

На правах рукописи

ГАДЛИЯ ДИАНА ДЖАНСУХОВНА

**КЛИНИКО — ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
ТЯЖЁЛЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва-2017

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении
«Национальный научно–практический центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Майя Джемаловна Бакрадзе

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой детских инфекционных болезней
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

Людмила Николаевна Мазанкова

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой инфекционных болезней у детей
педиатрического факультета ФГБОУ ВО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет» им. Н.И. Пирогова
Минздрава России

Ольга Васильевна Шамшева

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» ____ 2017 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный научно–практический центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект 2, стр. 1 и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2017 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор РАН

Ирина Валериевна Винярская

Актуальность

Тяжелая бактериальная инфекция — термин, принятый для лихорадочных заболеваний, несвоевременное лечение которых представляет угрозу жизни, либо когда имеется высокий риск инвалидизации больного. В большинстве случаев причиной лихорадки являются вирусы, и только 5-10% лихорадящих детей имеют тяжелые бактериальные инфекции (Hsiao A.L. et al., 2006). Несмотря на немногочисленность данной группы, именно дети с тяжелыми бактериальными инфекциями чаще всего правильно не диагностируются на амбулаторном этапе, а поступают в стационар через несколько дней от начала болезни в тяжелом состоянии и без адекватного лечения.

К тяжелым бактериальным инфекциям (ТБИ) относятся пневмонии, инфекции мочевой системы (включая пиелонефрит), бактериемии (или лихорадки без очага инфекции — ЛБОИ); а также гнойные менингиты, артриты, остеомиелиты, встречающиеся существенно реже.

Своевременная диагностика тяжелых бактериальных инфекций на догоспитальном этапе — залог успешного лечения, а также значительная экономия ресурсов отрасли, прежде всего, за счет резкого сокращения необоснованного назначения антибиотиков и госпитализаций (ВОЗ, 2000). Поэтому поиск маркеров ТБИ, прежде всего, клинических, является одной из самых актуальных проблем современного детского здравоохранения.

Лихорадка у ребенка, особенно фебрильная, представляется и родителям, и многим педиатрам, грозным симптомом тяжелого состояния пациента, требующим немедленного назначения различных лекарственных препаратов, прежде всего, антибактериальных (Schmitt B.D.1980). Однако, De S., Williams G.J. с соавторами в своем исследовании продемонстрировали, что подъем температуры у детей сам по себе не является точным маркером именно тяжелой бактериальной инфекции. С другой стороны, лихорадка у остро заболевших детей редко бывает изолированной. В 70-80% случаев она сопровождается другими признаками и симптомами заболевания, которые могли бы указывать на высокую вероятность тяжелой бактериальной инфекции. Их поиск традиционно привлекал внимание отечественных педиатров. Так, в отечественной литературе последних десятилетий активно использовался термин «интоксикация», который, по сути, является собирательным понятием, лишь подчеркивающим тяжесть состояния больного, без балльной оценки диагностической или прогностической значимости отдельных симптомов. С другой стороны, лихорадящие дети в том или ином сочетании демонстрируют такие клинические признаки, как раздражительность, снижение физической активности, снижение аппетита, отказ от еды и/или питья, рвота,

безутешность плача, сонливость, отсутствие глазного контакта с врачом (Craig. J.C., 2010, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007). Однако их диагностическая ценность относительна и требует дополнительных исследований (Craig, G.J. Williams, M. Jones et al. 2010). В отечественной педиатрии концепция тяжелых бактериальных инфекций еще не нашла должного места, что делает изучение их клинических признаков актуальной задачей.

Следует отметить, что в настоящее время в распоряжении клиницистов появились высокоинформативные лабораторные показатели — маркеры воспаления, позволяющие быстро подтвердить бактериальную природу инфекционного процесса. Однако, и они не являются абсолютными. Исследования последних лет показали, что такие признаки, как высокий лейкоцитоз ($15-25 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровней С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) являются признанными лабораторными маркерами бактериальной этиологии заболевания и могут быть использованы в дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных инфекций, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. В то же время, их низкие уровни в дебюте болезни не могут полностью исключить бактериальную природу воспаления (Lacour A.G. et al., 2001; Fernandez Lopez A. et al., 2003; Thayuil S. Et al., 2005; Бакрадзе М.Д. и соавт., 2013).

Таким образом, поиск клинических маркеров воспаления, увеличивающих возможность ранней диагностики бактериальных инфекций и быстрой дифференциальной диагностики с болезнями вирусной этиологии, безусловно, важен, в т.ч. и при выборе тактики лечения (для снижения частоты нерационального назначения антибиотиков), и возможно, даже улучшения отдаленных результатов (Velicer C.M., Heckbert S.R., Lampe J.W. 2004).

Цель исследования:

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

Задачи исследования:

1. Установить информативность панели клинических признаков для выявления тяжелых бактериальных инфекций и дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей.

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

Научная новизна:

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

Новым фактом также явилась оценка диагностического значения отдельных клинических симптомов тяжести заболевания для диагностики тяжелых бактериальных инфекций с вычислением чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного прогностического результата для каждого признака и при разных формах ТБИ.

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

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

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

Практическая значимость:

Показано, что использование панели клинических признаков тяжести заболевания даёт возможность уже на догоспитальном этапе диагностировать тяжелые бактериальные инфекции (пневмония, инфекции мочевой системы, бактериемия), выделяя их из общей

массы лихорадящих детей, что позволяет своевременно начать антибактериальную терапию.

