

АТИПИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ.

**ШАВАЗИ Н.М.
ИБРАГИМОВА М.Ф.
РАББИМОВА Д.Т.**

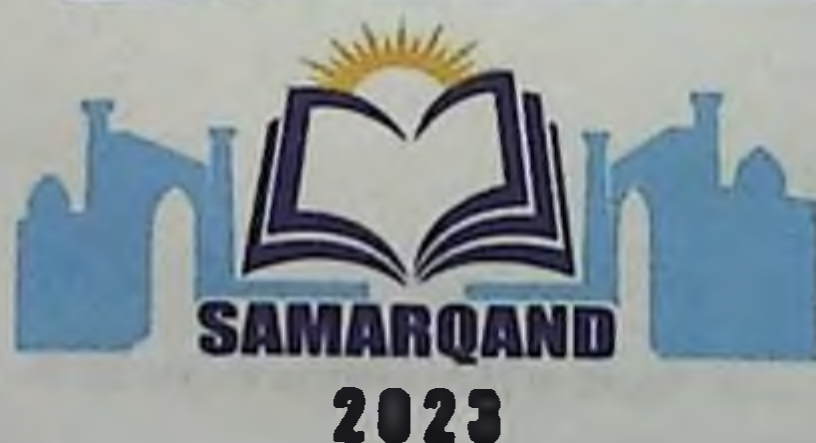
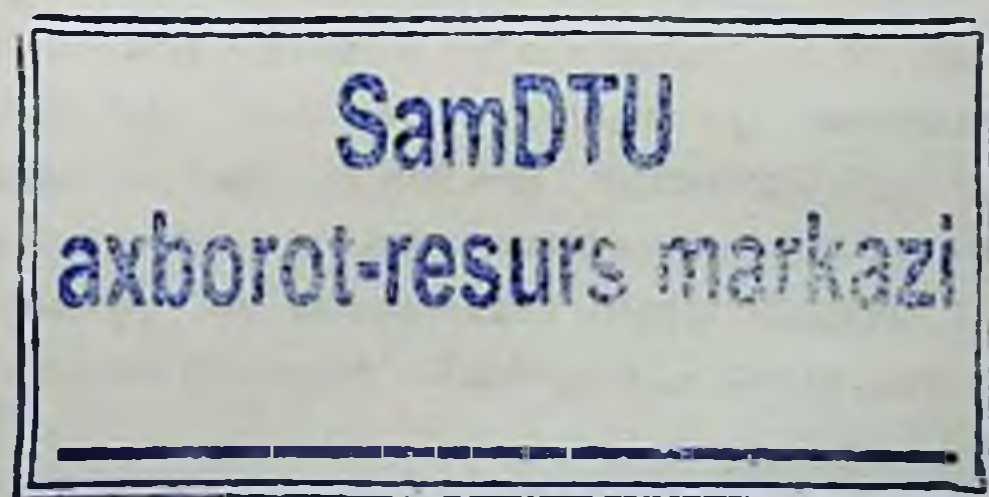
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Шавази Н.М., Ибрагимова М.Ф., Раббимова Д.Т



АТИПИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ У
ДЕТЕЙ

Монография



УДК 616.24-002-053.2

КБК 54.12

Ш 14

Шавази Н.М., Ибрагимова М.Ф., Раббимова Д.Т

Атипичные пневмонии у детей [Текст] / Н.М. Шавази, М.Ф. Ибрагимова, Д.Т Раббимова. – Самарканд: Samarqand, 2023. – 100 с.

Составители

- Шавази Н.М.** - профессор, заведующий кафедрой №1 педиатрии и неонатологии Самаркандского Государственного медицинского университета.
- Ибрагимова М.Ф.** - доцент кафедры №1 педиатрии и неонатологии Самаркандского Государственного медицинского университета.
- Раббимова Д.Т.** - доцент, заведующая кафедрой профилактики детских болезней Самаркандского Государственного медицинского университета

Рецензенты

- Шамсиев Ф.М.** - профессор, руководитель отдела пульмонологии РСНПМЦ педиатрии МЗ РУз
- Рустамов М.Р.** - профессор кафедры №1 педиатрии и неонатологии

Монография посвящена одной из самых актуальных проблем педиатрии, в которой представлены вопросы этиологической верификации, клинических проявлений, лабораторной диагностики и методов лечения атипичных пневмоний. В книге представлены результаты научного исследования, касающегося теоретических и практических аспектов данной патологии. На основе литературных данных и данных собственных исследований авторами приводятся диагностические критерии атипичных пневмоний. Кроме того, предлагаются алгоритмы дифференцированного подхода к терапии данного заболевания.

ISBN 978-9943-9735-1-0

© Шавази Н.М., Ибрагимова М.Ф., Раббимова Д.Т. 2023 г

© Самарканд 2023 г

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время, несмотря на продолжающиеся исследования в клинической практике, атипичные пневмонии у детей остаются серьёзной проблемой для здравоохранения во всем мире, в том числе и для Узбекистана. В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, в частности, на раннюю диагностику соматических заболеваний у детей с бронхо-легочной патологией, совершенствование методов лечения и профилактики заболевания. Изучение особенностей атипичной пневмонии у детей, обоснование диагностических критерии показателей СРБ, IL-4, IL-6 и TNF- α , разработка индивидуальной шкалы лечения атипичной пневмонии ассоциированной с *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* позволяет снизить частоту инвалидизации и осложнений, приводящих к смертности.

В мире проводятся ряд научных исследований, направленных на поиск диагностических методов этиологической верификации пневмоний у детей и совершенствование методов патогенетического лечения. В связи с этим, проведение научных исследований по своевременному выявлению этиологического фактора пневмонии у детей; характеристике анамнестических данных, клиническим проявлениям, состоянию воспалительных маркеров и показателей цитокинов, определению их взаимосвязи, разработке патогенетических методов лечения, а также совершенствованию комплекса мероприятий по внедрению эффективных методов лечения имеет важное значение.

Решение этих проблем позволит усовершенствовать диагностику и лечебную тактику при атипичных пневмониях у детей в практике пульмонолога, что является одной из основных задач здравоохранения.

Именно этим вопросам посвящена монография, в которой представлены вопросы этиологической верификации, клинических проявлений, лабораторной диагностики и методов лечения атипичных пневмоний. В книге представлены результаты научного исследования, касающегося теоретических и практических аспектов данной патологии.

Практическая значимость монографии заключается в том, что на основе литературных данных и данных собственных исследований авторами приводятся диагностические критерии атипичных пневмоний. Кроме того, предлагаются алгоритмы дифференцированного подхода к терапии данного заболевания.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА I	8
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АТИПИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ	8
1.1. Этиологические, клинические и диагностические аспекты атипичных пневмоний у детей	8
1.2. Диагностическое значение состояния С-реактивного белка, прокальцитонина и цитокинов у детей	11
1.3. Основные направления лечебно-профилактической помощи при атипичных пневмониях у детей.....	15
ГЛАВА II	20
ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ И МАТЕРИАЛОВ	20
2.1. Общая характеристика наблюдаемых больных	20
2.2. Специальные методы исследования	28
2.3. Статистические методы	28
ГЛАВА III	30
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ	30
3.1. Особенности анамнестических, клинических и лабораторных показателей при атипичных пневмониях у детей.....	30

3.2. Состояние воспалительных маркеров и цитокинов при атипичной пневмонии у детей	45
3.3. Корреляционный анализ основных показателей клинической симптоматики, воспалительных маркеров и цитокинов при микоплазменной и хламидийной пневмониях у детей.....	48
ГЛАВА IV	56
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПРИ АТИПИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ	57
4.1. Оценка эффективности джозамицина и резистола при микоплазменной пневмонии у детей	57
4.2. Оценка эффективности джозамицина и резистола при хламидийной пневмонии у детей	65
ГЛАВА V.....	73
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ ПРИ АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	77
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП	- Атипичная пневмония
ВП	- Внебольничная пневмония
ИНГ	- Интерлейкин
ИФА	- Иммуноферментный анализ
МИ	- Микоплазменная инфекция
ПК	- прогностический коэффициент
ПКТ	- Прокальцитонин
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
СРБ	- С-реактивный белок
ТП	- Типичная пневмония
ХИ	- Хламидийная инфекция
Chl.	- <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
<i>pneumoniae</i>	
IL	- Интерлейкин
TNF- α	- фактор некроза опухоли альфа
Myc.	- <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>pneumoniae</i>	
R ²	- величина достоверности аппроксимации.

ВВЕДЕНИЕ

Атипичные пневмонии – это острые заболевания дыхательных путей. Характерным признаком атипичных пневмоний является преобладание признаков общей интоксикации, которые маскируют поражение легких. Течение таких пневмоний непредсказуемо: они могут протекать как бессимптомно, так и тяжело, могут развиваться опасные для жизни осложнения. На ранних стадиях заболевания сложно поставить диагноз, в результате чего больные поздно поступают в стационар под наблюдением специалиста.

