонией при отсутствии положительной динамики в процессе лечения.

Систематизированный алгоритм представляет собой два разноплановых подхода у детей с неосложненной (рис. 15) и осложненной пневмонией (рис. 16).

Клинико-лечебный алгоритм у детей с пневмонией включает мониторинг общего состояния пациента с определением локальной симптоматики, применение лучевой диагностики (УЗИ, мультипланарная рентгенография, МСКТ) и лабораторно-инструментальный блок исследований. Важными точками в динамическом мониторинге и коррекции лечебного подхода является исследование плазменной концентрации ВРІ и СРБ.

В зависимости от тяжести состояния и клинического течения заболевания строится лечебно-охранительный режим с подбором базисной АБТ, патогенетическая и симптоматическая терапии. В случае прогрессирования гнойно-воспалительного процесса производятся коррекционные мероприятия и переход на следующий уровень оказания медицинской помощи.

Алгоритм позволяет с высокой точностью прогнозировать развитие местных и общих системных осложнений.

В случае развития ОГДП с легочно-плевральными осложнениями наряду с учетом клинико-рентгенологической картины необходимо учитывать и стадию гнойно-воспалительного процесса (рис. 16).

Показанием для многопортовой видеоторакоскопической санации плевральной полости, включая гидрохирургическую санацию, являются серозно-гнойная и гнойно-фибринозная стадии патологического процесса.

Применение в клинических условиях разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма у детей с внебольничными пневмониями позволило: 1) снизить агрессивное действие АБТ на системы организма, в том числе и у ЧБД; 2) исключить необоснованную полипрагмазию; 3) укоротить продолжительность применения АБП; 4) снизить количество случаев затяжного течения пневмонии; 5) уменьшить тяжесть течения ОГДП в стационарных условиях; 6) сократить продолжительность пребывания пациентов в стационаре; 7) разгрузить стационарную сеть.



Рис. 15 – Алгоритм консервативного ведения детей с пневмонией

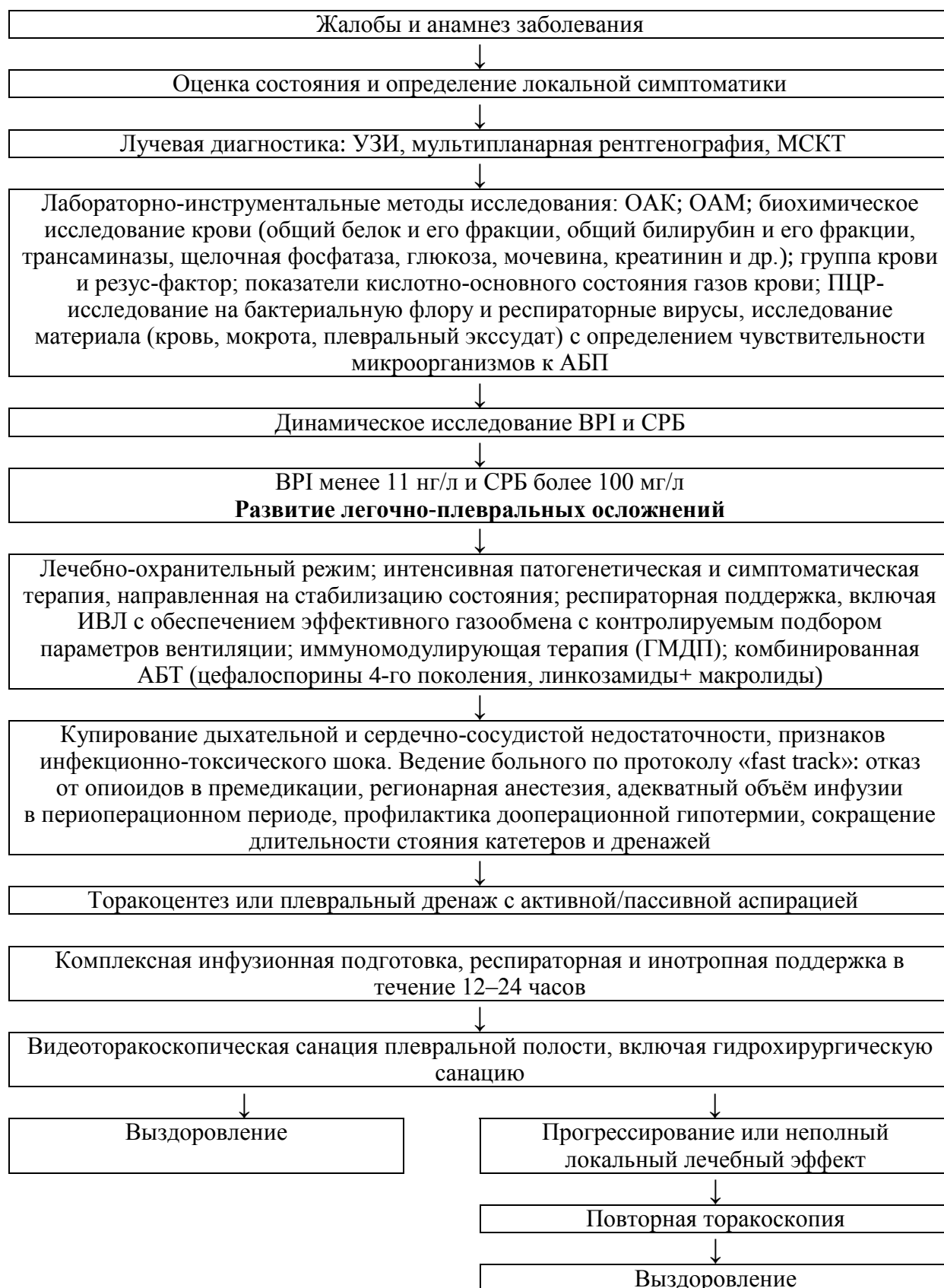


Рис. 16 – Алгоритм лечения легочно-плевральных осложнений у детей с острой гнойно-деструктивной пневмонией

Приводим клинический случай, демонстрирующий клиническое течение ОГДП у ребенка с отягощенным преморбидным фоном.

Больной М., 4 лет, находился на стационарном лечении в ОГХ КДКБ с 5 по 23 мая 2018 г. с клиническим диагнозом: основной – острая левосторонняя гнойно-деструктивная пневмония, лёгочно-плевральная форма; осложнение основного – левосторонний экссудативный плеврит; сопутствующий – двухсторонний катаральный средний отит.

При поступлении в стационар отмечались жалобы на периодический сухой непродуктивный кашель, одышку, снижение активности, вялость, повышение температуры до 39°C.

Анамнез заболевания: заболел за 10 суток до поступления, когда появилась клиника двухстороннего отита. Обратились к педиатру за помощью спустя 1-е сутки. Начата пероральная АБТ (азитромицин) и симптоматическое лечение. В связи с прогрессированием заболевания самостоятельно обратились в приемный покой стационара. Ребенок был госпитализирован. При объективном обследовании: Т – 39°C, состояние тяжелое. Ребенок нормального телосложения. Кожные покровы бледные, чистые, влажные. Слизистые – чистые, влажные. В зеве – умеренная гиперемия, миндалины без налетов, увеличены до III степени. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос затруднено. Из носа – скудное слизисто-гнойное отделяемое. Грудная клетка сформирована правильно, без деформаций. Наблюдается участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры с двух сторон. Отмечается отставание в акте дыхания левой половины грудной клетки. Перкуторно определяется притупление легочного звука слева. Аускультативно: дыхание жесткое, выслушиваются сухие хрипы; в левой половине грудной клетки ослабление дыхания, выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. ЧДД – 29 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. Пульс – 150 уд. в мин. Живот – правильной формы, не вздут, участвует в акте дыхания всеми отделами, мягкий, безболезненный при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Стул и диурез в норме. ЛОР-врачом диагностирован двухсторонний катаральный средний отит. На рентгенограмме органов грудной полости от 05.05.2018 отмечается тотальное затемнение левой половины грудной клетки; тень сердца смещена вправо; синус с левой стороны свободен (рис. 17).



Рис. 17 – Обзорная рентгенография органов грудной полости в прямой проекции. Острая гнойно-деструктивная пневмония, осложненная левосторонним плевритом. Отмечается гомогенное затемнение левой половины грудной клетки

Заключение: признаки левосторонней острой деструктивной пневмонии, осложненной тотальным плевритом.

Динамические изменения общего анализ крови представлены в таблице 17, динамические изменения биохимических показателей крови – в таблице 18.

Таблица 17 – Динамические изменения в общем анализе крови ребенка М.

Показатель	До лечения	9-е сутки лечения	Окончание лечения
RBC ($\times 10^{12}/л$)	3,96	4,0	4,92
HGB (г/л)	106	115	133
Л ($\times 10^9/л$)	15,64	10,1	7,64
Э (%)	–	–	–
П (%)	5	2	3
С (%)	73	70	72
Лимф. (%)	19	23	24
М (%)	3	6	7
СОЭ, мм/час	55	15	3

Таблица 18 – Динамические изменения в биохимическом анализе
у ребенка М.