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

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

Апробация работы

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

Публикации результатов исследования

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

Структура и объем диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

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

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

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

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

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

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

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

Среди детей **группы А** 126 пациентов имели неосложненное течение ТБИ, 49 — осложненное. Так, среди 57 пациентов с инфекцией мочевой системы (ИМС) было 44 ребенка без изменений на УЗИ (пациенты с неосложненным течением ИМС) и 13 детей, у которых были выявлены ультразвуковые изменения со стороны почек, что являлось свидетельством осложненного течения ИМС (пиелонефрита). Они и составили группу осложненной ТБИ мочевой системы. В группе пациентов с пневмониями (40) у 31 ребенка диагностирована неосложненная пневмония, у 9 детей — осложненная (с наличием плеврита, в том числе метапневмонического, а также очагами деструкции лёгочной

ткани). 78 детей, поступивших с ЛБОИ, были разделены на больных, у которых на основании исследования уровня маркеров бактериальной инфекции была подтверждена бактериемия — 27 пациентов, и детей с четко верифицированными вирусными инфекциями, без выраженных катаральных явлений — 51 ребенок, у которых бактериальная природа болезни была исключена по результатам анализов и дальнейшего течения инфекции.

Группу В составил 221 пациент с бактериальными инфекциями нетяжелого течения (острый стрептококковый тонзиллит) и с вирусными инфекциями (острыми тонзиллитами аденовирусной этиологии, тонзиллитом вызванный инфекцией вируса Эпштейна-Барр, острой респираторной вирусной инфекцией, острым бронхитом, обструктивным бронхитом и бронхиолитом). В эту группу вошли дети от 1 месяца до 17,5 лет.

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

Методы исследования

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

Использовались следующие референтные уровни показателей:

Лейкоцитоз: $< 15 \times 10^9/\text{л}$ – бактериальная инфекция маловероятна; $15-20 \times 10^9/\text{л}$ – бактериальная инфекция возможна; $> 20 \times 10^9/\text{л}$ – тяжелая бактериальная инфекция.

СРБ: < 30 мг/л – бактериальная инфекция маловероятна; $30-60$ г/л – бактериальная инфекция возможна; > 60 мг/л – тяжелая бактериальная инфекция.

ПКТ: $< 0,5$ нг/мл – бактериальная инфекция маловероятна; $0,5-2$ нг/мл – бактериальная инфекция возможна; > 2 нг/мл – тяжелая бактериальная инфекция.

Тестирование мочи проводилось на анализаторе UF1000i (Sysmex) и Urisys 2400 (Roshe). UF1000i (Sysmex) использовался для анализа методом проточной цитометрии с использованием флуоресцентных красителей.

Иммунологические исследования. Иммунологическое исследование с определением специфических антител класса IgM, IgA и IgG изотипов к *Mycoplasma pneumoniae*

проводилось методом ИФА Elisa Medac (Германия) и на анализаторе LIAISON DiaSorin (Италия) по инструкции производителей.

Венозная кровь для выявления антител к атипичным возбудителям была исследована в парных сыворотках: на 1-2 неделе (с 6-го по 14-й день) и повторно на 15-30-й день от начала заболевания.

Бактериологическое исследование материала. Посев крови на стерильность осуществлялся во флаконы для гемокультивирования, флаконы инкубировали в баканализаторе ВАСТЕС 9050 (Becton Dickinson, США) до момента регистрации микробного роста. Для идентификации положительной гемокультуры производили микроскопическое исследование, затем посев на питательные среды и определение чувствительности к антибиотикам.

Посев мочи осуществляли на селективную среду Uro-Select agar (Bio-Rad, Франция).

Посев материала с небных миндалин производился на среды с мясопептонным агаром (Columbia, Bio-Rad, Франция) или на чашки с готовой питательной средой Columbia – agar (Bio-Rad, Франция).

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

Вирусологические исследования. Исследование мазков из носа, зева и аспирата из верхних дыхательных путей на наличие возбудителей острых респираторных заболеваний проводили в реакции прямой иммунофлюоресценции (РПИФ) с использованием поли- и моноклональных сывороток, содержащих антитела к вирусам гриппа, парагриппа (I-III серотипам), респираторно – синцитиальному вирусу, аденовирусам 10 наиболее распространенных серотипов (MILLIPORE, США).

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

Инструментальные исследования. В качестве дополнительной диагностики проводилась рентгенография органов грудной клетки и УЗИ почек и мочевого пузыря. У тяжелых больных по показаниям исследовали насыщение крови кислородом, определение КЩС, проводили ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца и др., в отдельных случаях — цистографию, КТ и МРТ.

Статистическая обработка материала.

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 6.0. Диагностическая ценность признаков тяжести определялась по чувствительности (вероятность положительного ответа у лиц с наличием искомого признака); специфичности (вероятность отрицательных результатов у лиц, не имеющих данного признака); положительному прогностическому значению (ППЗ), которое показывает, какова вероятность искомой патологии при выпадении положительного результата, и по отрицательному прогностическому значению (ОПР), которое показывает, какова вероятность отсутствия патологии при получении отрицательного результата. Для этого мы использовали таблицу 4 полей. Для сопоставления групп по качественным признакам применяли метод χ^2 , точный критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