От своевременного выявления этиологического фактора атипичной пневмонии во многом определяется эффективность проведения антибактериальной терапии, что кардинально влияет на течение и исход заболевания, а культуральная диагностика затруднена, так как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, являясь внутриклеточными возбудителями, не выявляются при микроскопии мазка мокроты, при традиционном бактериологическом посеве мокроты или крови.

ГЛАВА I

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АТИПИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

1.1. Этиологические, клинические и диагностические аспекты атипичных пневмоний у детей

Пневмония является одним из распространённых заболеваний органов дыхания и по-прежнему остаётся в числе лидирующих причин смерти от инфекционных заболеваний и по данным ВОЗ в 2017 году составила 15% всех случаев смерти у детей в возрасте до 5 лет во всём мире [51].

Термин «атипичная пневмония» изначально применялся при интерстициальных или сегментарных поражениях лёгочной ткани с более благоприятным течением заболевания, чем при пневмониях бактериального генеза. Критериями постановки диагноза «атипичной» пневмонии являются затруднительность выделения возбудителей с помощью традиционного бактериологического исследования и неэффективность терапии пеницилинами и сульфаниламидами [40].

В настоящее время, несмотря на постоянное совершенствование и внедрение новых диагностических методов, разработки терапевтических и профилактических мероприятий, ожидаемые результаты не увенчались существенным успехом и внебольничная пневмония по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности у детей [30]. Данные отечественной и зарубежной литературы об этиологии пневмоний у детей весьма противоречивы. Наиболее частыми возбудителями внебольничных пневмоний являются: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Myc. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, вирусы гриппа [35]. В настоящее время *Haemophilus influenzae*, *Myc. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae* являющиеся основными возбудителями «атипичных» пневмоний, в отличие от бактериальных агентов отличаются отсутствием роста на стандартных питательных средах, внутриклеточной локализацией, длительной персистенции в организме человека, устойчивостью к β -лактамам антибиотикам и аминогликозидам [1,18].

Mycoplasma pneumoniae занимает промежуточное положение между вирусами, бактериями и простейшими, является мембрано-ассоциированным микроорганизмом, возможностью к саморепликации, длительной персистенции, вследствие особой структуры РНК и ДНК, обуславливающих резистентность к различным агентам, прежде всего к пенициллину и другим бета-лактамам [90]. В последнее время все большее значение в структуре этиологических агентов внебольничной пневмонии, отводится так называемым «атипичным» возбудителям, прежде всего *Myc. pneumoniae* и *Chl. pneumonia* [22,54, 58].

Mycoplasma pneumoniae и *Chl. pneumoniae* являясь внутриклеточными микроорганизмами по результатам исследования Сечко И. А., Козыро А. В., Сукало Т.И.(2009) могут длительно персистировать в клетках эпителия, лимфоузловом кольце, обуславливать осложнённое течение и являться причиной обострения хронической бронхолёгочной патологии, что ведёт к сложностям диагностике и лечению [58]. В последние годы частота *Myc. pneumoniae* в структуре внебольничных пневмоний по данным различных исследований колеблется в пределах 8-50% а *Chl. pneumoniae* в 10%-20% [1, 27].

По данным Бруснигиной Н.Ф (2009) у детей школьного возраста атипичные пневмонии, вызванные *Chl.pneumoniae* и *Myc.pneumoniae* составляют от 8 до 30% случаев заболевания. Наиболее часто микоплазменная пневмония диагностируется у детей старше 5 лет, достигая 20-30% от числа всех этиологически верифицированных внебольничных пневмоний. Наблюдаются эпидемиологические подъёмы заболеваемости, которые длятся в течение нескольких месяцев и повторяются каждые 3-5 лет [7, 86,119]. Сообщается, что основные клинические проявления микоплазменной пневмонии включают лихорадку, отхождение мокроты, анорексию, головную боль, боль в горле, причём чем меньше возраст, тем атипичнее клинические симптомы заболевания [91]. Не характерны лейкоцитоз и нейтрофилез, ускоренная СОЭ, на рентгенографии - усилением лёгочного рисунка, перибронхиальной или субсегментарной инфильтрацией [22,41]. Помимо стойкой или перемежающейся лихорадки, кашля и мокроты, клинические проявления *Myc. pneumoniae* включают обструктивный синдром, фиброз лёгких, плевральный выпот,

острый респираторный дистресс-синдром, тяжёлые симптомы поражения печени, почек, головного мозга, сердечно-сосудистой и нервной системы, которые представляют большую угрозу безопасности жизни детей. Эти тяжёлые или внелёгочные проявления могут быть результатом чрезмерного иммунного ответа или обильной бактериальной нагрузки [95, 117]. При микоплазменных пневмониях на рентгенографии лёгких преобладают диффузные, неомогенные, неплотные инфильтраты с нечёткими границами, прилежащих к междолевой плевре [60].

Исследования Гранитова В. М (2000) показывают, что *Chlamydophila* это облигатные внутриклеточные грамотрицательные бактерии с двухфазным циклом развития. Возбудитель выделяется с отделяемым из носоглотки при кашле, чихании, разговоре. Типичный возраст больных: 0-6 мес. и дети старше 7-10 лет [14]. В последние годы *Chl. pneumoniae* составляют 10-20% от этиологических факторов пневмоний, имея значительную роль – в формировании хронических заболеваний органов дыхания, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких, не утрачивая способности к существованию в субклинической форме [18].

Одним из характерных и постоянных признаков хламидийной пневмонии является малопродуктивный, мучительный кашель, который возникает одновременно с лихорадкой. В лёгких аускультативные изменения выражены умеренно. Наряду с ними наблюдаются признаки поражения верхних дыхательных путей – ринит, фарингит и ларингит, часто наблюдаются кожные, суставные, неврологические изменения. Обычно развитие фарингита и шейного лимфаденита, предшествуют или сопутствуют началу хламидийной пневмонии. В периферической крови характерно отсутствие лейкоцитоза и нейтрофильного сдвига. Без этиотропной терапии наблюдается длительное течение [16]. Рентгеноморфологические изменения при пневмонии, вызванной *C. pneumoniae*, характеризуются усилением лёгочного рисунка, перибронхиальной или субсегментарной инфильтрацией, могут выявляться несколько инфильтратов с двух сторон [34].

В связи с этим, увеличение частоты встречаемости и отсутствие патогномичных симптомов атипичных пневмоний

свидетельствуют о необходимости внедрения новых методов установления этиологического фактора.

1.2. Диагностическое значение состояния С-реактивного белка, прокальцитонина и цитокинов у детей

Изучение состояния инфекционно-воспалительного процесса, являющийся патогенетической основой развития внебольничных пневмоний у детей, наряду определением клинических критериев, необходимо оценивать по этиологическим, биохимическим, иммунологическим, функциональным и инструментальным показателям. Одними из наиболее информативных и надёжных маркеров воспалительного процесса при пневмонии являются С-реактивный белок и прокальцитонин [24]. В настоящее время сохраняется актуальность работ, посвящённых значению маркеров, определяющих течение заболевания и эффективности проводимой антибактериальной терапии. Приводятся данные о прогностических возможностях СРБ и ПКТ у детей, как наиболее информативных лабораторных критериев заболеваний и необходимости своевременного их определения [46,70].

ПКТ является прогормоном кальцитонина, продукта С-клеток щитовидной железы и является наиболее изученным биомаркером для проведения оптимальной антибиотикотерапии при сепсисе [78].

Овсянников Д. Ю (2019), изучая клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей, считает, что наиболее информативными и надёжными воспаления биохимическими маркерами бактериального генеза являются так называемые белки ответа острой фазы процесса: СРБ и ПКТ. Так концентрация ПКТ 0,5–2 нг/мл свидетельствует о локальной бактериальной инфекции, но может выявляться и у 20% детей больных респираторно-вирусной инфекцией. Уровень ПКТ >2 нг/мл чаще выявлялся у больных бактериемией с тяжёлой инфекционной патологией, в тоже время концентрацию ПКТ >2–4 нг/мл встречалась при энтеро- и аденовирусной инфекцией [37,45]. Уровень ПКТ более 2 нг/мл, характерен при бактериальном сепсисе, при вирусных инфекциях концентрация его остаются в норме или незначительно увеличена.

В исследование доказывається, необходимость проведения прокальцитонинового теста не только для определения тяжести

пневмонии, но как критерия проведения оптимальной антибиотикотерапии [109].

В обзорной статье показано, что учитывая умеренную диагностическую точность ПКТ при бактериальной пневмонии, рекомендуется использовать данный маркер в сочетании с другими данными для лечения детей с пневмонией [118].

Jefferson T., Jones M. A., Doshi P определяли уровень ПКТ при ВП в крови, что позволило сокращать длительность АБТ в 1,5-2 раза, сроки стационарного лечения, уменьшить частоту побочных лекарственных проявлений, являться одним из показателей осложнённого исхода болезни, способствовать сокращению развития резистентности бактерий у детей [87,112].