Показатель	До лечения	9-е сутки лечения	Окончание лечения
Общий белок (г/л)	67	69	79
Альбумины (%)	39	43	48
Амилаза	65	68	70
СРБ	39	12	4
Мочевая кислота	0,3	0,4	0,3
Холестерин	3,3	3,3	3,4
Билирубин	18	18	19
АЛТ	18	30	41
АСТ	32	34	36
Щелочная фосфатаза	110	115	117
Креатинин	24	67	95
Мочевина	2,1	4,3	5,5

Мазок со слизистых оболочек носа и ротоглотки на вирусы – отрицательный. Пациенту было проведено лечение: диета – ОВД с обильным питье; режим – полупостельный; цефтриаксон с последующим переходом на цефепим и клиндамицин (в/в); глюкозаминилмурамилдипептид по 1 мг × 2 раза; инфузионная терапия; амброксол; ингаляции с беродуалом; отипакс с борным спиртом (в уши); парацетамол. 05.05.2018 и 08.05.2018 выполнена пункция плевральной полости в VII межреберье слева, получено 200 и 50 мл соломенно-желтого экссудата. 17.05.2018 под эндотрахеальным наркозом выполнена бронхоскопия – острая гнойно-деструктивная пневмония слева.

На 5-е сутки после начала терапии отмечалась клиническая положительная динамика, включая появление продуктивного кашля с нормализацией температурной реакции и уменьшением интоксикационного синдрома. Клинические данные с показателями ОАК и биохимическими данными нормализовались к 18-м суткам. Пациент выписан под наблюдение участкового педиатра с рекомендациями.

Таким образом, применение в комплексном лечении иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида позволяет снизить

длительность болевого синдрома, длительность антибиотикотерапии и сроков пребывания в стационаре, что способствует не только повышению эффективности лечения, но и ускоренной реабилитации детей, особенно среди ЧБД.

Применение представленного лечебно-диагностического алгоритма позволяет не только минимизировать прогрессирование воспалительного процесса, но и обеспечивает ускоренное восстановление и реабилитацию детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пневмония является одним из наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний детского возраста [54]. Доля острой гнойно-деструктивной пневмонии в структуре пневмоний у детей составляет 10–15% [2, 51, 61, 74, 102, 179]. Наиболее тяжелое течение и высокую летальность имеют легочно-плевральные формы (2–13%) [94]. Многоликость клинических проявлений, тяжесть течения, сложность диагностики и разнонаправленность подходов к общему и местному лечению определяют актуальность проблемы острых и осложненных пневмоний у детей для педиатрии и детской хирургии [20, 60, 119].

На современном этапе механизмы, влияющие на развитие легочно-плевральных осложнений у детей с внебольничной пневмонией, остаются не до конца изученными ввиду отсутствия общих взглядов на патогенез и подходы к лечебно-диагностическому процессу [171].

Из числа биологических маркеров бактериальной инфекции и системного воспаления весьма перспективными для комплексной оценки являются С-реактивный белок и бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток [53, 82, 179].

Профиль антимикробной резистентности к антибактериальным препаратам имеет территориальные отличия, поэтому бактериологический мониторинг состава и чувствительности возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний в регионе является необходимым [39].

Оптимизация подходов к диагностике и лечению острых пневмоний и легочно-плевральных осложнений у детей является крайне актуальной темой на пересечении специальностей педиатрии и детской хирургии.

Основой настоящей работы явился анализ 165 детей в возрасте от 2 до 18 лет с пневмонией, включая 51 (30,9%) ребенка с манифестацией в острую гнойно-деструктивную пневмонию.

Пациентам выполнялось общепринятое стандартное обследование, включающее лабораторные методы: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, группа крови и резус-фактор.

Динамический мониторинг СРБ у детей с внебольничной пневмонией осуществляли у постели больного при поступлении, на 3-и и 14-е сутки стационарного лечения с помощью переносного иммунохроматографического экспресс-анализатора Easy-Reader с ПЗУ-15 (VedaLab, Франция).

Мониторинг ВРІ в сыворотке крови у детей с осложненной и неосложненной пневмонией осуществляли с помощью ИФА на 1-е, 3-и и 14-е сутки от момента госпитализации на автоматическом анализаторе с использованием стандартного набора реактивов. Для исследования использовали реактивы фирмы «BCM Diagnostics» (Elston Way. Woodland, США).

При поступлении всем пациентам осуществляли ПЦР на респираторные вирусы, а также ИФА в плазме крови на наличие антител классов IgG, IgM, индекса avidности к хламидиям, микоплазмам, токсоплазмам, ВЭБ, ЦМВ и ВПГ I и II типов.

В процессе лечения всем детям проводили микробиологическое исследование, включающее исследование материала из одного или нескольких локусов (мокрота, кровь, плевральный выпот) на микрофлору и чувствительность к АБП.

Всем детям проводили обзорную рентгенографию, которая до настоящего времени является доминирующим методом диагностики неосложненной и осложненной пневмонии в детском возрасте. Обзорная рентгенография позволяет провести динамическую диагностику гнойно-воспалительного процесса на месте, но не годится для раннего определения угрозы возникновения ОГДП.

Детям групп № 2 и № 3 выполняли КТ и СКТ. При этом оценивались размеры средостения с легкими и сердцем, размеры и характер содержимого плевральной полости, а также состояние легочной паренхимы и экстраплевральных тканей.

Пациентам выполняли УЗИ плевральной полости и легочной паренхимы, в ряде случаев с доплерографией сосудов и определением толщины плевральных листков и имеющихся фибриновых наложений. В повседневной практике нами использовались сонографические аппараты экспертного класса – Sono Ace PICO и GE Proseries LOGIQ 500 с датчиком 7,5 МГц.

Пациенты получали комплексную этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию основного заболевания и сопутствующей патологии.

Всем пациентам после госпитализации при первоначальном выборе эмпирической АБТ до подтверждения выявленного микроорганизма применяли цефотаксим или цефтриаксон. При развитии осложненных форм пациентам была проведена коррекция АБТ на цефепим и линкозамиды. При подозрении или наличии MRSA дополнительно назначали ванкомицин. При выявлении IgM или низком ИА к атипичным возбудителям АБТ дополняли приемом макролидов: азитромицином или кларитромицином. После получения результатов бактериологических посевов АБТ при необходимости изменялась на этиотропные препараты с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

В группе № 2 применяли иммуномодулятор глюкозаминилмурамилдипептид в дозе 0,001 г (1 таблетка) сублингвально 2 раза в сутки. Длительность приема составила 10 суток.

В группе № 3, состоявшей из 51 ребенка с ОГДП, проводилась видеоторакоскопическая санация плевральной полости под инкубационным наркозом.

Обработку статистических данных проводили с определением $M \pm m$, величину статистической значимости определяли как $p < 0,05$. Нормальность распределения вариационных рядов проверяли с помощью критериев Колмогорова и Шапиро – Вилкса. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Сравнение качественных признаков выполняли с помощью критерия Пирсона χ^2 . Диагностическую ценность признаков определяли с помощью показателей чувствительности и специфичности, для высокоспецифичных и высокочувствительных показателей рассчитывали положительную и отрицательную прогностическую ценность и точность.

Проведенный диагностический блок исследований выявил ряд причинно значимых особенностей у детей с внебольничными пневмониями, свидетельствующих о транзиторном иммунодефиците.

Несколько чаще внебольничной пневмонией болели мальчики (55,7%), дети в возрастной группе 3-5 лет (38,8%), с сопутствующей хронической инфекционно-воспалительной (55,2%) или аллергической патологией (20,6%), маркерами текущих оппортунистических инфекций (40,6%), входящих в группу часто или длительно болеющих детей (21,2%). Спектр персистирующих оппортунистических инфекций был представлен преимущественно вирусами простого герпеса, цитомегалии, Эпштейна-Барр.

Пневмония у детей Ставропольского края имела связь с ОРВИ (95,2%), нередко сочеталась с инфекцией ЛОР-органов (37,0%), несколько чаще имела правостороннюю локализацию (58,8%). В четверти случаев отмечалось сочетание бактериальной пневмонии с респираторным микоплазмозом (20,6%) или респираторным хламидиозом (8,5%).

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований. Рядом авторов рассматривается вирусная теория развития пневмонии [59, 78]. В детском возрасте, особенно у детей младшего

возраста, распространены коинфекции, уровень которых колеблется от 23% до 35% [49, 99, 175].

Сравнение с источниками литературы показало, что у детей старше 5 лет значимость атипичных бактерий, особенно *Mycoplasma pneumonia* составляет 18-60% [21, 49, 58, 100, 114].

Частота развития ОГДП по данным нашего исследования составила 30,1%. Наиболее частыми легочно-плевральными осложнениями среди детей с ОГДП был пиопневмоторакс – 37 (72,5%). Реже встречался пиоторакс – 14 (27,5%).

Согласно данным литературы, на долю острых бактериально-деструктивных пневмоний у детей приходится 10–15% от общего числа пневмоний [2, 51, 74, 94]. Более высокие цифры в нашем исследовании (30,1%), вероятно, связаны с тем, что в краевую клиническую больницу госпитализировались преимущественно тяжелые формы пневмонии.

Исследование показало, что прогрессирование пневмонии у детей, вплоть до развития осложнений в виде ОГДП, обусловлено действием большого количества факторов.

Определенное число больных группы № 3 имело неблагоприятные факторы: неблагоприятный антенатальный анамнез (13,7%), искусственное вскармливание (70,6%), раннее необоснованное применение АБТ (21,6%), курсовой прием НПВС (43,1%), самолечение (29,4%). Развитию осложненных форм способствовала также несвоевременная диагностика внебольничной пневмонии на поликлиническом этапе (33,3%) и позднее поступление в стационар (84,3%).