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

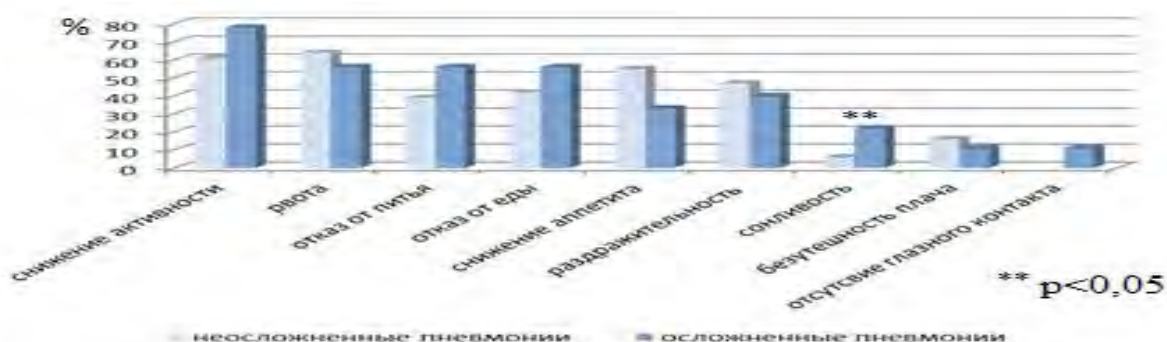


Рис. 1. Признаки тяжести заболевания у детей с осложненной и неосложненной пневмонией (%)

При поступлении пациенты с пневмонией имели хотя бы один из признаков тяжести. Как видно из представленных данных (рис. 1), у детей с осложненным течением

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

Полученные данные показали отсутствие статистически значимых различий подавляющего большинства клинических признаков тяжести заболевания при сравнении осложненного и неосложненного течения пневмонии ($p>0,05$). То есть эта панель клинических инструментов важна не для дифференциальной диагностики неосложненной и осложненной болезни, а для оценки любой формы именно тяжелой пневмонии. Для оценки предсказательного значения панели клинических симптомов при типичной пневмонии, мы изучили соотношение клинических признаков тяжести заболевания с лабораторными маркерами бактериальной инфекции (лейкоцитов, СРБ и ПКТ).

Расчет диагностического значения признаков тяжести у детей с пневмонией в отношении лейкоцитоза выше $15 \times 10^9/\text{л}$ представлен на рисунке 2. При наличии более одного признака отмечены наиболее высокие показатели чувствительности (86%) и ППР (77%), хотя и низкая специфичность (46%). Диагностическая значимость отдельных клинических признаков — раздражительности, рвоты, отказа от питья, — достоверно не различаются, что позволяет заключить о большей диагностической ценности именно целой панели клинических признаков.

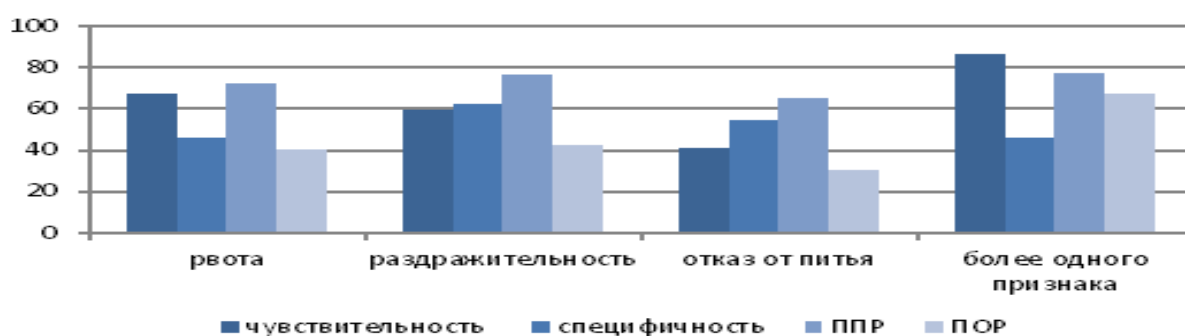


Рис. 2. Значение признаков тяжести при повышении уровня лейкоцитов $> 15 \times 10^9/\text{л}$ у детей с пневмонией

Более информативными оказались эти клинические признаки у пациентов с повышением уровня СРБ и ПКТ (рисунок 3, 4). Раздражительность, рвота, отказ от питья при содержании СРБ >60 мг/л имеют средние уровни чувствительности (62%, 79%, 55% соответственно) при высокой специфичности (80%, 100%, 100% соответственно) и ППР. При значении ПКТ >2 нг/мл показатели чувствительности выше при рвоте (83%), специфичность и ППР возрастает при отказе от питья (71% и 86% соответственно).