При обследовании детей с внебольничной пневмонией, вызванной *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* выявлен повышенный уровень ПКТ и СРБ сравнению с больными инфицированными респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусом и *Myc. Pneumoniae*, что может облегчить своевременную диагностику заболеваний [89]. Обнаруженная взаимосвязь уровней ПКТ и СРБ в работе Гиматдиновой Е. В., Хайруллиной Р. М., Гариповой М. И., Сотниковой Ю. М (2011) между тяжестью заболевания и дифференциальной диагностике бактериальных и небактериальных инфекций, позволило применять их в лабораторной диагностике и прогнозировании течения заболеваний у детей [13].

При обследовании детей с ВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* выявлен повышенный уровень ПКТ (0,135–0,142 нг/мл) и СРБ (8,268–9,216 мг/л) в сравнении с больными инфицированными аденовирусом и *Myc. Pneumoniae* (ПКТ - 0,095–0,104 нг/мл), что может облегчить своевременную диагностику заболеваний [89]. Таким образом, клинические проявления пневмоний являются результатом воспалительных реакций и необходимо определить роль СРБ и ПКТ в диагностике и течении атипичных пневмоний.

Одним из современных направлений в изучении патогенеза различных воспалительных заболеваний является исследование роли цитокинов, которые являются важными медиаторами в реакции организма на инфекцию, однако роль различных вариантов, повышенные уровни и ассоциации с течением

пневмонии у детей продолжают исследоваться [2,3,4,122]. Токсины, выделяемые *Muc. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae* оказывают цитотоксическое действие на эпителиальные клетки слизистой лёгких, стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов, острую клеточную воспалительную реакцию, тем самым вызывая повреждение дыхательных путей.

При развитии системной воспалительной реакции происходит гиперпродукция клетками различной природы биологически активных веществ, таких как TNF- α , IL-1, IL-6, интерферон, фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, простагландины, супероксидные радикалы, оксид азота, гистамин, тромбоксан A₂, оказывающих патогенное влияние на эндотелий, с нарушением микроциркуляции и увеличением проницаемости микрососудов. Это приводит к повреждению эндотелия кровеносных сосудов и проникновению бактериальных эндотоксинов в кровеносное русло детей [5,6,11,20].

В исследованиях Prasad R., Kapoor R., Srivastava R., Mishra O. P., Singh T. B. (2014) было показано о важнейшей роли цитокинов, являющихся иммунорегуляторными пептидами врождённого и приобретённого иммунитета и взаимосвязи их уровнем и клиническими критериями инфекционных заболеваний [105]. Важную роль в поддержании нормального тканевого гомеостаза при воспалении играют цитокины. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 IL-6 и TNF- α , продуцируются в ответ на внедрение патогенов и повреждение тканей, что стимулируют развитие местной воспалительной реакции, которая направлена на элиминацию патогена и заживление тканей. В случае, когда местное воспаление неэффективно, эти медиаторы продуцируются в тканях в больших количествах и активируют острофазовый ответ или воспалительную реакцию. Именно поэтому пристальное внимание привлекает изучение роли провоспалительных цитокинов, прежде всего в регуляции развития местного воспалительного процесса, а затем и регенерации тканей [8,11,21,38]. В группу провоспалительных цитокинов, которые при воздействии на иммунокомпетентные клетки инициируют воспалительный ответ относятся интерлейкины IL1, IL-6, IL8, IL12 и TNF- α [83].

TNF- α является цитокином, продуцируемым моноцитами и макрофагами, который при воспалительном процессе активирует эндотелиальные клетки, тем самым индуцирует продукцию противовоспалительных цитокинов (IL, IL-6, IL8) и приводящих к их синергидному эффекту Jeong D.-G., Seo J.-H., Heo S.-H (2015) [88]. TNF- α является центральным регулятором воспаления, усиливает выделение ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, что стимулирует воспаление, вызывает цитолиз и происходят гемодинамические расстройства [67].

При исследовании цитокинов у детей выявлено, при нетяжёлой пневмонии проявлялась гиперпродукция ИЛ-1, ИЛ-18, TNF- α и увеличением ИЛ-4, ИЛ-10, тогда как при тяжёлых формах наблюдалась гиперпродукция противовоспалительных и снижением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , TNF- α) [42,48].

Важнейшую иммунологическую роль в патогенезе заболевания имеет опосредованное повреждение лёгких. Кошкарина Е.А., Квашнина.Д.В., Широкова.И.Ю, изучив клинико-эпидемиологические и иммунологические характеристики микоплазменных пневмоний, при этом выявили, цитоадгезины *Myc. pneumoniae* вызывают воспалительный процесс гиперчувствительности замедленного типа, с последующим развитием дисбаланса цитокинов и системной воспалительной реакцией [33,98,100]. При обследовании детей с гипертермией бактериальной и вирусной этиологии было определено повышение концентрации цитокинов чаще у больных с бактериальной инфекцией. Выявлена взаимосвязь состояния цитокинов, показателей СРБ, ПКТ в результате активации иммунокомпетентных клеток при бактериальном процессе. Определение цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8 являются важнейшими критериями дифференциальной диагностики генеза заболевания [59,64,66].

Для оценки эффективности антибактериальной терапии необходимо проведение клинических исследований и состояния провоспалительных (ИЛ-6, TNF- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) [28].

Изучение цитокинов сыворотки крови при пневмонии типичной и атипичной этиологии у детей могут явиться критерием

определения этиологических факторов, диагностики, дифференциальной диагностики и проведения оптимальной терапии заболевания.

1.3. Основные направления лечебно-профилактической помощи при атипичных пневмониях у детей

Лечение пневмонии у детей должно быть комплексным и индивидуальным в каждом конкретном случае.

Оксигенотерапия. Оптимальной является оксигенация при уровне сатурации ниже 92%. В случаях падения сатурации ниже 90%, подача кислорода должна быть $\geq 90\%$, что уменьшает риск перевода пациента на искусственную вентиляцию лёгких в стационарном лечении [84].

Антипиретики (парацетамол, ибупрофен) при пневмонии назначают по показаниям, являясь симптоматическим мероприятием.

Мукоактивные препараты назначают при интенсивном малопродуктивном кашле, применяют амброксол, N-ацетилцистеин [15].

Бронхоспазмолитическая терапия назначается при развитии бронхообструктивного синдрома или у больных с сопутствующей бронхиальной астмой. Проводятся ингаляционное (желательно небулайзерное) применение $\beta 2$ -агонистов короткого действия и М-холинолитиков.

Кортикостероиды. Показания к кортикостероидам у детей ограничены, рекомендуются применять использовать только при тяжёлом и осложнённом течении заболевания.

Считается, что АБТ является единственным научно обоснованным этиотропным методом лечения, в этой связи определение возбудителя заболевания является определяющим условием эффективности введения больных [23]. Принципами АБТ пневмонии являются: эмпирическое назначение с учётом наиболее вероятного возбудителя, региональной чувствительности, возраста, токсичности и переносимости для конкретного ребёнка. АБТ необходимо проводить в течение первых 2 часов после госпитализации, в ОРИТ течение одного часа поступления больного [25]. У детей при ВП типичной этиологии, средней

тяжести по результатам исследования Таточенко В.К., Бакрадце М.Д., Поляковой А.С., Чащиной И.Л. рекомендуется амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, при тяжёлой осложнённой форме: амоксициллин/клавуланат или цефтриаксон. При ВП атипичной этиологии: макролид в возрастной дозе. При ВП без уточнения этиологии: амоксициллин, при отсутствии эффекта в течение 1-2 дней - макролид в возрастной дозе. Детям с аллергией к пенициллинам - цефалоспорин; при аллергии ко всем β -лактамам - макролид, предпочтительно 16-членный. Сохраняется проблема рационального применения АБТ пневмонии, обусловленная верификацией, с учётом выявления новых и изменчивостью существующих этиологических агентов, в том числе и атипичной флоры. Проведённый анализ выбора и дозы антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе выявил неправильные назначения при типичной пневмонии у 72% больных и атипичной пневмонии в 81% случаев [62].

В последние годы, сохраняется нерациональное использование макролидов (34%) и пероральных цефалоспоринов (18%) в стартовой терапии внебольничных пневмоний, в тоже время применение β -лактамных антибиотиков при атипичной пневмонии, проводившаяся у 81% больных оказались неэффективной [60].

Определение этиологического фактора ВП имеет решающее значение для проведения адекватной этиотропной терапии на ранних стадиях заболевания. *Myc. Pneumoniae* и *Chl. pneumoniae* основные возбудители атипичных пневмоний, являясь облигатными или факультативными внутриклеточными микроорганизмами не могут выявлены обычными микробиологическими методами и не реагируют на β -лактамные антибиотики. В тоже время на них воздействуют препараты, ингибирующие синтез белка, к которым относятся макролиды и тетрациклины ингибиторы синтеза ДНК [110].

В настоящее время, макролиды считаются препаратами выбора, учитывая минимальную ингибирующую концентрацию и высокую безопасность применения у детей при пневмонии атипичной этиологии.

Несмотря на то, что макролиды часто назначаются детям, по-прежнему недостаточно исследований об эффективности при внебольничных пневмониях.