Полученные данные о неблагоприятном анамнезе согласуются с результатами других исследований [59, 81, 97, 150, 151, 174, 176]. По данным некоторых авторов, большинство пациентов с ОГДП были ранее здоровыми детьми [116].

Пусковым фактором в развитии пневмонии явилась ОРВИ (95,2%), протекавшая в виде ринита (85,5%), фарингита (69,7%), катарального отита (20,6%). В этиологической структуре ОРВИ лидирующим был респираторно-синцитиальный вирус (36,4%) реже встречались риновирус (18,2%), вирусы парагриппа (14,5%), вирусы гриппа (12,8%), метапневмовирус (10,9%), бокавирус (3,7%), аденовирус (3,7%).

Клиническими признаками неблагоприятного сценария с развитием ОГДП явились выраженность и длительность интоксикационного синдрома (гипертермия, потеря аппетита, снижение активности, рвота), резкое ухудшение состояния на 4-6-е сутки от начала заболевания в виде затрудненного дыхания (84,3%), болей в грудной клетке (94,1%), а также физикальных изменений в виде укорочения перкуторного звука (92,2%), ослабления дыхания (84,3%), влажных хрипов (90,2%).

Для оценки прогнозирования риска осложненного течения пневмонии нами была разработана математическая модель прогностической ценности клинических симптомов, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью. Представленный способ прогнозирования осложненного течения позволяет провести высокодостоверную диагностику лишь на основании анализа клинических симптомов в отсутствии дополнительных методов исследования.

С учетом математической модели оценки клинических симптомов и анамнестических признаков заболевания разработан информативный способ прогнозирования риска осложненного течения пневмонии у детей, что может способствовать адекватной диагностике в отсутствии дополнительных методов исследования. Компьютерная программа рисков развития ОГДП может быть использована на всех этапах оказания медицинской помощи детям с внебольничной пневмонией, как в поликлинике, так и при поступлении в стационар.

Адекватная АБТ пневмонии требует качественной микробиологической диагностики. Выполнение микробиологического исследования несет в себе реализацию 2 целей: получение данных, обеспечивающих точную диагностику и адекватную этиотропную терапию заболевания, и предоставление точных эпидемиологических данных. Результаты, полученные в нашем исследовании, обеспечивают характеристику регионального спектра возбудителей внебольничной пневмонии, а также мониторинг резистентности возбудителей к АБП.

Микробиологический анализ крови, мокроты и плеврального содержимого показал, что выявить этиологическую причину пневмонии возможно в половине случаев (53,3%).

Внебольничные пневмонии у детей Ставропольского края вызывают такие бактерии как пневмококк (62,5%), золотистый стафилококк (11,4%), клебсиелла пневмонии (8,0%), энтеробактер (6,8%), эшерихия (5,7%), синегнойная палочка (2,3%).

При этом возбудителями неосложненных пневмоний являются пневмококки (82,1%) и, значительно реже, – клебсиелла пневмонии (7,7%). Вместе с тем, в структуре гнойно-деструктивных пневмоний, наряду с лидирующей ролью пневмококка (43,4%), большое значение имеют золотистый стафилококк (30,0%) и представители G^- кишечной флоры (9,8%), что указывает на увеличение доли нозокомиальной инфекции и демонстрирует нерациональность применения АБТ на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

Культуральный посев плеврального выпота у детей с пневмонией позволяет получить положительный результат в половине случаев (58,8%) при поступлении и в 5,9% случаев – при повторных исследованиях, что, объясняется эффективностью проводимых лечебных мероприятий.

Сравнение с данными литературы показало, что лидирующим возбудителем в стране и мире является пневмококк [49, 83, 175]. Второй

по частоте этиологический фактор – золотистый стафилококк [22, 76]. В спектре других респираторных бактериальных и грибковых агентов пневмоний показаны *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus anginosus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Stenotrophomonas maltophilia* и некоторые виды *Aspergillus* [2, 81].

В работе показано, что проведение микробиологического исследования при внебольничной пневмонии в условиях амбулаторного звена было крайне ограниченным, поэтому выбор антибактериальных препаратов осуществлялся эмпирически, без учета чувствительности микрофлоры к используемым антибактериальным средствам. Это подчеркивает актуальность мониторинга потенциальных возбудителей в регионе.

Оценка чувствительности выявленных штаммов обнаружила региональные проблемы с резистентностью возбудителей к противомикробным средствам, в том числе резистентность пневмококка к пенициллинам (23,6%) и метициллинрезистентный золотистый стафилококк (10,0%).

Следует учитывать данные литературы, свидетельствующие о нарастании роли MRSA штаммов, преимущественно за счет экспрессии фактора вирулентности, лейкоцидин Panton-Valentine, в развитии тяжелых форм инвазивных заболеваний [12, 75, 141, 144, 178].

Поэтому, выявление резистентных штаммов бактерий у детей с ОГДП определяется необходимостью своевременного бактериологического мониторинга с целью коррекции терапии и профилактики внутрибольничного инфицирования, особенно в отношении пациентов, имеющих неблагоприятный преморбидный фон.

В работе произведена оценка прогностической значимости комбинации ВРІ с СРБ у детей с пневмонией в качестве маркеров развития легочно-плевральных осложнений.

Было установлено, что комплексное динамическое изменение концентрации ВРІ и СРБ в сыворотке крови у детей с пневмонией является чувствительным показателем в прогнозировании развития осложнений и острой гнойно-деструктивной пневмонии.

Высокий уровень антимикробного белка, повышающего проницаемость клеток, и одновременно высокий уровень С-реактивного белка в крови детей с пневмонией при поступлении в стационар, являются благоприятным прогностическим предиктором в отношении исхода заболевания. Однако исходно низкий уровень антимикробного пептида ВРІ в крови детей менее 11 нг/мл (11-22) в сочетании с высоким уровнем СРБ более 100 мг/л (100-194) является маркером неблагоприятного течения заболевания и развития легочно-плевральных осложнений.

На основании динамики и трендов изменений концентрации бактерицидного белка ВРІ и белка острой фазы воспаления СРБ можно прогнозировать развитие осложненного течения пневмонии у детей и проводить коррекцию проводимого лечения.

В соответствии с данными литературы, роль ВРІ в диагностике пневмонии и ее осложнений еще недостаточно изучена. Однако по сравнению с используемыми в настоящее время биохимическими параметрами (лактатдегидрогеназа, глюкоза и рН), отличительные характеристики ВРІ имеют лучшие показатели при идентификации парапневмонического выпота и эмпиемы [151]. Определение ВРІ при внебольничной пневмонии не всегда приводило к положительной и однозначной интерпретации результата исследования. Так, авторам не удалось обнаружить увеличения в слюне анти-ВРІ IgA [147]. Есть информация о значительном повышении уровня ВРІ у детей с ранними клиническими проявлениями сепсиса по сравнению со взрослыми пациентами с бактериемией или пневмонией [122, 165]. Доказана

противовирусная активность ВРІ в отношении некоторых вирусов, в частности, вируса гриппа А и вируса везикулярного стоматита [165].

Применение лучевых методик исследования обеспечивает не только раннюю диагностику прогрессирования воспалительного процесса у детей с пневмонией, но и является надежным критерием определения реабилитационно-восстановительного периода.

Результативность лечения детей с ОГДП с использованием видеоторакоскопического подхода показала существенные преимущества по срокам купирования ведущих клинических симптомов. Так, интоксикационный синдром купировался на 1,5 дня раньше, чем в группе сравнения ($7,1 \pm 2,3$ и $8,9 \pm 1,7$ соответственно), болевой синдром – на 3,5 дня ($4,3 \pm 0,6$ и $7,9 \pm 1,1$, $p < 0,05$), признаки ДН ($4,8 \pm 0,7$ и $9,4 \pm 2,3$, $p < 0,01$), плевральный выпот ($4,6 \pm 0,5$ и $9,2 \pm 1,2$, $p < 0,01$), резекпансия легкого ($7,6 \pm 1,5$ и $12,3 \pm 2,6$) на 4-5 дней.

Необходимость в АБТ ($16,8 \pm 1,6$ и $21,1 \pm 1,5$) и длительность пребывания в стационаре ($18,2 \pm 1,4$ и $23,1 \pm 2,0$) в группе ВТС также сократились на 4-5 дней по сравнению с группой сравнения, $p < 0,01$. Повторные вмешательства потребовались 7,9% пациентов с ВТС и 23,5% в группе консервативного лечения.

У детей, которым проводилась ВТС, отсутствовали ранняя и поздняя летальность, при этом в группе пациентов с консервативным лечением летальность составила 1,6%. Данные литературы также указывают на высокую летальность (2-13%) при развитии легочно-плевральных форм [94].

Проведенные исследования согласуются с мнением авторов [168], что ВТС пиоторакса обладает значительным преимуществом перед консервативным лечением. В последние годы в арсенал хирургов вошли малоинвазивные вмешательства – торакоскопия и миниторакотомия с

видеоассистированием, позволяющие значительно снизить риск развития дальнейших осложнений [33, 56, 92].

Однако следует отметить, что данные некоторых авторов в части оптимального хирургического лечения острой некротической пневмонии, остаются спорными. Некоторые исследователи рекомендуют формальную лобэктомию, другие предпочитают выполнять торакоскопическую декортикацию [119, 169].