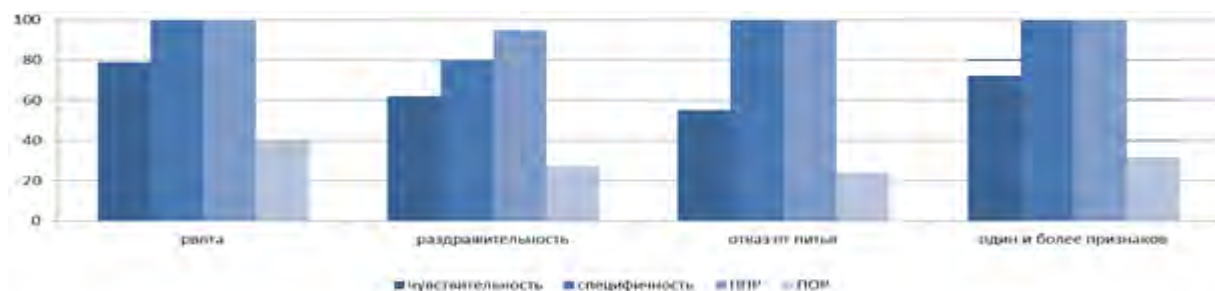


Рис.3. Значение СРБ выше 60 мг/л при различных признаках тяжести заболевания

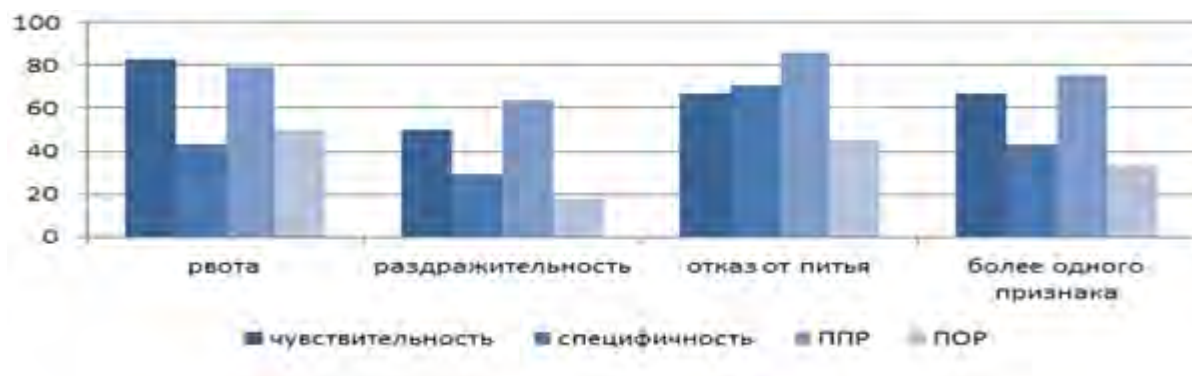


Рис. 4. Значение уровня ПКТ выше 2 нг/мл при различных признаках тяжести заболевания у детей

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

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

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

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

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

Отказ от питья, отказ от еды, сонливость, безутешность плача встречались гораздо реже, но наличие этих признаков встречалось в обеих группах (рисунок 5).

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

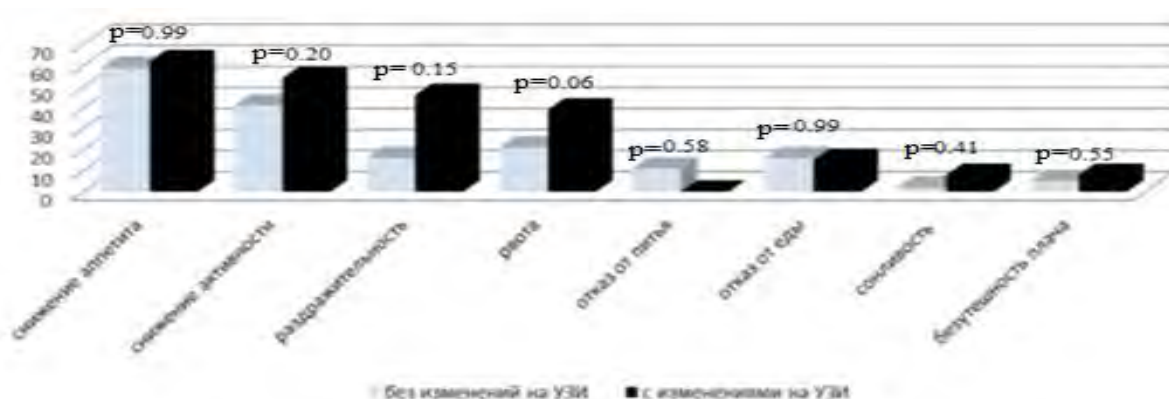


Рис.5. Частота (%), p – тест χ^2) признаков тяжести заболевания у детей с ИМС с изменениями почек на УЗИ и без изменений на УЗИ

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

В качестве примера мы рассмотрели связь такого признака как снижение активности ребенка с лабораторными маркерами. Учитывая средние уровни для чувствительности (50%) и специфичности (62%), мы рассмотрели его в совокупности с другими признаками (рис. 6,7). Наши данные показали, что наличие более одного признака тяжести заболевания имеет более высокую величину для чувствительности при уровне СРБ выше 60 мг/мл и ПКТ >2 нг/л (71% и 92% соответственно).

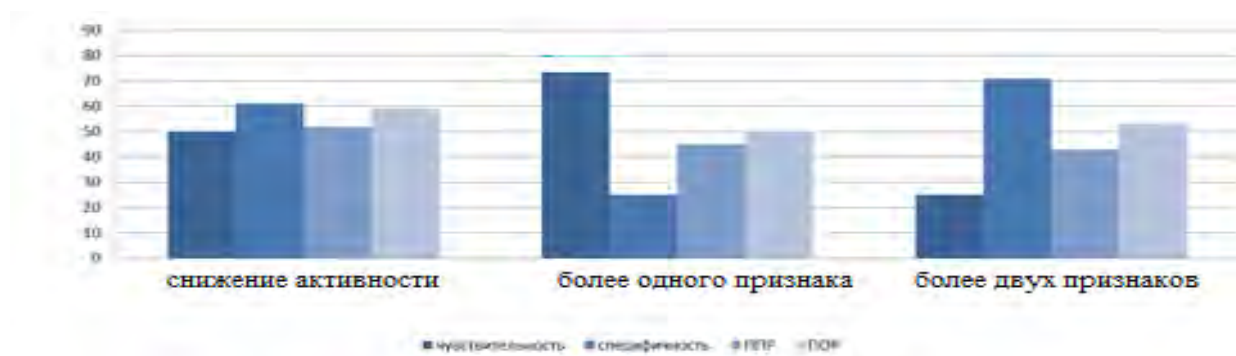


Рис. 6. Значение признаков тяжести при повышении уровня СРБ > 60 мг/л у детей с инфекцией мочевой системы



Рис. 7. Значение признаков тяжести заболевания при повышении уровня ПКТ >2 нг/мл у детей с инфекцией мочевой системы

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

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

Лихорадка без видимого очага инфекции (ЛБОИ). В наше исследование было включено 78 детей с лихорадкой без видимого очага инфекции.