В работах Ishiguro N, Koseki N, Kaiho M, Ariga T, Kikuta H, говорится, что в лечении *Myc. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae* инфекции в основном применяет макролидные антибиотики, однако эритромицин и азитромицин при всей эффективности, может вызывать побочные реакции в пищеварительном тракте, флебит, при длительном применении поражение печени и почек [82, 85].

В алгоритме выбора стартовой эмпирической антибактериальной терапии при среднетяжёлой форме внебольничной пневмонии у детей, вызванной атипичными бактериями (*Myc. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae*) рекомендуется назначение азитромицина, кларитромицина или джозамицина внутрь, при тяжёлой форме заболевания парентеральное введение эритромицина или левофлоксацина. Необходимо учитывать, что назначение фторхинолонов у детей возможно только при жизнеугрожающих ситуациях (10).

С появлением штаммов, устойчивых к терапии макролидами резистентная микоплазменная пневмония, в работе Chen Y. показывается увеличение продолжительности госпитализации детей, с повышением частоты осложнений [74]. В исследовании выявлено, что факторами риска развития резистентной микоплазменной пневмонии являются лихорадка более 10 дней, плевральный выпот, внелёгочные осложнения, рентгенологическая консолидация лёгких $\geq 2/3$, СРБ > 40 мг / л [81].

В исследования за 2017–2018 гг. приводятся данные о резистентности *Myc. pneumoniae* до 15% к макролидам и рекомендуется приоритетное применение джозамицина, учитывая высокую активность препарата в отношении *S. pneumoniae* и *Myc. pneumoniae* и минимальными побочными явлениями чем у азитромицина и кларитромицина [26,103].

Механизм действия джозамицина - 16-членного макролида, связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосомы, приводящего к бактериостатическому эффекту, замедлению роста и размножению бактерий, в высоких концентрациях возможен

бактерицидный эффект. Джозамицин высокоактивен в отношении многих грамположительных и некоторых грамотрицательных бактерий, с высокой активностью к атипичным микроорганизмам, в том числе *Chl. pneumoniae* и *Myc. pneumoniae*. Препарат устойчив и сохраняет активность к резистентным к 14-членным (эритромицин, кларитромицин) и 15-членным (азитромицин) макролидам патогенным микроорганизмам, при снижении частоты побочных явлений характерных для других макролидов [9].

Савенкова М.С., Савенков М.П считают, что у детей с микоплазменной инфекцией, обоснованной является терапия иммуномодулирующими препаратами, что позволяет в дальнейшем предотвратить персистенцию возбудителя [56].

Документально подтверждённая фармакологическая активность EP®7630 включает противовирусное и антибактериальное действие, иммуномодулирующие свойства, ингибирующий эффект в отношении *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* и ряда других. Этот эффект вызывается механизмом иммуномодуляции, опосредованным активацией макрофагов (с участием цитокина интерферона-гамма) и последующим увеличением продукции оксида азота. Активированные макрофаги, в свою очередь, продуцируют различные цитокины, такие как интерлейкин IL-1, IL-2 и фактор некроза опухоли-альфа [92,115,116].

Применение *Pelargonium sidoides* EPs®7630 при клинической эффективности безопасно у детей и подростков с различными проявлениями ОРВИ. Препарат модулирует выработку секреторного иммуноглобулина А в слюне, IL-15 в сыворотке и слизистой оболочке носа и IL-6 в сыворотке крови [73].

Фармакологический препарат резистол - содержит экстракт корней *Pelargonium sidoides*, влияющий на модуляцию синтеза интерферона и противовоспалительных цитокинов, стимуляцию неспецифических защитных механизмов, активность НК-клеток, фагоцитоз, антимикробную, антибактериальную и противовирусную активность, обладает цитопротективными и антиоксидантными свойствами [51].

В исследовании Квашиной Л.В., Чернышова В.П., Матвиенко И. М., Игнатовой Т. Б., Осипшуре Д.О по изучению

эффективности резистола на активность иммунной защиты у детей с ОРВИ и респираторными рекуррентными инфекциями выявлено, достоверное увеличение НК-лимфоцитов и лейкоцитов, в сравнении больными не применявших «Резистол» [94].

Применение резистола лечению острых бронхитов и риносинуситов у детей, наряду с регрессии клинической проявлений заболевания, уменьшением количества этиологических патогенов, проявляют иммуномодулирующие свойства, что повышают неспецифическую резистентность организма [32]. При обследовании детей бронхиальной астмой с вирусной инфекцией верхних дыхательных путей, доказана эффективность Relargonium sidoides EPs®7630 в предотвращении частоты приступов заболевания [114].

ГЛАВА II

ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ И МАТЕРИАЛОВ

2.1. Общая характеристика наблюдаемых больных

В работе представлены результаты анамнестических, клинических, лабораторных, микробиологических, вирусологических, инструментальных и специальных методов обследований у 150 детей с внебольничными пневмониями в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, из них 30 больных с типичной и 120 с атипичной этиологией, находившихся на стационарном лечении в отделениях I, II экстренной педиатрии и детской реанимации Самаркандского филиала республиканского научного Центра экстренной медицинской помощи в период с 2019 по 2022 годы.

Верификация диагноза пневмонии проводилась по классификации основных клинических форм бронхолёгочных заболеваний у детей, одобренной на заседании XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания

Согласно классификации пневмоний по этиологии положенной в основу МКБ 10 пересмотра, подразделяются на бактериальную, вирусную, грибковую, паразитарную и другие, в частности: J13 -пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*; J14 - пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae*; J15.7 - пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae* и J16.0 -пневмония, *Chlamydomphila pneumoniae*.

Критериями включения являлись пневмонии детей вызванной типичной (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа B, *Staphylococcus aureus*), атипичной этиологией (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae*) подтверждённых рентгенологическими, бактериологическими, ИФА и ПЦР методами исследования. Критериями исключения являлись наличие грубой фоновой патологии, микст-инфицирование детей с бактериальными агентами или респираторными вирусами и COVID.

Исследование проводилось в 2 этапа:

На 1 этапе для установления диагностической значимости клинических признаков, взаимосвязи с маркерами системной воспалительной реакции и показателями цитокинов в зависимости от этиологического фактора заболевания, проведено обследование 150 больных внебольничной пневмонии, разделённых на 3 группы: I группа – 60 больных с микоплазменной этиологией, II группа – 60 больных с хламидийной этиологией и III группа (контрольная) – 30 больных с типичной этиологией. Для оценки нормативных лабораторных показателей обследованы 20 здоровых детей.

На 2 этапе для определения эффективности модифицированной терапии больные I группы с микоплазменной этиологией разделены на:

- Ia группу – 30 больных получавшие традиционную терапию;
- Ib группу – 30 больных получавшие джозамицин и резистол в комплексе с традиционной терапией; больные II группы с хламидийной этиологией разделены на:
 - IIa группу – 30 больных получавшие традиционную терапию
 - IIб группу – 30 больных получавшие джозамицин и резистол в комплексе традиционной терапии.

Джозамицин назначали по 30-50 мг/кг в 2-3 приёма в сутки внутрь, резистол детям от 1 года до 6 лет 10 капель 3 раза в день, от 6 до 12 лет по 20 капель 3 раза в день. Препараты применяли в течении всего курса лечения. Больные III группы – 30 больных получали традиционную терапию.

Формирование групп проводилось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

У больных в группах Ib (микоплазменной пневмонией) и IIб (хламидийной пневмонией) с модифицированной терапией в комплекс традиционной терапии были включены джозамицин и резистол.

Эффективность терапии у больных оценивалась по регрессу патологических клинических симптомов заболевания, по динамике

нормализации лабораторных, инструментальных данных, а также по изменению показателей специальных методов исследований.

При поступлении больным назначалась идентичная базисная терапия пневмонии в соответствии с используемыми на сегодняшний день протоколами и клиническими рекомендациями.

Выписка больных детей из стационара проводилась с учётом специфики работы службы экстренной медицинской помощи по стандартам диагностики и лечения, в которых рекомендуемые сроки стационарного лечения при внебольничной пневмонии составляют 11 дней. В дальнейшем, при необходимости, продолжалось динамическое наблюдение и лечение выписанных больных.

Анализ больных по половым различиям показал, что девочки составили 51,3%, мальчики 48,7% случаев, что несколько отличается от литературных данных, указывающих то, что дети мужского пола несколько чаще страдают внебольничной пневмонией, в нашем исследовании данный факт, вероятно связан с преобладанием в общей выборке больных пневмонии атипичной этиологией (n=120).

Среди обследованных больных большинство составляли дети в возрасте 1-6 лет - 68 (45,3%), старше 6 лет - 61 (40,7%) и значительно реже у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года - 21 (14,0%).

Преобладание доли детей с дошкольными и школьными возрастными группами вероятно относится к особенностям атипичных форм внебольничных пневмоний.

Распределение больных по характеру вскармливания до 6 месяцев жизни, показало некоторое преобладание искусственного и смешанного характера питания (92 детей - 61,3%) при пневмонии, указывающих на важность естественного питания в здоровье детей.

Проведённое обследование показало, что частота встречаемости анамнестических данных и клинической симптоматики в основном соответствуют общепринятым проявлениям внебольничной пневмонии у детей (таблица 2.1.1).