Хорошие показатели проведенного исследования связаны с эффективностью лечебно-диагностического алгоритма и, возможно, с отсутствием высоковирулентных штаммов. Многие исследования, в которых сообщается о связи между инвазивным заболеванием и MRSA, происходят в США, где преобладает клон MRSA USA-300, продуцирующий PVL. В Европе циркулируют менее агрессивные штаммы MRSA [158, 159].

Таким образом, исследование эффективности лечения детей с ОГДП с использованием видеоторакоскопического подхода показало не только хорошие результаты лечения, но и выявило очевидные преимущества предлагаемого комплексного подхода над традиционными методами лечения ОГДП в детском возрасте, в том числе снижение количества осложнений и длительности стационарного лечения. Применение представленного лечебно-диагностического алгоритма позволяет не только минимизировать прогрессирование воспалительного процесса, но и обеспечивает ускоренное восстановление и реабилитацию детей.

Применение в комплексном лечении иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида не только повышало эффективность лечения, но и способствовало ускоренной реабилитации детей, особенно в группе ЧБД. Известно, что глюкозаминилмурамилдипептид обеспечивает первую линию защиты от инфекций посредством влияния на NOD2-рецепторы, осуществляющие регуляцию экспрессии TLR- и NLR-

рецепторов, цитокинов, иммуноглобулинов, активность клеток макрофагального ряда, НК-клеток, нейтрофильных гранулоцитов [47].

Разработанная лечебная тактика ведения детей с пневмонией, включающая в комплекс терапии глюкозаминилмурамилдипептид, позволила уменьшить продолжительность болевого синдрома в сравнении с группой стандартного лечения на 2 дня ($4,8 \pm 0,8$ и $6,9 \pm 1,1$, $p < 0,05$), снизить продолжительность антибиотикотерапии на 3 дня ($15,3 \pm 1,6$ и $18,2 \pm 2,1$, $p < 0,05$) и сократить сроки пребывания в стационаре на 2 дня ($17,5 \pm 1,3$ и $20,1 \pm 1,8$, $p < 0,05$) пациентов с прогрессирующей пневмонией.

В целом, использование в клинических условиях лечебно-диагностического алгоритма у детей с внебольничной пневмонией позволило исключить необоснованную полипрагмазию, уменьшить продолжительность применения АБП, уменьшить тяжесть ОГДП в стационарных условиях, снизить количество случаев затяжного течения внебольничной пневмонии, сократить продолжительность пребывания пациентов в стационаре, разгрузить стационарную сеть.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что внебольничная пневмония у детей Ставропольского края чаще развивается у мальчиков (55,7%), в возрасте 3–5 лет (38,8%) с сопутствующей ЛОР-патологией (37%), иммунодефицитными нарушениями (55,2%), чаще имеет правостороннюю локализацию (58,8%), ОРВИ в дебюте заболевания (95,2%), связь с респираторным микоплазмозом (20,6%) или респираторным хламидиозом (8,5%).
2. Риск развития острой гнойно-деструктивной пневмонии повышается в связи с искусственным вскармливанием (70,6%), предшествующей необоснованной антибиотикотерапией (21,6%), курсовым приемом НПВС (43,1%), несвоевременной диагностикой пневмонии (33,3%), поздней госпитализацией (84,3%) и самолечением (29,4%).
3. Особенности клинического течения острой гнойно-деструктивной пневмонии являются нарастание интоксикации с 4-6-х суток заболевания (90,2%), затрудненное дыхание (84,3%), боли в груди (94,1%), физикальные легочные нарушения (92,2%), что с учетом факторов риска явилось основой разработки модели оценки риска развития осложнений пневмонии.
4. Этиологическими агентами неосложненных пневмоний у детей в регионе являются пневмококк (82,1%) и клебсиелла пневмонии (7,7%), в то время как при гнойно-деструктивных пневмониях – пневмококк (43,4%), золотистый стафилококк (30%) и грамотрицательная кишечная флора (9,8%).
5. Установлено, что высокое содержание антимикробного белка ВРІ и С-реактивного белка при поступлении детей с пневмонией являются благоприятным прогностическим признаком в отношении исхода. Изначально низкий уровень антимикробного белка ВРІ (менее 11

нг/мл) и высокие показатели С-реактивного белка (более 100 мг/л) в крови ребенка являются маркером неблагоприятного течения заболевания и развития легочно-плевральных осложнений.

6. Применение разработанного алгоритма оптимального лечебно-диагностического объема с использованием видеоторакоскопической санации у детей с осложненными формами пневмонии позволяет избежать летальных исходов, сократить частоту повторных вмешательств (7,9%), длительность антибиотикотерапии ($16,8 \pm 1,6$ суток) и длительность пребывания детей в стационаре ($18,2 \pm 1,4$ суток).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики осложненного течения пневмонии у детей с затяжной (свыше 4–6-ти суток) лихорадкой, наряду с ультразвуковым исследованием, мультипланарной рентгенографией грудной клетки, компьютерной томографией, необходимо выполнять динамическое исследование комбинации антимикробного белка, повышающего проницаемость клеток, и С-реактивного белка.
2. Использовать математическую модель оценки риска развития осложнений пневмонии, преобразованную в компьютерную программу, для автоматизированного расчета рисков развития острой гнойно-деструктивной пневмонии.
3. Выраженное снижение уровня антимикробного белка, повышающего проницаемость клеток, у детей с пневмонией является ранним маркером развития осложнений и служит сигналом для изменения программы лечения.
4. Наличие легочно-плевральных осложнений в серозно-гнойной и гнойно-фибринозной стадиях является показанием для видеоторакоскопической санации плевральной полости у детей с острой гнойно-деструктивной пневмонией.
5. Для оптимизации лечебных мероприятий при пневмониях у детей необходимо использовать лечебно-диагностический алгоритм, включающий клинико-anamnestические, лабораторные и лучевые методы обследования, комбинированную терапию с учетом регионального пейзажа микрофлоры.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенная диссертационная работа представляет собой законченное исследование. Вместе с тем имеются перспективы для дальнейшей разработки темы по формированию и применению комплекса мероприятий детям с пневмонией на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, а также перспективы создания алгоритма лечебно-диагностических мероприятий, направленных на уменьшение и профилактику осложнений у детей с другими гнойно-воспалительными и хирургическими заболеваниями.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП – антибактериальный препарат
АБТ – антибактериальная терапия
ВП – внебольничная пневмония
ВПГ-1,2 – вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов
ВТС – видеоторакоскопическая санация
ВУИ – внутриутробные инфекции
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
ГВЗ – гнойно-воспалительные заболевания
ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид
ДИ – доверительный интервал
ДН – дыхательная недостаточность
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИФА – иммуноферментный анализ
КЛ – консервативное лечение
КТ – компьютерная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НП – некротическая пневмония
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОГДП – острая гнойно-деструктивная пневмония
ОГП – органы грудной полости
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ – острое респираторное заболевание
ПКТ – прокальцитонин
ПРЗ – пороговое референтное значение
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СКТ – спиральная компьютерная томография
СРБ – С-реактивный белок
УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЧБД – часто болеющие дети

BPI – бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток

IL – интерлейкин

MRSA – метициллинрезистентный золотистый стафилококк

PCV13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина

PVL – лейкоцидин Panton-Valentine

RSV – респираторно-синцитиальный вирус

Se – чувствительность

Sp – специфичность

TNF- α – фактор некроза опухоли- α

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барова, Н.К. Оптимизация хирургического лечения легочно-плевральных форм острой деструктивной пневмонии у детей : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.19 / Барова Натуся Каплановна. – Ростов-на-Дону, 2017. – 150 с.
2. Белобородова, Н.В. Анализ причин деструктивных пневмоний у детей и возможности оптимизации антимикробной терапии / Н.В. Белобородова, В.А. Тараканов, Н.К. Барова // Педиатрия. – 2015. – Т. 95, № 2. – С. 70.
3. Видеоторакоскопия – эффективный метод лечения пиофибриноторакса при бактериальной деструкции легких у детей / В.Н. Стальмахович, И.Н. Кайгородова, А.А. Дюков [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 5 (1). – С. 57–60.
4. Влияние полиморфизма генов интерлейкина-10 (1082G/A; rs1800896) и фактора некроза опухоли- α (308G/A; rs1800629) на риски развития неблагоприятных клинических форм внебольничной пневмонии у мужчин молодого возраста / И.Н. Гайворонский, Ю.Ш. Халимов, С.Н. Колубаева [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 4 (64). – С. 96.
5. Влияние фоновых заболеваний в развитие пневмонии у детей раннего возраста / Н.Б. Закарин, А.С. Закарина, Ж.М. Бекжанова [и др.] // International student research bulletin. – 2018. – № 4. – С. 42.
6. Внебольничная пневмония у детей / А.А. Ткачева, А.С. Полякова, М.Д. Бакрадзе [и др.] // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 68–75.
7. Внебольничная пневмония у детей. Клиническое руководство / Н.А. Геппе, А.А. Лебеденко, Р.М. Файзуллина [и др.]. – М. : МедКом-Про, 2020. – 80 с.