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

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

При поступлении у детей с ЛБОИ основными критериями оценки тяжести заболевания были определенные диагностические признаки заболевания (рис. 8).

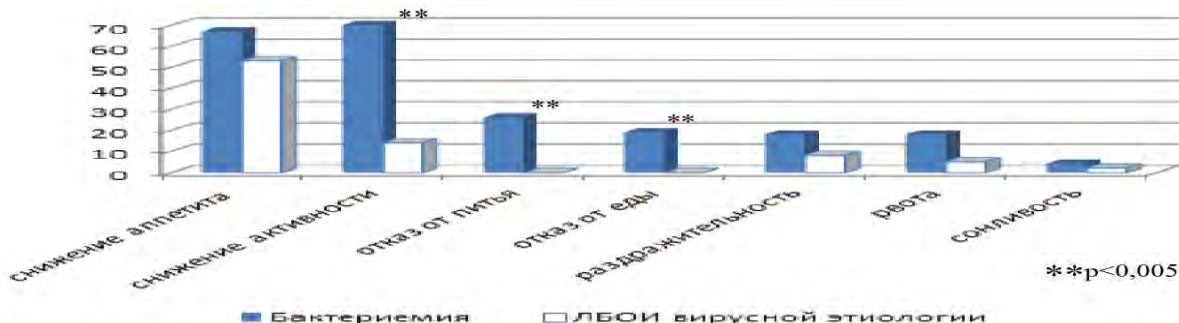


Рис. 8. Признаки тяжести заболевания у детей с ЛБОИ (% , р – тест χ^2)

Из представленных данных видно, что снижение аппетита было характерно для детей обеих групп, без достоверных различий у пациентов с бактериемией и вирусной инфекцией. А вот наличие таких признаков, как снижение активности, отказ от питья, отказ от еды было характерно для детей с бактериемией, что безусловно, может очень помочь в их дифференциальной диагностике с ЛБОИ вирусной этиологии ($p < 0,005$). С учетом частоты признаков тяжести у детей с бактериемией, мы попытались выявить их диагностическую значимость, сопоставив с маркерами бактериального воспаления, которые являются принципиально значимыми в верификации данной патологии (рис. 9,10,11).

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

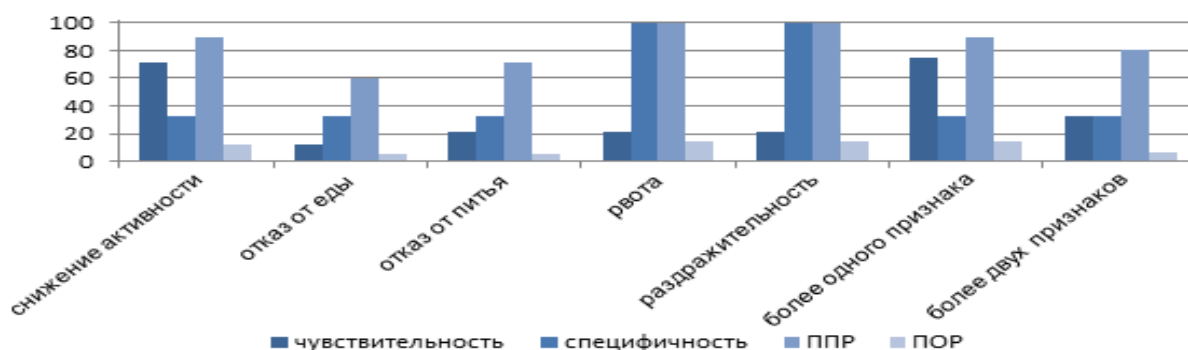


Рис. 9. Значение признаков тяжести при повышении уровня лейкоцитов $> 15 \times 10^9/\text{л}$ у детей с бактериемией

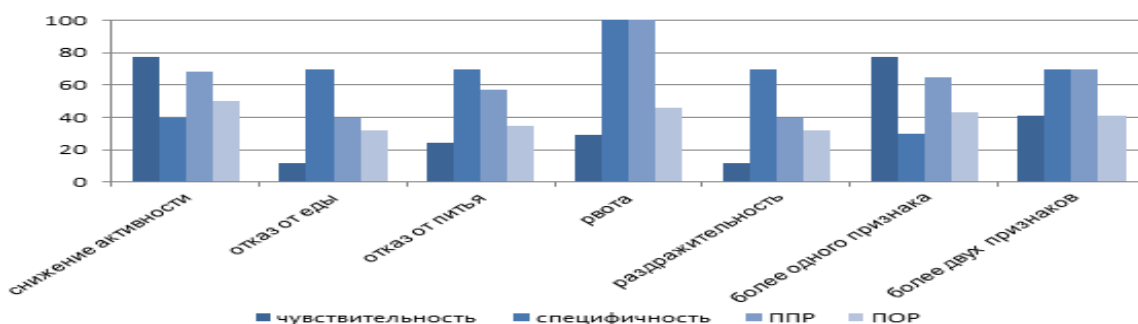


Рис. 10. Значение признаков тяжести при повышении уровня СРБ выше 60 мг/л у детей с бактериемией