Таблица 2.1.1

Частота встречаемости анамнестических данных и клинических проявлений при поступлении у больных с внебольничной пневмонией

№	Признаки	больные с внебольничной пневмонией (n=150).	
		абс.	%
Начало заболевания			
1.	Острое	52	34,7
2.	Постепенное	98	65,3
Состояние при поступлении			
3.	Средней тяжести	118	78,7
4.	Тяжёлое	30	20,0
5.	Крайне тяжёлое	2	1,3
Температура			
6.	<37,0°С	22	14,7
7.	37,1-37,9°С	69	46,0
8.	38,0-39,0°С	46	30,0
9.	> 39,0°С	12	8,0
Кашель			
10.	Сухой кашель	43	28,7
11.	Влажный	107	71,3
Мокрота			
12.	Скудная	65	43,3
13.	Обильная	85	56,7
Перкуторно в лёгких			
14.	Лёгочной звук	40	26,7
15.	Притупление	110	73,3

Аускультативно в лёгких			
16.	Жёсткое дыхание	115	76,7
17.	Ослабленное дыхание	35	23,3
Хрипы в лёгких			
18.	Крепитация	16	10,7
19.	Влажные хрипы	100	66,7
20.	Сухие хрипы	34	22,7
Дыхательная недостаточность			
21.	ДН 0 ст.	37	24,7
22.	ДН 1 ст.	65	43,3
23.	ДН 2 ст.	45	30,0
24.	ДН 3 ст.	3	2,0
Сопутствующие заболевания, осложнения			
25.	Ринит	29	19,3
26.	Конъюнктивит	28	18,7
27.	Фарингит	29	19,3
28.	Отит	10	6,7
29.	Увеличение подчелюстных, шейных, лимфатических узлов	27	18,0
30.	Бронхиальная астма	9	6,0
31.	Токсикоз	36	24,0
32.	Бронхообструктивный синдром	31	20,7
33.	Семейный характер пневмонии	24	16,0

Обращает на себя внимание высокая доля больных со средне-тяжёлыми формами заболевания.

Выявленные отличия частоты проявлений заболевания (таблица 2.1.1) от «классического» течения внебольничной пневмонии у детей, такие как высокая частота постепенного начала заболевания (65,3%), состояния средней тяжести (78,7%), наличия нормальной и субфебрильной температуры (60,7%), характеристик кашля и мокроты, изменения перкуторного лёгочного звука (26,7%), аускультативно в лёгких жёсткого дыхания (76,6%), отсутствия и слабо выраженной дыхательной недостаточности (68,0%), увеличения числа сопутствующих заболеваний в виде ринита, конъюнктивита и фарингита (19,3%, 18,7%, 19,3%), снижения проявлений токсикоза (24,0%), свидетельствуют о необходимости детального исследования с учётом особенностей типичной и атипичной этиологией заболевания.

Результаты исследования показали (таблицы 2.1.2), что при развитии ВП у детей повышается эндогенная продукция СРБ в 10,6 раз, ПКТ в 7,7 раз, про- и противовоспалительных цитокинов: IL-4 в 3,2 раза, IL-6 в 2,9 и TNF- α в 2,4 раза в сравнении с нормативными показателями ($P < 0,001$).

Таблица 2.1.2

Показатели маркеров воспаления и цитокинов у больных с внебольничной пневмонией ($M \pm m$).

Показатели	Норма	Внебольничная пневмония (n=150)	P
СРБ (мг/л)	3,3 \pm 0,2	35,0 \pm 0,9	<0,001
ПКТ (нг/л)	0,16 \pm 0,01	1,23 \pm 0,03	<0,001
IL-4 пг/мл	4,8 \pm 0,3	15,4 \pm 0,4	<0,001
IL-6 пг/мл	16,3 \pm 0,7	46,8 \pm 3,1	<0,001
TNF- α пг/мл	24,5 \pm 0,8	57,8 \pm 1,5	<0,001

Примечание: P – достоверность различий между нормативными

Повышение концентрации маркеров воспаления и цитокинов у больных с ВП, свидетельствуют об ответной реакции организма ребёнка на инфекционный агент, степень которых вероятнее всего зависит от конкретного этиологического агента, результаты

которых будут представлены в сравнительном анализе у детей с типичной и атипичной пневмонией.

Анализ изменений содержания СРБ, ПКТ при поступлении в сыворотке крови больных с пневмонией типичной этиологии показал, что концентрации определяемых показателей в крови были существенно выше как по сравнению нормативными показателями, так и с уровнем пневмонией атипичного генеза (таблицы 2.1.3).

При этом содержание СРБ у больных с типичной пневмонией по сравнению с нормативными показателями увеличивалось более чем в 14,8 раз, ПКТ в 11,9 раз, при атипичной пневмонии СРБ в 9,6 и ПКТ в 6,6 раз соответственно ($P < 0,001$). Анализ содержания исследуемых биомаркеров воспаления показывает значимое преобладание концентрации СРБ и ПКТ у детей с пневмонией типичной этиологии в 1,5 и ПКТ в 1,8 раз в сравнении пневмонии с атипичной этиологией ($P < 0,001$).

Таблица 2.1.3.

Показатели маркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией ($M \pm m$).

Показатели	Норма	Группа ТП	Группа АП	P_1	P_2	P_3
СРБ (мг/л)	$3,3 \pm 0,2$	$48,7 \pm 2,2$	$31,8 \pm 0,7$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
ПКТ (нг/л)	$0,16 \pm 0,01$	$1,91 \pm 0,07$	$1,06 \pm 0,02$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание: P_1 – достоверность различий между нормативными значениями и типичной пневмонией, P_2 – нормативными значениями и атипичной пневмонией, P_3 – между типичной и атипичной пневмонией.

Наблюдаемая закономерность изменений содержания СРБ, ПКТ свидетельствуют о более высокой активности воспалительного процесса развивающихся при пневмонии типичной этиологии в сравнении с атипичной, что может явиться дифференциально-диагностическим критерием заболеваний.

Ведущими медиаторами инфекционного воспаления у новорождённых являются фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6. Противовоспалительными свойствами обладают интерлейкин 4, подавляющий активность макрофагов и секрецию ими TNF- α и IL-6. В этой связи проводилось исследование показателей цитокинового профиля для дифференциальной

диагностики внебольничной пневмонии в зависимости от этнологического фактора.

Анализ полученных данных (таблица 2.1.4) показал, что у больных с типичной пневмонией были увеличены сывороточные концентрации IL-4 в 3,4 раза и IL-6 в 2,9 раза, содержание TNF- α было повышено более чем в 2,6 раза в сравнении с нормативными показателями ($P < 0,001$). В тоже время сравнительный анализ цитокинов в зависимости от этиологического фактора показал, что содержание IL-4, IL-6 и TNF- α при пневмонии типичной этиологии было существенно меньше в 1,7, 1,6 и 1,7 раза соответственно, чем у больных пневмониями атипичной этиологии ($P < 0,001$).

Таблица 2.1.4

Показатели цитокинов у больных с внебольничной пневмонией ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группа ТП	Группа АП	P_1	P_2	P_3
IL-4 пг/мл	4,8 \pm 0,3	9,6 \pm 0,6	16,9 \pm 0,4	<0,001	<0,001	<0,001
IL-6 пг/мл	16,3 \pm 0,7	29,7 \pm 1,5	46,9 \pm 1,0	<0,001	<0,001	<0,001
TNF- α пг/мл	24,5 \pm 0,8	36,2 \pm 2,2	62,6 \pm 1,4	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: P_1 – достоверность различий между нормативными значениями и типичной пневмонией, P_2 – между нормативными значениями и атипичной пневмонией, P_3 – между типичной и атипичной пневмонией.

Таким образом, выявленные значимо более высокие концентрации ключевых провоспалительных цитокинов IL-4 и IL-6 и TNF- α у детей с атипичной и типичной пневмонией по сравнению со здоровыми детьми, является показателем активации иммунокомпетентных клеток в ответ на бактериальное воспаление. Установленные изменения уровней цитокинов в крови при сравнительном анализе групп с типичной и атипичной пневмонией у детей, вероятно являются проявлениями воздействия этиологического фактора заболевания.

Выявленные особенности содержания маркеров инфекционно-воспалительного процесса (СРБ, ПКТ) и цитокинов (IL-4 и IL-6, TNF- α) у больных с типичной и атипичной пневмонией свидетельствуют о необходимости дальнейшего детального исследования показателей с учётом этиологического фактора.

2.2. Специальные методы исследования

1. Микробиологические исследования проводились путём забора материала из глубины зева и определяли по бактериоскопическому методу в мазках, окрашенных по Грамму.

2. Определение IgM и IgG (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydothila pneumoniae*) в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) тест-системами «Хлами-Бест-IgM-стрип» и «ХламиБест-IgG-стрип», «SERION ELISA classic *Mycoplasma pneumoniae* IgG/IgM/IgA». Определение IgM и IgG (хламидии и микоплазмы) проводилось на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (Siemens, Германия).

3. Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови определялось на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (Siemens, Германия);

4. Определение прокальцитонина в сыворотке крови проводили на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Advia Centaur (Siemens, Германия).