8. Врожденные инфекции и пороки развития у детей / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, Е.С. Кузьмина, Е.Н. Ракитина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – № 14 (3). – С. 508–512.
9. Гидрохирургическая санация плевральной полости у ребенка с эмпиемой плевры на фоне тяжелого органического поражения головного мозга / С.М. Батаев, Р.С. Молотов, Р.О. Игнатьев [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. VIII, № 4. – С. 79–86.
10. Гурьянова, С.В. Глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики) / С.В. Гурьянова, Р.М. Хаитов // Иммунология. – Т. 41. – № 2. – 2020. – С. 175-183.
11. Деструктивные пневмонии у детей / В.А. Вечеркин, Д.А. Тома, В.А. Птицын, П.В. Коряшкин // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – № 9 (3). – С. 108–115.
12. Детская хирургия. Краткая версия национального руководства / под ред. А.Ю. Разумовского; отв. ред. А.Ф. Дронов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 784 с.
13. Диагностика и лечение врожденных диафрагмальных грыж у детей: мультицентровое исследование / М.П. Разин, С.В. Минаев, М.А. Аксельров [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – № 14 (2). – С. 302–308.
14. Дунаев, А.П. Современная лучевая диагностика деструктивных пневмоний и абсцесса легкого : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / Дунаев Алексей Петрович. – М., 2014. – 24 с.
15. Индикаторная роль показателей мембранолиза в прогнозе течения неосложнённой внебольничной пневмонии у детей школьного возраста / О.И. Пикуза, З.Я. Сулейманова, Е.А. Самороднова, А.М. Закирова // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 607.

16. Инфекция и иммунитет у больных из групп риска / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Земскова [и др.] // Журнал микробиология. – 2018. – № 2. – С. 109–119.
17. Клинико-лабораторные особенности внебольничной пневмонии у детей 3–15 лет / О.В. Шинкарик, Е.В. Троицкая, Л.Р. Рамазанова [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии. – 2015. – С. 142–145.
18. Клинико-микробиологические параллели гнойно-септических заболеваний у детей / М.П. Разин, М.А. Аксельров, С.В. Минаев, Д.А. Дьяконов // Медицинский альманах. – 2019. – № 5-6. – С. 62–65.
19. Клиническая неэффективность терапии макролидами внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей на догоспитальном этапе / Т.А. Хохлова, М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 3. – С. 164–168.
20. Клинические рекомендации – Пневмония (внебольничная) – 202202023-2024 (18.01.2022) – Утверждена Минздравом РФ. – Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1062_kr21J13J16J18MZ.pdf
21. Кокорева, С.П. Прогнозирование развития пневмонии у детей при вспышке респираторного микоплазмоза / С.П. Кокорева, О.А. Разуваев // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 6. – С. 922.
22. Лечение легочно-плевральных форм бактериальных деструкций легких у детей на современном этапе / Н.К. Барова, В.А. Тараканов, О.Ю. Михалев [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 4 (4). – С. 62–66.
23. Макарова, М.А. Особенности интенсивной терапии деструктивных пневмоний у детей / М.А. Макарова // Scientific Journal «ScienceRice». – 2015. – № 7/4 (12). – С. 8.
24. Махкамова, О.Д. Комплексная лучевая диагностика осложнений пневмонии / О.Д. Махкамова, Г.А. Юсупалиева, А.А. Давиджоджаева // Молодой ученый. – 2016. – № 15. – С. 543.

25. Мембранный потенциал митохондрий лимфоцитов и генерация свободных радикалов в периферической крови при внебольничной пневмонии у детей / Л.А. Ли, О.А. Лебедько, М.В. Ефименко, В.К. Козлова // Евразийский союз ученых (ЕСУ). – 2014. – № 6. – С. 35–36.
26. Микробиологический спектр возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний у детей многопрофильного стационара / С.В. Минаев, Н.В. Филиппева, В.В. Лескин, Е.В. Щетинин, М.В. Голубева, Е.Н. Ракитина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 112–114.
27. Минаев, С.В. Комплексное лечение острого гематогенного остеомиелита у детей / С.В. Минаев, Р.А. Моторина, В.В. Лескин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – № 8. – С. 41–44.
28. Минаев, С.В. Современный подход в лечении острой гнойно-деструктивной пневмонии у детей / С.В. Минаев, Л.А. Чинтаева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 73–74.
29. Неотложная хирургия детского возраста / М.П. Разин, С.В. Минаев, В.А. Скобелев, Н.С. Стрелков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 321 с.
30. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций / М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, А.С. Полякова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 425–430.
31. Новые возможности в определении диагностики внебольничной пневмонии у детей / С.Б. Яцышина, Т.В. Спичак, С.С. Ким [и др.] // Молекулярная диагностика. – 2017. – Т. 1. – С. 259.
32. О проблемах диагностики и лечения пневмоний у детей / М.Д. Бакрадзе, Д.Д. Гадлия, О.А. Рогова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 354–359.

33. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская хирургия»: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. № 562н [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9111>.
34. Олейник, Н.А. Катамнез детей, перенесших пневмонию / Н.А. Олейник, Ф.П. Романюк // Педиатр. – 2016. – Т. 7, выпуск 3. – С. 128–129.
35. Основные вопросы хирургии детского возраста / В.А. Бычков, П.И. Манжос, М. Бачу [и др.]. – М. : РУДН, 2010. – 230 с.
36. Острые гнойные деструктивные пневмонии у детей [Электронный ресурс]. – Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2018. – Режим доступа: <http://www.radh.ru/docs/.doc>.
37. Охунов, А.О. Клинико-морфологическая характеристика нового способа моделирования острого гнойно-деструктивного заболевания легких / А.О. Охунов, Ш.А. Хамдамов // Вестник науки и образования. – 2018. – № 9 (45). – С. 89–93.
38. Охунов, О.А. Гнойно-деструктивные заболевания легких, патогенез и современные принципы их лечения / О.А. Охунов, Ш.А. Хамдамов, Д.А. Охунова // Проблемы современной науки и образования. – 2018. – № 9 (129). – С. 35–43.
39. Оценка антибиотикорезистентности *Klebsiella* spp. и *Acinetobacter* spp. в стационарах г. Ставрополя / В.А. Батурин, Е.В. Щетинин, И.Ф. Демиденко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 184–185.
40. Первый опыт применения гидрохирургических технологий в лечении детей с легочно-плевральными осложнениями деструктивной пневмонии / С.М. Батаев, Н.Т. Зурбаев, Р.С. Молотов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Сперанского. – 2019. – № 7. – С. 15–23.

41. Пневмония у детей: диагностика и лечение / Н.В. Малюжинская, О.В. Полякова, И.В. Петрова, К.В. Кожевникова // Лекарственный вестник. – 2015. – Т. 9, № 1 (75). – С. 18–20.
42. Полиморфизм генов и внебольничная пневмония у детей / Ф.Ф. Ризванова, О.И. Пикуза, Е.В. Генералова [и др.] // Педиатрия. – 2018. – Т. 16, № 8. – С. 71.
43. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ.; под ред. В.П. Леонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 232 с.
44. Притуло, Л.Ф. Частные вопросы острой гнойной деструктивной пневмонии у детей / Л.Ф. Притуло // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – № 4 (13). – С. 138–143.
45. Румянцева, Г.Н. Выбор способа лечения острой гнойной деструктивной пневмонии у детей по данным ультразвукового исследования / Г.Н. Румянцева, А.А. Юсуфов, А.Ю. Горшков // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – С. 63.
46. Семакин, А.С. Иммунозаместительная терапия в лечении детей с гнойно-септическими заболеваниями / А.С. Семакин // Биология в тиббиёт муаммолари. – 2019. – № 1-1 (108). – С. 49.
47. Совершенствование методик профилактических мероприятий для снижения частоты респираторных заболеваний у детей школьного возраста / Р.В. Майоров, И.В. Озерова, Е.В. Нежданова [и др.] / Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – № 1. – С. 36-42. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16579.
48. Современные методы диагностики и лечения деструктивной пневмонии у детей / Д.В. Хаспекоев, Е.Б. Ольхова, О.Г. Топилин [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 7–12.
49. Современные особенности внебольничных пневмоний у детей, в том числе по результатам собственных исследований / В.В. Шамраева,

А.П. Серга, С.Н. Яцышина [и др.] // Амурский медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 19.

50. Современные подходы в выборе антибактериальной терапии при лечении острого гематогенного остеомиелита у детей / С.В. Минаев, Н.В. Филиппева, В.В. Лескин [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 1 (71). – С. 15–18.

51. Современные технологии в диагностике и лечении острой бактериально-деструктивной пневмонии у детей / В.А. Тараканов, Н.К. Барова, Т.П. Шумливая [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 55–56.

52. Современные технологии в лечении ребенка с эмпиемой плевры после тяжелой кататравмы / С.М. Батаев, Г.А. Чоговадзе, Р.С. Молотов [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. VIII, № 2. – С. 75–83.

53. С-реактивный белок – главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях (обзор литературы) / С.В. Минаев, А.В. Исаева, А.Н. Обедин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 2. – С. 95–99.

54. 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.

55. Титова, О.Н. Биомаркеры прогноза тяжести течения и исхода внебольничной пневмонии / О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева // Медицинский альянс. – 2018. – № 2. – С. 55–60.

56. Торакоскопическая санация плевральной полости при гнойно-воспалительных заболеваниях легких у детей / А.А. Слепцов, В.А. Саввина, Т.Э. Эрдынеев [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 5 (1). – С. 74–77.