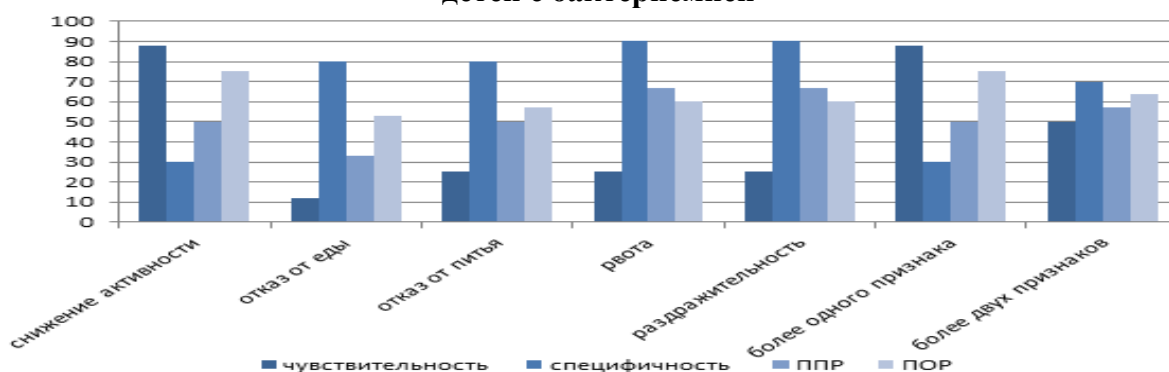


Рис. 11. Значение признаков тяжести при повышении уровня ПКТ выше 2 нг/мл у детей с бактериемией

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

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

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

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

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

Как видно из полученных данных (рис. 12), снижение аппетита сопровождало острый тонзиллит более чем в половине случаев во всех трех группах. Снижение активности ребенка наблюдалось чаще у детей с бактериальным тонзиллитом, и реже – у детей с инфекционным мононуклеозом и вирусным тонзиллитом. Значительно реже встречались: отказ от питья и/или еды, раздражительность, рвота, но их наличие характерно было для детей с бактериальным тонзиллитом, а также для пациентов с инфекционным мононуклеозом, осложнившимся течением бактериальной инфекции.



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

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

Рис. 12. Диагностическое значение признаков тяжести заболевания у детей с острым тонзиллитом (%)

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

При исследовании маркеров бактериальной инфекции уровень лейкоцитов выше $15 \times 10^9/\text{л}$ выявлялся у половины пациентов со всеми 3 формами острого тонзиллита. При оценке СРБ лишь в половине случаев (56%) его уровень выше 60 мг/л встречается у детей с бактериальным тонзиллитом, ПКТ в большинстве случаев был $< 0,5$ нг/мл при всех трех формах (70%, 76% и 83% соответственно).

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

Острые респираторные инфекции. Из представленных данных следует, что одним из частых признаков у детей с острой респираторной инфекцией было снижение аппетита. Такие признаки тяжести заболевания как снижение активности, раздражительность встречались редко, но были характерны для всех трех групп детей с ОРИ (рис. 13).

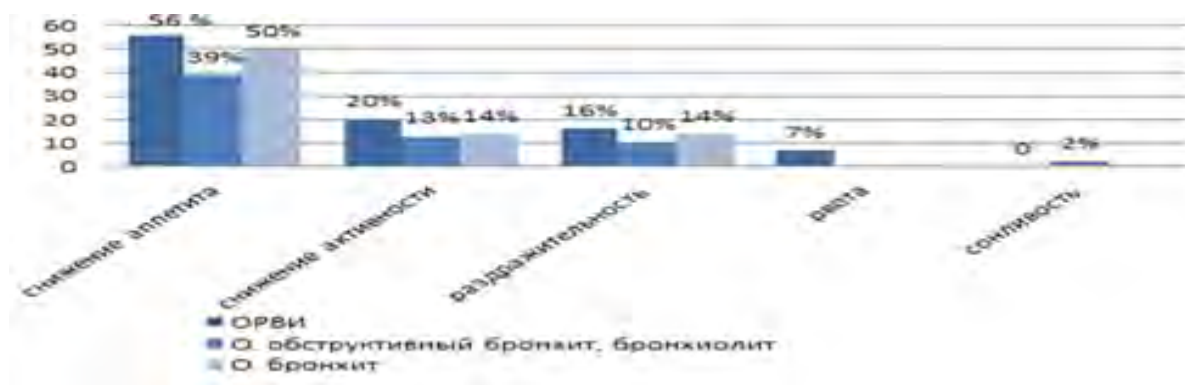


Рис. 13. Диагностическое значение признаков тяжести у детей с ОРИ (%)

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

Проведенное исследование маркеров бактериальной инфекции (уровня лейкоцитов, СРБ и ПКТ) показало, что значение уровня лейкоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$ было только у 2 детей

(1%), у всех детей уровень СРБ и ПКТ не достигал высоких значений (то есть СРБ был менее 60 мг/л и ПКТ < 2 нг/мл).

Эти наблюдения продемонстрировали, с одной стороны, невысокую частоту истинно бактериальных инфекции среди острых респираторных заболеваний, с другой – достаточную информативность уровней маркеров воспаления для исключения бактериальной природы инфекции.

Ввиду отсутствия диагностической ценности признаков тяжести, а также низкие уровни маркеров бактериальной инфекции у детей с острой респираторной инфекцией было принято решение не определять специфичность, чувствительность, ППР, ПОР для рассматриваемых признаков.

Особенности диагностики микоплазменной инфекции

В группе С мы оценивали клиническое течение и особенности серологической диагностики микоплазменной инфекции у детей. Из 43 пациентов у 32 детей диагноз микоплазменной инфекции был подтвержден лабораторно с помощью ИФА. У 11 больных диагноз верифицирован на основании типичной клинической картины заболевания, рентгенологических данных и отсутствия эффекта от β -лактамов.

Из всех детей, обследованных на 1-ой неделе болезни, только в 30% случаев выявлены специфические IgM антитела к микоплазме. У всех детей с отсутствием антител на 1-ой неделе заболевания отмечалось появление IgM и IgG антител на 2-ой неделе заболевания.