5. Иммунологические исследования: тест системы для определения цитокинов основаны на «сендвич» - методе трехфазного иммуноферментного анализа. Концентрацию цитокинов IL-4, IL-6 и TNF- α определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем Вектор-Бест (г.Новосибирск, Россия) в частном диагностическом медицинском центре «BIONURMEDSERVIS» (г. Самарканд).

2.3. Статистические методы

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере программой Statistica 10. Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с определением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), традиционной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), OR - отношения шансов. Статистическая значимость полученных измерений определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Корреляционный анализ проводился корреляционная зависимость для выявления

статистической взаимосвязи двух или более случайных величин с использованием метода Пирсона (r).

Статистическую достоверность в изучении качественных значений определяли по методу χ^2 , в случае малых объёмов групп по точному двустороннему критерию Фишера для четырёхпольных таблиц.

Для определения значимости частоты встречаемости анамнестических данных и клинической симптоматики у больных характеризующих особенности течения заболевания в зависимости от этиологического фактора при пневмонии у детей проводился сравнительный анализ по типу «случай-контроль», для проведения расчёта отношения шансов (Odds Ratio, OR). Верификация достоверности полученных результатов проводилась с применением критерия хи-квадрат (χ^2) для четырехпольной таблицы при значении ошибки ($P < 0,05$).

ГЛАВА III

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Своевременная диагностика атипичных пневмоний нередко вызывает затруднение и чаще всего заболевания вначале проходят под ошибочными клиническими диагнозами острых вирусных или других бактериальных инфекций.

Культуральная диагностика атипичных пневмоний затруднена, так как микоплазмы и хламидии, не выявляются при микроскопии мазка мокроты, при стандартном бактериологическом посеве мокроты или крови. В этой связи диагностика должна основываться, в первую очередь, на выявлении особенностей анамнестических данных и клинических проявлений заболевания у больного и при необходимости подтверждается серологически или проведением полимеразно-цепной реакции.

3.1. Особенности анамнестических, клинических и лабораторных показателей при атипичных пневмониях у детей

Для определения значимости частоты встречаемости анамнестических данных и клинической симптоматики у больных характеризующих особенности течения типичной и атипичной пневмонии у детей, был проведён анализ произвольных таблиц сопряжённости (таблицы 3.1.1).

Сравнительный анализ исследуемых показателей у больных с типичной и атипичной пневмонии показал, что при атипичной пневмонии основная доля частоты детей с наблюдалась в возрасте старше 6 лет (47,5%), в сравнении с пациентами с типичной этиологией (13,3%) при достоверной значимости данного возрастного диапазона (OR=8,88; CI=1,934-17,88; $\chi^2=11,61$; $p=0,001$). Среди других возрастных групп частоты заболевания не прослеживалась значительная разница.

Таблица 3.1.1
Частота анамнестических данных и клинических проявлений при внебольничной пневмонии у больных.

Показатель	Частота выявления (%)		OR	χ^2	P	ДИ min	ДИ max
	группа АП	группа ТП					
Возраст							
До 1 года	7,5	40,0	0,12	21,05	0,001	0,04	0,33
1 год	45,0	46,7	0,94	0,03	0,870	0,42	2,09
6 лет	47,5	13,3	5,881	11,61	0,001	1,934	17,88
Пол							
Мальчики	45,0	63,3	0,47	3,23	0,072	0,21	1,08
Девочки	55,0	36,7	2,11	3,23	0,072	0,93	4,82
Вскармливание до 6 месяцев							
Естественное	36,7	46,7	0,66	1,01	0,314	0,30	1,48
Смешанное	31,7	33,3	0,93	0,03	0,861	0,40	2,17
Искусственное	31,7	20,0	1,85	1,58	0,209	0,70	4,91
Начало заболевания							
Острое	22,5	83,3	0,06	39,21	0,000	0,02	0,17
Постепенное	77,5	16,7	17,22	39,21	0,001	6,02	49,29
Состояние							
Средней тяжести	84,2	56,7	4,07	10,82	0,001	1,70	9,73
Тяжёлое	15,8	36,7	0,32	6,51	0,011	0,13	0,79
Крайне тяжёлое	0,0	6,7	0,00	8,11	0,004	-	-
Температура							
<37,0°С	17,5	3,3	6,15	3,85	0,050	0,79	47,71
37,1-37,9°С	54,2	13,3	7,68	16,11	0,001	2,53	23,36
38,0-39,0°С	24,2	53,3	0,28	9,72	0,002	0,12	0,64
> 39,0°С	2,5	30,0	0,06	24,66	0,001	0,01	0,24
Кашель							
Сухой кашель	30,0	23,3	1,41	0,52	0,470	0,55	3,58
Влажный	70,0	76,7	0,71	0,52	0,470	0,28	1,80

Мокрота									
Скудная	50,8	13,3	6,72	13,74	0,001	2,21	20,43		
Обильная	49,2	86,7	0,15	13,74	0,001	0,05	0,45		
Перкуторно в лёгких									
Лёгочной звук	14,2	10,0	1,49	0,36	0,548	0,41	5,44		
Укорочение, притупление	85,8	90,0	0,67	0,36	0,548	0,18	2,47		
Аускультативно в лёгких									
Жёсткое дыхание	86,7	36,7	11,23	33,54	0,001	4,52	27,90		
Ослабленное дыхание	13,3	63,3	0,09	33,54	0,001	0,04	0,22		
Хрипы в лёгких									
Крепитирующие	7,5	23,3	0,27	6,31	0,012	0,09	0,79		
Влажные	70,0	53,3	2,04	3,00	0,083	0,90	4,62		
Сухие	22,5	23,3	0,95	0,01	0,922	0,37	2,46		
Дыхательная недостаточность									
ДН 0 ст.	30,0	3,3	12,43	9,18	0,002	1,63	94,76		
ДН 1 ст.	47,5	26,7	2,49	4,24	0,039	1,03	6,03		
ДН 2 ст.	22,5	60,0	0,19	16,07	0,001	0,08	0,45		
ДН 3 ст.	0,0	10,0	0,00	12,24	0,001	-	-		
Сопутствующие заболевания, осложнения									
Ринит	21,7	10,0	2,49	2,09	0,148	0,70	8,86		
Конъюнктивит	20,8	10,0	2,37	1,86	0,173	0,66	8,45		
Фарингит	21,7	10,0	2,49	2,09	0,148	0,70	8,86		
Отит	20,8	6,7	3,68	3,26	0,071	0,82	16,52		
Увеличение л/у	7,5	3,3	2,35	0,67	0,413	0,29	19,32		
Бронхиальная астма	6,7	3,3	2,07	0,47	0,492	0,25	17,23		
Интоксикация	12,5	70,0	0,06	43,50	0,001	0,02	0,16		
БЭС	25,0	3,3	9,67	6,87	0,009	1,26	74,04		
Семейный характер пневмонии	19,2	3,3	6,88	4,48	0,034	0,89	53,13		

Примечание: показатели OR, χ^2 , P – достоверность различий, ДИ min и ДИ max между группами.

При атипичной и типичной пневмонии одинаково страдали как мальчики, так и девочки, характер вскармливания детей до 6 месяцев не имел отличий.

При типичной пневмонии чаще встречалось острое развитие заболевания (83,3% случаев). При атипичной пневмонии частота постепенного развития клинической симптоматики заболевания (77,5%) характеризовалось значимой величиной в сравнении типичной пневмонией (OR=17,22; CI=6,02-49,29; $\chi^2=39,21$; $p=0,001$).

При поступлении в стационар состояние средней тяжести значительно чаще наблюдалось при атипичной пневмонии (82,4%), имевшую значимую разницу (OR=4,07; CI=1,70-9,73; $\chi^2=10,82$; $p=0,011$), в сравнение заболеванием типичной флорой (56,7%),

При пневмонии атипичной этиологии в 54,2% случаях протекает на фоне субфебрильной температуры, фебрильной в 24,2% и в единичных случаях у больных (2,5%) регистрировалась выше $39,0^{\circ}\text{C}$, что значительно отличалась от пневмонии типичной этиологии – 13,3,0%, 53,3% и 30,0% случаях соответственно. Частота температурной реакции в пределах $37,1-37,9^{\circ}\text{C}$ при атипичной пневмонии, имела существенные различия от типичной флоры (OR=7,68; CI=2,53-23,36; $\chi^2=16,11$; $p=0,001$).

При атипичной пневмонии чаще наблюдалось отхождение скудной трудноотделяемой мокроты (50,8%), что встречалось значительно реже при типичной пневмонии - 13,3% (OR=6,72; CI=2,21-20,43; $\chi^2=13,74$; $p=0,001$).

Физикальные данные у детей с атипичной пневмонией были весьма скудными. Достаточно редко перкуторно определялся ясный лёгочной звук – 14,2% случаях (OR=1,49; CI=0,41-5,44; $\chi^2=0,36$; $p=0,548$), аускультативно в большинстве случаев жёсткое дыхание – 86,7%, что в сравнении с пневмонией типичной этиологией в 36,7% случаях, имело достоверную разницу (OR=11,23; CI=4,52-27,90; $\chi^2=33,54$; $p=0,001$). Характеристика хрипов в лёгких не имела значимой разницы в отличии от пневмонии типичной этиологии.