57. Тяжелые внебольничные пневмонии у детей / Г.А. Самсыгина, Т.А. Дудина, А.Г. Талалаев [и др.] // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 87–93.
58. Ульянова, О.А. Эпидемиологические особенности пневмоний у детей в разные возрастные периоды / О.А. Ульянова, Д.М. Алиева, О.В. Лагно // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 321.
59. Факторы риска и прогноз развития пневмонии у новорожденных / В.В. Викторов, А.И. Фатыхова, Р.З. Багданова, С.С. Куватов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 3. – С. 62.
60. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при внебольничной пневмонии у детей [Электронный ресурс] / А.А. Баранов, С.Ф. Багненко, Л.С. Намазова-Баранова [и др.]. – 2015. – Режим доступа: <http://www.pediatr-russia.ru/>
61. Ферзаули, Ш.А. Острые гнойные деструктивные пневмонии у детей и методы их лечения / Ш.А. Ферзаули, М.В. Атабаева, С.А. Ферзаули // Наука и молодежь : материалы Всероссийской научно-практической конференции студентов, молодых ученых и аспирантов. – Грозный, 2017. – С. 45–47.
62. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации / А.Г. Чучалин. – М., 2015. – 64 с.
63. Эндогенные антимикробные пептиды и белки [Электронный ресурс] – Некоммерческое партнёрство (ассоциация) специалистов лабораторной диагностики Иркутской области. – 2015. – Режим доступа: http://asld.baikal.ru/index.php?id=52&Itemid=53&option=com_content&task=view.
64. Язданов, А.Я. Некоторые аспекты диагностики внебольничной пневмонии у детей. Показания к госпитализации / А.Я. Язданов, Ш.М. Ибатова, А.Х. Эргашев // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2018. – № 2. – С. 74.

65. Additive impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumonia and empyema hospital admissions in England / S. Saxena, C. Atchison, E. Cecil [et al.] // *J Infect.* – 2015. – № 71. – P. 428–436.
66. Andronikou, S. Computed tomography in children with community-acquired pneumonia / S. Andronikou, P. Coussard, E. Sorantin // *Pediatric Radiol.* – 2017. – № 47. – P. 1431–1440.
67. Application of metabolomics in viral pneumonia treatment with traditional Chinese Medicine / L. Lin, H. Yan, J. Chen [et al.] // *Chinese Medicine.* – 2019. – № 14 (8). – P. 1–11.
68. Assessment of levels of D-dimer and interferon- in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and its clinical implication / X.Q. Jin, Y. Zhu, Y.C. Zhang [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine.* – 2018. – № 16 (6). – P. 5025–5030.
69. Associations of Salivary BPIFA1 Protein in Chronic Periodontitis Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / Y. Guo, L.-Na Guo, J.-F. Zhu [et al.] // *International journal of endocrinology.* – 2017. – P. 1–14.
70. Autoantibodies against bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in children with acute pneumonia / P. Steiner, M. Oth, C. Casaulta, C. Aebi // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2009. – № 57 (2). – P. 125–128.
71. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Is an Enhancer of Bacterial Lipoprotein Recognition / S. Bülow, L. Zeller, M. Werner [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – № 9. – 2768.
72. Balakrishnan, A. Epithelial Cell Damage Activates Bactericidal/Permeability Increasing-Protein (BPI) Expression in Intestinal Epithelium / A. Balakrishnan, D. Chakravorty // *Frontiers in microbiology.* – 2017. – V. 8. – P. 1567.
73. Balakrishnan, A. Of Men Not Mice: Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Expressed in Human Macrophages Acts as a Phagocytic Receptor and Modulates Entry and Replication of Gram-Negative Bacteria / A. Balakrishnan,

- M. Schnare, D. Chakravortty // *Frontiers in immunology*. – 2016. – № 7. – P. 455.
74. Bilateral reexpansion pulmonary edema associated with pleural empyema: a case report / M.S. Paksu, S. Paksu, M. Akgun [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2011. – № 170. – P. 1205–1207.
75. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection / S.M. Menzies, N.M. Rahman, J.M. Wrightson [et al.]. – *Thorax*. – 2011. – № 66. – P. 658–662.
76. Bowen, S.-J. British Thoracic Society Paediatric Pneumonia Audit: A review of 3 years of data / S.-J. Bowen, A. Thomson // *Thorax*. – 2013. – № 68 (7). – P. 682–683.
77. BPI Fold-Containing Family A Member 2 Parotid Secretory Protein Is an Early Biomarker of AKI / S. Kota, E. Pernicone, D. Leaf [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. – 2017. – V. 28, I. 12. – P. 3473–3478.
78. BPI-9016M, a c-Met inhibitor, suppresses tumor cell growth, migration and invasion of lung adenocarcinoma via miR203-DKK1 / P. Zhang, S. Li, C. Lv [et al.] // *Theranostics*. – 2018. – V. 8, I. 21. – P. 5890–5902.
79. BPIFB1 (LPLUNC1) inhibits migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma by interacting with VTN and VIM / F. Wei, Y. Wu, L. Tang [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2018. – № 118. – P. 223–247.
80. BPI-fold (BPIF) containing/plunc protein expression in human fetal major and minor salivary glands / D.B.M. Alves, L. Bingle, C.D. Bingle [et al.] // *Braz. Oral Res.* – 2017. – P. 1–9.
81. Breastfeeding for reducing the risk of pneumonia morbidity and mortality in children under two: a systematic literature review and meta-analysis / L.M. Lamberti, I. Zakarija-Grković, C.L. Fischer Walker [et al.] // *BMC Public Health*. – 2013. – 13 (3). – S. 18.

82. Britt, W.J. Controversies in the natural history of congenital human cytomegalovirus infection: the paradox of infection and disease in offspring of women with immunity prior to pregnancy / W.J. Britt // *Medical Microbiology and Immunology*. – 2015. – № 204 (3). – P. 263–271.
83. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010–2017: a nationwide surveillance study / J.G. Liese, C. Schoen, M. van der Linden [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2019. – V. 25, I. 7. – P. 857–864.
84. Characterization of highly conserved G-quadruplex motifs as potential drug targets in *Streptococcus pneumonia* / S.K. Mishra, N. Jain, U. Shankar [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – № 9 (1791). – P. 1–13.
85. Clinical manifestations and molecular epidemiology of necrotizing pneumonia and empyema caused by *Streptococcus pneumoniae* in children in Taiwan / Y.C. Hsieh, P.R. Hsueh, Yi.L. Chun [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – № 38. – P. 830–835.
86. Clinical risk factors for revisits for children with community-acquired pneumonia / L. Ambroggio, H. Herman, E. Fain [et al.] // *Hospital pediatrics*. – 2018. – № 8 (11). – P. 718–723.
87. Clinical study of serum interleukin-6 in children with community-acquired pneumonia / A.A. Khattab, M.S. El-Mekkawy, A.M. Shehata, N.A. Whdan // *Egyptian Pediatric Association Gazette*. – 2016. – № 66. – P. 43–48.
88. Complement depletion and Coombs positivity in pneumococcal hemolytic uremic syndrome (pnHUS). Case series and plea to revisit an old pathogenetic concept / M. Bitzan, O. Alkandari, B. Whittemore, X.-L. Yin // *International journal of medical microbiology*. – 2018. – V. 308, I. 8. – P. 1096–1104.
89. Darge, K. Ultrasonography of the lungs and pleurae for the diagnosis of pneumonia in children: prime time for routine use / K. Darge, A. Chen // *JAMA Pediatr*. – 2013. – № 167. – P. 187–188.

90. De Benedictis, F.M. Management of necrotizing pneumonia in children: Time for a patient-oriented approach / F.M. de Benedictis, I. Carloni // *I. Pediatr. Pulmonol.* – 2019. – № 54 (9). – P. 1351–1353.
91. Deaths registered in England and Wales (Series DR) [Электронный ресурс]. – Office for National Statistics. Mortality Statistics. – 2015. – Режим доступа: <https://www.ons.gov.uk/>
92. Diagnosis and treatment of the congenital diaphragmatic hernia in children: a multicenter research / M.P. Razin, S.V. Minaev, M.A. Axelrov [et al.] // *Medical News of North Caucasus.* – 2019. – № 14 (2). – P. 302–308.
93. Differences in inflammatory marker patterns for adult community-acquired pneumonia patients induced by different pathogens / M. Liu, H. Li, C.X. Xue [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2018. – № 12 (3). – P. 974–985.
94. Differences upon admission and in hospital course of children hospitalized with community-acquired pneumonia with or without radiologically-confirmed pneumonia: a retrospective cohort study [Электронный ресурс] / R. Simbalista, D.C. Andrade, I.C. Borges [et al.] // *BMC Pediatrics.* – 2015. – № 15 (166). – Режим доступа: <https://www.researchgate.net/publication/283267038>.
95. Dominguez, G.C.S. Primary pulmonary abscess in pediatrics. Case reports and review the literature / G.C.S. Dominguez, L.M.O. Cuquejo, J. Coronel [et al.] // *Pediatría-Asuncion.* – 2018. – V. 45, I. 1. – P. 59–64.
96. Elastase Exocytosis by Airway Neutrophils Is Associated with Early Lung Damage in Children with Cystic Fibrosis / C. Margaroli, L.W. Garratt, H. Horati [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2019. – № 199 (7). – P. 873–881.
97. Esposito, S. Vitamin D and respiratory tract infections in Childhood / S. Esposito, M. Lelii // *BMC Infectious Diseases.* – 2015. – № 15 (487). – P. 1–10.
98. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / C. Troeger,

B. Blacker, I.A. Khalil [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2018. – № 18 (11). – P. 1191–1210.

99. Etiologic spectrum and occurrence of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia / W. Jiang, M. Wu, J. Zou [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2017. – № 787 (17). – P. 1–8.