По результатам серологических исследований парных сывороток крови у всех пациентов отмечалось появление IgG антител при сохранении IgM. Среди детей, не имевших антител на 2-ой неделе болезни, по результатам исследования парных сывороток у всех появились антитела класса IgM во второй сыворотке крови на 3-4 неделе заболевания. У пациентов (57%), обследованных через 5-6 месяцев, в третьей сыворотке крови сохранялись антитела класса - IgG, при отсутствии IgM-класса антител.

Наши данные подтверждают тот факт, что серологическая диагностика микоплазменной инфекции на ранних этапах заболевания нецелесообразна ввиду отсутствия антител в эти сроки и их появления не ранее 2-3 недели.

Преобладание больных с высокой лихорадкой характерно для микоплазменной пневмонии, как и наличие сухого конъюнктивита. В большинстве случаев заболевание сопровождалось асимметричными влажными мелкопузырчатыми хрипами, иногда с крепитацией.

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

Общий анализ крови выявлял низкий или умеренно повышенный уровень лейкоцитов (не превышал $15 \times 10^9/\text{л}$). У 70% детей уровень СРБ не превышал 30 мг/л, у всех больных прокальцитонин (ПКТ) был менее 0,5 нг/мл.

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

Сравнение признаков тяжести заболевания у пациентов различных групп

При исследовании признаков тяжести заболевания мы сопоставили признаки тяжести заболевания у детей с тяжелой бактериальной инфекцией и вирусной инфекцией в возрасте до 5 лет (рис.14). В первую группу включены 124 пациента с тяжелой бактериальной инфекцией (ТБИ), куда вошли дети с типичной пневмонией, ИМС, бактериемией. Во вторую группу вошли 186 пациентов с диагностированной вирусной инфекцией (ОРВИ, острым бронхитом, обструктивным бронхитом, бронхиолитом, энтеровирусной инфекцией, вирусом герпеса 6 типа).

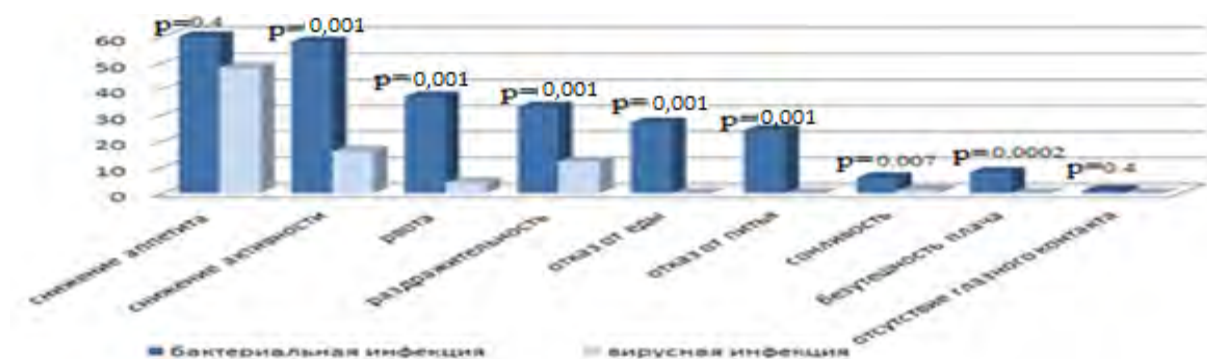


Рис. 14. Информативность признаков тяжести заболевания как критерии дифференциальной диагностики при бактериальных и вирусных заболеваниях (% , p – тест χ^2)

Наличие такого признака, как снижение аппетита у ребенка, встречается одинаково часто ($p = 0,4$), как при бактериальной, так и при вирусной инфекции, что не позволило рассматривать его как диагностически значимый.

Отказ от еды и отказ от питья были характерны только для детей с бактериальной инфекцией. Наибольшую чувствительность имело снижение активности (58%), при более низкой специфичности - 84%. Наличие таких признаков, как рвота, раздражительность были характерны для детей с бактериальной инфекцией. Данные признаки имели низкую чувствительность (37% и 33% соответственно), но высокую специфичность (96% и 88%).

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

Сонливость, безутешность плача, отсутствие глазного контакта с врачом наблюдались редко и только у детей с тяжелой бактериальной инфекцией, что указывало на 100% специфичность и ППР данных признаков, и позволяет, при наличии такой симптоматики, с достоверностью предположить бактериальную инфекцию (Таблица 1).

Таблица 1.

Значение признаков тяжести для дифференциальной диагностики бактериальной против вирусной инфекции (p – тест χ^2)

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

II этап.

На втором этапе своего исследования мы оценили возможность применения панели клинических признаков тяжести заболевания для дифференциальной диагностики «типичной» (преимущественно – пневмококковой) и «атипичной» микоплазменной пневмонии. Сравнительная характеристика признаков тяжести при пневмонии различной этиологии представлена на рисунке 15.