При атипичной пневмонии наблюдались высокие частоты отсутствия (12,43%) или незначительной одышки (47,5%), что проявлялось значимой разницей в сравнении типичной пневмонией (OR=12,43; CI=1,63-94,76; $\chi^2= 9,18$; $p=0,002$ и OR=2,49; CI=1,03-6,03; $\chi^2= 4,24$; $p=0,039$) соответственно.

При анализе частоты сопутствующих заболеваний и осложнений у детей с атипичной пневмонией в сравнении с пневмонией типичной этиологии, выявлена склонность развития бронхообструктивного синдрома – 25,0% (OR=9,67; CI=1,26-74,04; $\chi^2= 6,87$; $p=0,009$) и определялась высокая частота «семейного» характера заболевания – 19,2% случаев (OR=6,88; CI=10,89-53,13; $\chi^2= 4,48$; $p=0,034$) соответственно.

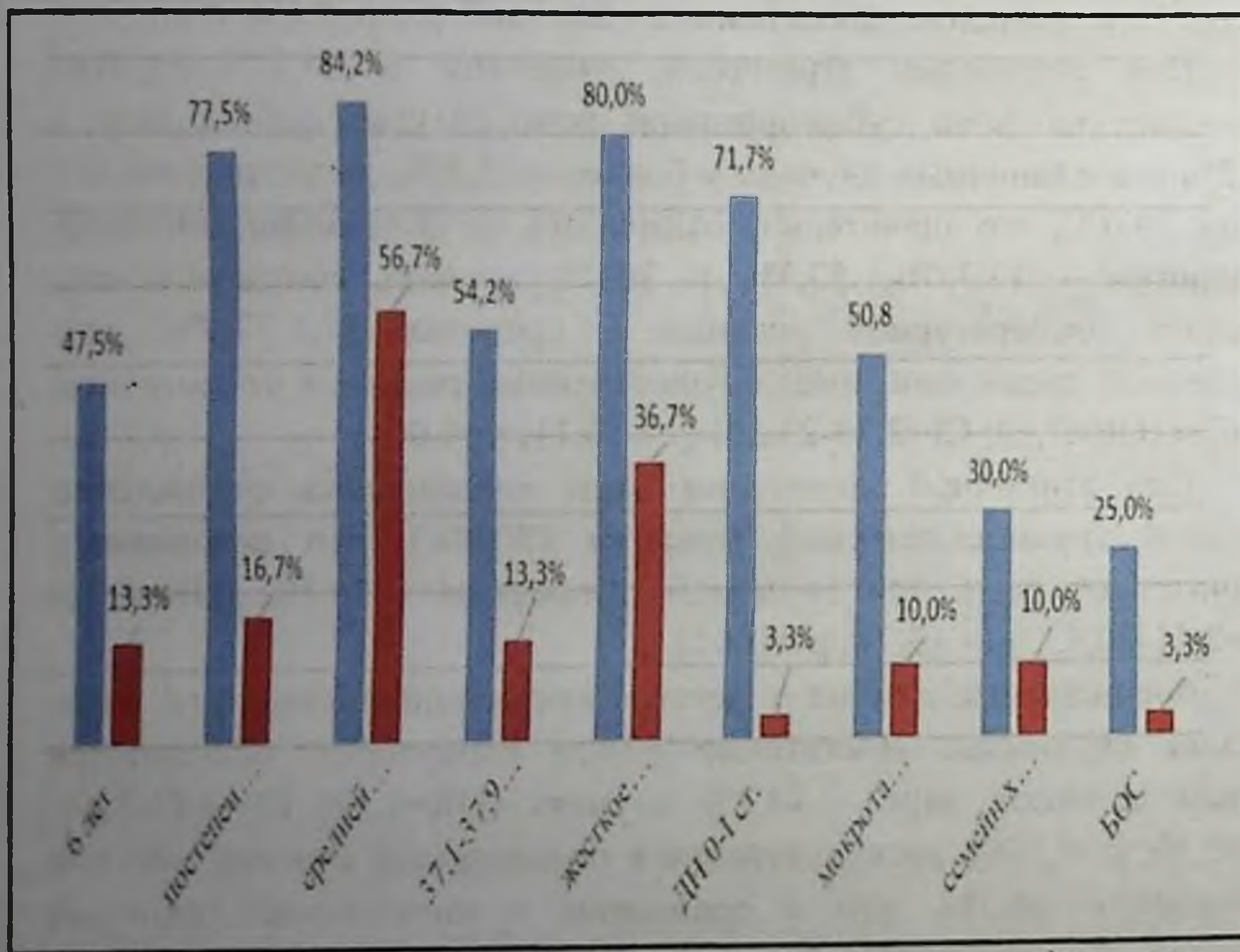


Рисунок 3.1.1 Диагностическая ценность анамнестических данных и клинических проявлений при внебольничной пневмонии у больных.

■ Примечание: – группа атипичной пневмонии,
 ■ – группа типичной пневмонии.

Проведённый анализ частоты анамнестических данных и клинических проявлений (рисунок 3.1.1) позволил рекомендовать в качестве дополнительных диагностических критериев определения этиологического фактора для пневмонии атипичного генеза: возраст детей старше 6 лет, постепенное развития заболевания, состояние средней тяжести, субфебрильная температура, скудная трудноотделяемая мокрота, аускультативно жёсткое дыхание, отсутствие или незначительная одышка, склонность развития бронхообструктивного синдрома и высокая частота «семейного» характера заболевания.

Результаты сравнительного анализа исследуемых показателей (таблица 3.1.2) у больных с этиологически верифицированной пневмонией *Myc Pneuoniae* (I группа) и типичной пневмонией (III группа), показали, что распределения детей по возрасту, вносящих вклад в структуру заболеваемости позволили установить, что наибольшее число детей с *M. Pneuoniae* принадлежало к возрастной группе старше 6 лет (56,7%), в сравнении с пациентами с типичной этиологией (13,3%) с достоверной значимостью (OR=8,50; P<0,001, CI=2,64 - 27,39; $\chi^2=15,39$; p=0,001). Среди других возрастных групп в структуре частоты заболеваний в зависимости от этиологического фактора не прослеживалась значительная разница.

Таблица 3.1.2

Частота анамнестических данных и клинических проявлений при внебольничной пневмонии у больных.

показатель	Частота выявления (%)		OR	χ^2	P	ДИ min	ДИ max
	I группа	III группа					
Возраст							
До 1 года	6,7	40,0	0,11	15,20	0,000	0,03	0,37
1 год	36,7	46,7	0,66	0,83	0,361	0,27	1,61
6 лет	56,7	13,3	8,50	15,39	0,001	2,64	27,39
Пол							
Мальчики	43,3	63,3	0,44	3,20	0,074	0,18	1,09
Девочки	56,7	36,7	2,26	3,20	0,074	0,92	5,56
Вскармливание до 6 месяцев							
Естественное	35,0	46,7	0,62	1,15	0,285	0,25	1,50
Смешанное	38,3	33,3	1,24	0,22	0,643	0,50	3,12
Искусственное	26,7	20,0	1,45	0,48	0,488	0,50	4,21
Начало заболевания							
Острое	31,7	83,3	0,09	21,37	0,001	0,03	0,28
Постепенное	68,3	16,7	10,79	21,37	0,001	3,58	32,53
Состояние							
Средней тяжести	81,7	56,7	3,41	6,39	0,011	1,29	9,02
Тяжёлое	18,3	36,7	0,39	3,64	0,056	0,14	1,04
Крайне тяжёлое	0,0	6,7	0,00	4,09	0,043	-	-
Температура							
<37,0°С	15,0	3,3	5,12	2,76	0,097	0,62	42,45
37,1-37,9°С	55,0	13,3	7,94	14,34	0,001	2,47	25,57
38,0-39,0°С	26,7	53,3	0,32	6,21	0,013	0,13	0,80
> 39,0°С	3,3	30,0	0,08	13,26	0,001	0,02	0,40
Кашель							
Сухой кашель	46,7	23,3	2,88	4,58	0,032	1,07	7,71
Влажный	53,3	76,7	0,35	4,58	0,032	0,13	0,93