100. Evaluation complicated and uncomplicated parapneumonic effusion in children / Z.G. Gayretli-Aydin, G. Tanir, G.I. Bayhan [et al.] // *Turkish journal of pediatrics*. – 2016. – V. 58, I. 6. – P. 623–631.

101. Evolutive leukoencephalopathy in congenital cytomegalovirus infection / G. Krakar, I. Đaković, S. Delin, V.M. Bošnjak // *J. Child. Neurol.* – 2015. – № 30 (1). – P. 93–95.

102. Giant lung cysts following necrotizing pneumonia: resolution with conservative treatment / I. Gross, O. Gordon, M. Cohen-Cymberknoh [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2019. – № 54 (6). – P. 901–906.

103. Golubeva, M.V. The role of congenital cytomegalovirus infection in disorders of immune adaptation mechanisms / M.V. Golubeva, L.Yu. Barycheva, E.Yu. Oguzova // *Medical News of North Caucasus*. – 2008. – № 3 (11). – P. 15–19.

104. Halobacterial nano vesicles displaying murine bactericidal permeability-increasing protein rescue mice from lethal endotoxic shock / A. Balakrishnan, P. DasSarma, O. Bhattacharjee [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – № 6 (1). – P. 1–11.

105. High *Mycoplasma pneumoniae* loads and persistent long-term *Mycoplasma pneumoniae* DNA in lower airway associated with severity of pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia / J. Liu, F. Zhao, J. Lu [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – № 19 (1). – P. 1045.

106. Hydropneumothorax in Children: A Rare Complication a Bacterial Pneumonia / C. Ortega, C. Gonzales, M.E. Soto-Martinez, A. Yock-Corrales // *Case reports in pediatrics*. – 2016. – № 8. – P. 1–4.

107. Identification of a 5-Methylcytosine Site that may Regulate C/EBP β Binding and Determine Tissue-Specific Expression of the BPI Gene in Piglets / L. Sun, J. Wang, X. Yin [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – № 6 (28506). – P. 1–8.
108. Identification of key candidate biomarkers for severe influenza infection by integrated bioinformatical analysis and initial clinical validation / S. Liu, Z. Huang, X. Deng [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2021. – № 25 (3). – P. 1725–1738.
109. Immunomodulatory activity of pidotimod administered with standard antibiotic therapy in children hospitalized for community-acquired pneumonia / S. Esposito, M. Garziano, V. Rainone [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2015. – № 13 (288). – P. 2–10.
110. Increased expression of BPI fold-containing family A member 1 is associated with metastasis and poor prognosis in human colorectal carcinoma / H. Wang, D. Jiang, W. Li, S. Wang // Oncology letters. – 2017. – № 4. – P. 4231–4236.
111. Influence of genetic variability at the surfactant proteins A and D in community-acquired pneumonia: a prospective, observational, genetic study / M.I. García-Laorden, F. Rodríguez de Castro, J. Solé-Violán [et al.] // Critical Care. – 2011. – № 15 (R57). – P. 1–12.
112. Integral evaluation hematological indicators community-acquired pneumonia in children different ages / O.V. Zubarenko, H.K. Kopyika, R.M. Papinko [et al.] // Zaporozhye medical journal. – 2019. – V. 21, № 1 (112). – P. 78–83.
113. Integrated proteomic and metabolomic analysis reveals that rhodomyrtone reduces the capsule in Streptococcus pneumonia / W. Mitsuwan, A. Olaya-Abril, M. Calderón-Santiago [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – № 7 (1). – P. 2715.

114. Interleukin 17A as a good predictor of the severity of pneumonia in children / M. Yang, F. Meng, K. Wang [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – № 7 (12934). – P. 1–11.
115. Intravenous and Intracavitary Use of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Evaluation and Management of Complicated Pediatric Pneumonia / A. Deganello, V. Rafailidis, M. Sellars [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2017. – № 36. – P. 1943–1954.
116. Intrapleural Dornase and Tissue Plasminogen Activator in pediatric empyema (DTPA): a study protocol for a randomized controlled trial / M.H. Livingston, S. Mahant, F. Ratjen [et al.] // Trials. – 2017. – № 293 (18). – P. 1–11.
117. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection / N.M. Rahman, N.A. Maskell, A. West [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – № 365. – P. 518–526.
118. Jauneikaite, E. Current methods for capsular typing of Streptococcus pneumonia / E. Jauneikaite, A.S. Tocheva, J.M.J. Jefferies // Microbiol. Methods. – 2015. – №. 113. – P. 41–49.
119. Lai, J.Y. Surgical Management Complicated Necrotizing Pneumonia in Children / J.Y. Lai, W. Yang, Y.-C. Ming // Pediatrics and neonatology. – 2017. – V. 58, I. 4. – P. 321–327.
120. Laishram, N. Thoracis in children: clinical study / N. Laishram, D. Ngangom // Journal of evolution of medical and dental sciences-jemds. – 2016. – V. 5, I. 1. – P. 46–49.
121. Le Roux, D.M. Community-acquired pneumonia in children – a changing spectrum of disease / D.M. Le Roux, H.J. Zar // Pediatr. Radiol. – 2017. – № 47. – P. 1392–1398.
122. Levy, O. Impaired Innate Immunity at Birth: Deficiency of Bactericidal / Permeability-Increasing Protein (BPI) in the Neutrophils of Newborns / O. Levy // Pediatric Research. – 2002. – № 51. – P. 667–669.

123. Lineage structure of *Streptococcus pneumoniae* may be driven by immune selection on the groEL heat-shock protein / J. Lourenço, E.R. Watkins, U. Obolski [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – № 7 (1). – P. 9023.
124. Lodha, R., Antibiotics for community-acquired pneumonia in children / R. Lodha, S.K. Kabra, R.M. Pandey // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (6): CD004874.
125. Loss of the homeostatic protein BPIFA1, leads to exacerbation of otitis media severity in the Junbo mouse model / A. Mulay, D.W. Hood, D. Williams [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – V. 8, I. 1. – P. 3128.
126. Lung abscess in an immunocompetent 4-year-old girl – a case report / D. Podlecka, B. Jash, M. Podsiadlowicz-Borzecka [et al.] // *Pediatrica i medycyna rodzinna-paediatrics and family medicine*. – 2017. – V. 13, I. 4. – P. 567–571.
127. Lung Resection in Children with Necrotizing Pneumonia: Outcome and Follow-up. Eur / B. Frybova, V. Koucky, P. Pohunek [et al.] // *J. Pediatr. Surg*. – 2021. – № 31. – P. 129–134.
128. Lung ultrasound characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children / V.A. Caiulo, L. Gargani, S. Caiulo [et al.] // *Pediatr. Pulmonol*. – 2013. – № 48. – P. 280–287.
129. Lung ultrasound for paediatric pneumonia diagnosis: internationally officialized in a near future? / M. Don, A. Barillari, L. Cattarossi, R. Copetti / Italian-Slovenian Group on Lung Ultrasound for Pediatric // *Acta Paediatr*. – 2013. – № 102. – P. 6–7.
130. Management of Community Acquired Pneumonia in Hospitalized Children / L.H. Simon, K. Parikh, D.J. Williams, M.I. Neuman // *Current Treatment Options in Pediatrics*. – 2015. – № 1. – P. 59–75.
131. Masters, I.B. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? / I.B. Masters, A.F. Isles, K. Grimwood // *Pneumonia*. – 2017. – № 9 (11). – P. 2–19.

132. McKee, A.J. Increased incidence of bronchopulmonary fistulas complicating pediatric pneumonia / A.J. McKee, A. Ives, I.M. Balfour-Lynn // *Pediatr. Pulmonol.* – 2011. – № 46. – P. 717–721.
133. Measurement of lipocalin-2 and syndecan-4 levels to differentiate bacterial from viral infection in children with community-acquired pneumonia / S. Espasito, S. Bianchini, M. Gombino [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2016. – № 16 (103). – P. 1–8.
134. Metabolomic Profiling of Infectious Parapneumonic Effusions Reveals Biomarkers for Guiding Management of Children with *Streptococcus pneumoniae* / C.-Y. Chiu, G. Lin, M.-L. Cheng [et al.] // *Scientific Reports.* – 2016. – 6. – № 24930. – P. 1–8.
135. *Bpifcl* modulates *kiss2* expression under the influence of 11-ketotestosterone in female zebrafish / S. Moriya, N. Tahsin, I.S. Parhar // *Scientific Reports.* – 2017. – № 7 (7926). – P. 1–10.
136. Nagasawa, K.K. Thoracoscopic treatment of pediatric lung abscesses / K.K. Nagasawa, S.M. Johnson // *J. Pediatr. Surg.* – 2010. – № 45. – P. 574–578.
137. Necrotizing pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 despite PCV13 / G. Alkan, M. Emiroglu, H.T. Dagi [et al.] // *Archivos argentinos de pediatria.* – 2019. – V. 117, I. 2. – P. e155-E157.
138. Necrotizing pneumonia in children: report of 41 cases between 2006 and 2011 in a French tertiary care center / C. Lemaitre, F. Angoulvant, F. Gabor [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – № 10 (32). – P. 1146–1149.
139. Nolan, V.G. Etiology and Impact of Coinfections in Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia / V.G. Nolan, S.R. Arnold, A.M. Bramley // *Journal of infectious diseases.* – 2018. – V. 218, I. 2. – P. 179–118.
140. Organizing empyema induced in mice by *Streptococcus pneumoniae*: effects of plasminogen activator inhibitor-1 deficiency [Электронный ресурс] /