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

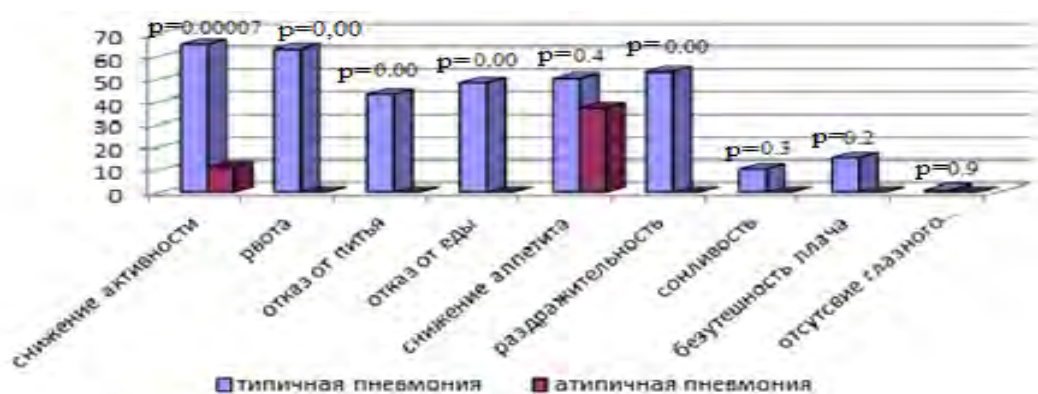


Рис. 15. Сравнительная характеристика признаков тяжести при типичной и атипичной пневмонии (% , p – тест χ^2)

ВЫВОДЫ

1. Подтверждена высокая информативность панели клинических признаков тяжести заболевания (таких как снижение активности, рвота, раздражительность, отказ от питья, отказ от еды, сонливость, безутешность плача), для диагностики тяжелых бактериальных инфекций (пневмонии, инфекции мочевой системы, бактериемии) в сравнении с вирусными инфекциями ($p < 0,0001$), что позволяет своевременно и обоснованно назначить антибактериальную терапию. При этом наибольшую диагностическую значимость панель клинических признаков имеет у детей с лихорадкой без очага инфекции (ЛБОИ).
2. Панель клинических признаков тяжести в выявлении тяжелой бактериальной инфекции имеет низкие и средние уровни чувствительности (23% – 58%) при высокой специфичности (84%-100%); прогностичность положительного результата для рвоты,

отказа от еды и питья составляет от 86% до 100%, для других двух признаков от 63% до 71% при среднем уровне прогностичности отрицательного результата (66%-76 %).

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

4. Наличие таких признаков тяжести заболевания, как снижение активности, рвота, раздражительность, отказ от питья, отказ от еды, сонливость, безутешность плача, при отсутствии характерных симптомов болезни у детей с лихорадкой является показанием для срочного определения лабораторных маркеров бактериальной инфекции. Диагностически значимым для верификации тяжелой бактериальной инфекции является лейкоцитоз выше $20 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня СРБ > 60 мг/л, ПКТ > 2 нг/мл.

5. Отсутствие признаков тяжести заболевания, наличие конъюнктивита, обилие мелкопузырчатых влажных и рассеянных сухих хрипов аускультативно, отсутствие воспалительных изменений по лабораторным данным (уровень лейкоцитов $< 15 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонина $< 0,5$ нг/мл и, в меньшей степени, С-реактивного белка < 30 мг/л) позволяют диагностировать микоплазменную этиологию пневмонии.

Практические рекомендации:

1. Использование панели клинических признаков тяжести заболевания позволяет выделить больных с тяжелой бактериальной инфекцией (пневмония, инфекции мочевой системы, бактериемия) из общей массы лихорадящих детей, что способствует обоснованному назначению у них дополнительных исследований и быстрому старту антибактериальной терапии.
2. У остро лихорадящего ребенка без видимого очага бактериальной инфекции при отсутствии признаков тяжести заболевания следует воздержаться от назначения антибактериальной терапии и выбрать наблюдательную тактику.
3. Отсутствие признаков тяжести заболевания при наличии фебрильной температуры, конъюнктивита, обилие сухих и влажных хрипов позволяет обоснованно заподозрить микоплазменную инфекцию и проводить целенаправленную эмпирическую терапию. Серологическая диагностика микоплазменной инфекции на ранних этапах заболевания нецелесообразна ввиду появления антител лишь на 2-3 неделе болезни.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Гадлия Д.Д., Вспышка микоплазменной инфекции / Гадлия Д.Д., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Петровская М.И., Хохлова Т.А., Зубкова И.В. // Фарматека, 2015.–N 11. - С. 63-67.
2. Бакрадзе М.Д., О проблемах диагностики и лечения пневмонии у детей // Бакрадзе М.Д., Гадлия Д.Д., Рогова О.А., Хохлова Т.А., Таточенко В.К. Педиатрическая фармакология, 2015. – N 3. – С. 354-359.
3. Полякова А.С., Значение лихорадки у детей // Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Гадлия Д.Д. Вопросы современной педиатрии, 2015. – N2. – С.271-272.
4. Полякова А.С., Антибактериальная терапия острых респираторных заболеваний // Полякова А.С., Гадлия Д.Д., Хохлова Т.А., Рогова О.А., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К. Медицинский совет, 2015.- N6. - с. 24-29.
5. Бакрадзе М.Д., Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций//Таточенко В.К., Полякова А.С., Чащина И.Л., Хохлова Т.А., Гадлия Д.Д., Рогова О.А. Педиатрическая фармакология, 2016. - N5. с. 425-430.
6. Глыбочко П.В., Междисциплинарные проблемы в урологии. Руководство / Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Чащина И.Л., Гадлия Д.Д. // Острые инфекции мочевыводящих путей у детей раннего возраста, 2015. – с. 475-490.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТ – антитела
 ВЭБ – вирус Эпштейна - Барр
 ИМС – инфекция мочевой системы
 КТ – компьютерная томография
 КЩС – кислотно-щелочное состояние
 ЛБОИ – лихорадка без очага инфекции
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
 ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
 ПКТ – прокальцитонин
 ППР – прогностический положительный результат
 ПОР – прогностический отрицательный результат
 С-РБ – С-реактивный белок
 ТБИ – тяжелая бактериальная инфекция