- T.A. Tucker, A. Jeffers, J. Boren [et al.] // *Clinical and Translational Medicine*. – 2016. – № 5 (17). – Режим доступа: <https://www.researchgate.net/>
141. Penicillin induces alterations in glutamine metabolism in *Streptococcus pneumonia* / J.Y.El. Khoury, N. Boucher, M.G. Bergeron [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – № 7. – P. 14587.
142. Pidotimod: the state of art / E.B. Ferrario, S. Garuti, F. Braido, G.W. Canonica // *Clinical and Molecular Allergy*. – 2015. – № 13 (8). – P. 1–10.
143. Pleural Tap-Guided Antimicrobial Treatment for Pneumonia with Parapneumonic Effusion or Pleural Empyema in Children: A Single-Center Cohort Study / P.M.M. Sauter, A. Burkhard, U. Moehrlen [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – V. 8, I. 5. – P. 1–14.
144. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology / M.A. Fletcher, H.-J. Schmitt, M. Syrochkina, G. Sylvester // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2014. – V. 33, I. 6. – P. 879–910.
145. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: Does serotype matter? / J.M. Bender, K. Ampofo, K. Korgenski [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – № 46. – P. 1346–1352.
146. Pneumonia Study Group, Béchet S, Varon E, Cohen R; GPIP (Pediatric Infectious Disease Group). Change in Bacterial Causes of Community-Acquired Parapneumonic Effusion and Pleural Empyema in Children 6 Years After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation / F. Madhi, C. Levy, L. Morin [et al.] // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* – 2019. – № 8 (5). – P. 474–477.
147. Prevalence of Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Autoantibodies in Cystic Fibrosis Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. / K. Iwuji, E. Larumbe-Zabala, S. Bijlani [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* – 2019. – № 32(2). – P. 45–51.
148. Preventing lung pathology and mortality in rabbit pneumonia models with cytotoxin-neutralizing monoclonal IgGs penetrating the epithelial lining fluid /

L. Stulik, H. Rouha, D. Labrousse [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – № 9 (5339). – P. 1–11.

149. Probiotics and carriage of serotypes in Danish children, a double-blind randomized controlled trial / S. Fjeldhøj, R.P. Laursen, A. Larnkjær [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – № 8 (1). – 15258.

150. Prophylactic zinc supplementation for prevention of acute respiratory infections in infants and young children / L.M. Lamberti, C.L. Fischer-Walker, R.E. Black [et al.] // *Indian pediatrics*. – 2014. – № 51 (10). – P. 775–776.

151. Proteome profiling reveals novel biomarkers to identify complicated parapneumonic effusions / K.-A. Wu, C.-C. Wu, C.-D. Chen, C.-M. Chu // *Scientific Reports*. – 2017. – № 7 (4026). – P. 1–10.

152. Rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumonia* in children with pneumonia by an immuno-chromatographic antigen assay / W. Li, Y. Liu, Y. Zhao [et al.] // *Scientific Reports*. – 2015. – № 5 (15539). – P. 1–6.

153. Rare Cause Empyema in Children: *Streptococcus pyogenes* / Y.A. Bulut, B. Etensel, S. Terlemez, Y. Tokgoz // *Meandros medical and dental journal*. – 2018. – V. 19, I. 4. – P. 352–356.

154. Real-time ultrasound-guided pigtail catheter chest drain for complicated parapneumonic effusion and empyema in children-16-year, single-centre experience of radiologically placed drains / M.R. Lewis, T.A. Micic, L.J.M. Doull, A. Evans // *Pediatrics radiology*. – 2018. – V. 48, I.10. – P. 1410–1416.

155. Regionally compartmentalized resident memory T cells mediate naturally acquired protection against pneumococcal pneumonia / N. MS. Smith, G.A. Wasserman, F.T. Coleman [et al.] // *Mucosal Immunology*. – 2018. – № 11 (1). – P. 220–235.

156. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients / G. Voiriot,

- Q. Philippot, A. Elabbadi [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – № 8 (6). – P. 786.
157. Schleiss, M.R. Congenital cytomegalovirus: Impact on child health / M.R. Schleiss // *Contemp. Pediatr.* – 2018. – № 35 (7). – P. 16–24.
158. Severe infections of Panton-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* in children / P.A. Hoppe, S. Holzhauser, B. Lala [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – № 98 (38). – P. e17185.
159. Short-course antimicrobial therapy for paediatric respiratory infections (SAFER): study protocol for a randomized controlled trial / J. Pernica, S. Harman, A. Kam [et al.] // *Trials*. – 2018. – № 19 (83). – P. 1–14.
160. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite / M. McNally, J. Ferguson, A. Lau [et al.] // *Bone Joint J.* – 2016. – Vol. 98-B. – P. 1289–1296.
161. Spencer, D.A. Necrotising pneumonia in children / D.A. Spencer, M.F. Thomas // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2014. – № 15 (3). – P. 240–245.
162. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management / Y.C. Steven, S.D. Joshua, E. Emily [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2015. – № 28 (3). – P. 603–661.
163. *Streptococcus pneumoniae* Cell Wall-Localized Trigger Factor Elicits a Protective Immune Response and Contributes to Bacterial Adhesion to the Host / A. Cohen, S. Troib, S. Dotan [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – № 9 (4295). – P. 1–12.
164. Targeting IgG Autoantibodies for Improved Cytotoxicity of Bactericidal Permeability Increasing Protein in Cystic Fibrosis / K. McQuillan, F. Gargoum, M.P. Murphy [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2020. – № 11. – P. 1098.
165. The Human Antimicrobial Protein Bactericidal/Permeability-Increasing Protein (BPI) Inhibits the Infectivity of Influenza A Virus / O. Pinkenburg, T. Meyer, N. Bannert [et al.] // *PloS ONE*. – 2016. – № 11(6). – P. e0156929.

166. The UK-ESPE study: paediatric empyema in the UK. / M.F. Thomas, C. Simmister, M.A. Elemraid [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2012. – № 97 (1). – P. A20–A21.
167. Thoracoscopic decortication vs tube thoracostomy with fibrinolysis for empyema in children: a prospective, randomized trial / S.D. St Peter, K. Tsao, T.L. Spilde [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2009. – № 44. – P. 106–111.
168. Thoracoscopic management of early stages of empyema: is this the golden standard? / H.H. Elsayed, A. Mostafa, E. Fathy [et al.] // J. Vis. Surg. – 2018. – №. – P. 114.
169. Thoracotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in stage III empyema-an analysis of 217 consecutive patients / M. Reichert, B. Pösentrup, A. Hecker [et al.] // Surg. Endosc. – 2018. – № 32 (6). – P. 2664–2675.
170. Transcriptome analysis of Streptococcus pneumonia treated with the designed antimicrobial peptides, DM3 / C.-F. Le, R. Gudimella, R. Razali [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – № 6 (26828). – P. 1–9.
171. Tsai, Y.F. Necrotizing pneumonia: a rare complication of pneumonia requiring special consideration / Y.F. Tsai, Y.H. Ku // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2012. – № 18 (3). – P. 246–252.
172. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination / M.R. Griffin, Y. Zhu, M.R. Moore [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – № 369. – P. 155–163.
173. Uniportal thoracoscopic decortication for pleural empyema and the role of ultrasonographic preoperative staging / S. Bongiolatti, L. Voltolini, S. Borgianni [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2017. – № 24 (4). – P. 560–566.
174. Vermillion, M.S. Pregnancy and infection: using disease pathogenesis to inform vaccine strategy [Электронный ресурс] / M.S. Vermillion, S.L. Klein // NPJ Vaccines. – 2018. – № 3 (6). – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41541-017-0042-4>

175. Viral and bacterial co-infection in severe pneumonia triggers innate immune responses and specifically enhances IP-10: a translational study / J. Hoffmann, D. Machado, O. Terrier [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – № 6 (38532). – P. 1–13.
176. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1, 25 (OH) 2 D are associated with disease severity / M.W. Pletz, C. Terkamp, U. Schumacher [et al.] // *Respiratory Research*. – 2014. – № 15 (53). – P. 1–8.
177. Wallon, M. Congenital Toxoplasmosis: A Plea for a Neglected Disease / M. Wallon, F. Peyron // *Pathogens*. – 2018. – № 7 (1). – P. 25.
178. Yalaki, Z. Evaluation of Anticoagulant Proteins and Fibrinolytic System Markers in Children with Pneumonia / Z. Yalaki, B. Alioglu, N. Ciftci // *Journal of pediatric research*. – 2019. – V. 6, I. 1. – P. 24–28.
179. Yang, X. YKL-40 levels are associated with disease severity and prognosis of viral pneumonia, but not available in bacterial pneumonia in Children / X. Yang, G. Sheng // *BMC Pediatrics*. – 2018. – № 18 (381). – P. 1–8.