Мокрота							
Скудная	71,7	13,3	16,44	27,28	0,001	4,99	54,2
Обильная	28,3	86,7	0,06	27,28	0,001	0,02	0,20
Перкуторно в лёгких							
Ясный лёгочной звук	13,3	10,0	1,38	0,21	0,649	0,34	5,65
Укорочение, притупление	86,7	90,0	0,72	0,21	0,649	0,18	2,95
Аускультативно в лёгких							
Жёсткое дыхание	93,3	36,7	24,18	33,76	0,001	6,88	85,01
Ослабленное дыхание	6,7	63,3	0,04	33,76	0,001	0,01	0,15
Хрипы в лёгких							
Крепитирующие	6,7	23,3	0,23	5,18	0,023	0,06	0,88
Влажные	68,3	53,3	1,89	1,94	0,164	0,77	4,65
Сухие	25,0	23,3	1,10	0,03	0,862	0,39	3,06
Дыхательная недостаточность							
ДН 0 ст.	21,7	3,3	8,02	5,12	0,024	1,00	64,59
ДН 1 ст.	50,0	26,7	2,75	4,46	0,035	1,06	7,14
ДН 2 ст.	28,3	60,0	0,26	8,44	0,004	0,10	0,66
ДН 3 ст.	0,0	10,0	0,00	6,21	0,013	-	-
Сопутствующие заболевания, осложнения							
Ринит	6,7	10,0	0,64	0,31	0,578	0,13	3,08
Конъюнктивит	11,7	10,0	1,19	0,06	0,813	0,28	4,97
Фарингит	30,0	10,0	3,86	4,47	0,034	1,04	14,36
Отит	6,7	3,3	2,07	0,42	0,515	0,22	19,39
Увеличение л/у	10,0	6,7	1,56	0,27	0,600	0,29	8,22
Бронхиальная астма	3,3	3,3	1,00	0,00	1,000	0,09	11,49
Игтоксикация	8,3	70,0	0,04	37,02	0,001	0,01	0,13
БОС	21,7	3,3	8,02	5,12	0,024	1,00	64,59
Семейный характер пневмонии	21,7	3,3	8,02	5,12	0,024	1,00	64,59

Примечание: показатели OR, χ^2 , P – достоверность различий, ДИ min и ДИ max между группами.

Пневмониями различной этиологии в равной степени страдали как мальчики, так и девочки, характер вскармливания детей до 6 месяцев также не отличался друг от друга.

При микоплазменной пневмонии начало заболевания в основном ассоциировалось постепенным нарастанием клинической симптоматики (68,3%), явившейся достоверно значимым критерием в сравнении с пневмонией типичной этиологии (OR=10,79; CI=3,58-32,53; $\chi^2=21,37$; $p=0,001$).

При поступлении в стационар состояние средней тяжести у детей значительно чаще наблюдалось при микоплазменной пневмонии (81,7%) в отличие от заболевания вызванной типичной флорой (56,7%), при их достоверной разнице (OR=3,41; CI=1,29-9,02; $\chi^2=6,39$; $p=0,011$).

При микоплазменной пневмонии заболевание в 70,0% случаях протекает на фоне нормальной или субфебрильной температуры, фебрильной в 26,7% и в единичных случаях у больных (3,3%) регистрировалась выше $39,0^{\circ}\text{C}$, что значительно отличалась от частотных характеристик при пневмонии типичной этиологии - 16,6%, 53,3% и 30,0% соответственно. При этом лихорадка в пределах $37,1-37,9^{\circ}\text{C}$ при пневмонии с *M. Pneumoniae*, имела существенные различия от типичной флоры (OR=7,94; CI=2,47-25,57; $\chi^2=14,34$; $p=0,001$).

Основной жалобой, с которой обращались пациенты с микоплазменной пневмонией, был кашель, который появлялся с первых дней заболевания имея сухой, коклюшеподобный характер (47,6%), в дальнейшем проявляющейся скудной трудноотделяемой мокротой (71,7%), что реже встречалось при типичной пневмонии - 23,3% и 13,3% соответственно (OR=2,88; CI=1,07-7,71; $\chi^2=4,58$; $p=0,032$ и OR=16,44; CI=4,99-54,2; $\chi^2=27,28$; $p=0,001$).

Физикальные данные у детей с микоплазменной пневмонией были весьма скудными. Достаточно редко перкуторно определялся лёгочной звук - 13,3% случаях (OR=1,38; CI=0,34-5,65; $\chi^2=0,21$; $p=0,649$), аускультативно в большинстве случаев жёсткое дыхание - 93,3%, что в сравнении с пневмонией типичной этиологией, имело достоверную разницу (OR=24,18; CI=6,88-85,01; $\chi^2=33,76$;

$p=0,001$). Характеристика хрипов в лёгких не имела значимой разницы в отличии от пневмонии типичной этиологии.

При микоплазменной пневмонии наблюдались высокие частоты отсутствия (21,7%) или незначительной одышки (50,0%), что проявлялось значимой разницей в сравнении типичной пневмонией (OR=8,02; CI=1,00-64,59; $\chi^2= 5,12$; $p=0,024$ и OR=2,75; CI=1,06-7,14; $\chi^2= 4,46$; $p=0,035$).

При анализе частоты сопутствующих заболеваний и осложнений у детей с микоплазменной пневмонией в сравнении с пневмонией типичной этиологии, склонность развития фарингита – 30,0% (OR=3,86; CI=1,04-14,36; $\chi^2=4,47$; $p=0,034$), бронхообструктивного синдрома – 21,7% (OR=8,02; CI=1,0-64,59; $\chi^2= 5,12$; $p=0,024$) и определялась высокая частота «семейного» характера заболевания - 21,7% случаев (OR=8,02; CI=1,0-64,59; $\chi^2= 5,12$; $p=0,024$) соответственно.

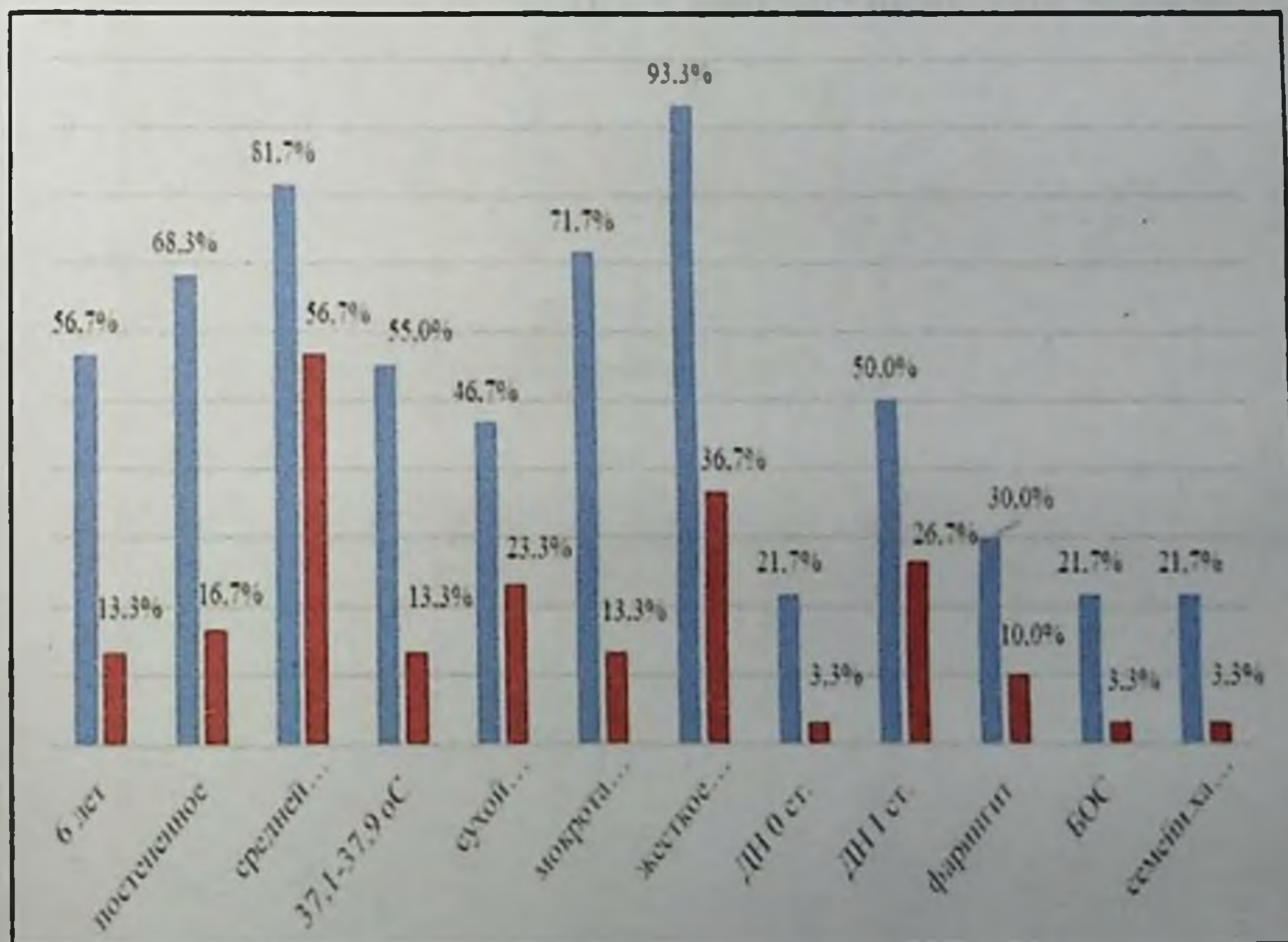


Рисунок 3.1.2 Диагностическая ценность анамнестических данных и клинических проявлений при внебольничной пневмонии у больных.

Примечание: ■ – I группа, ■ – III группа.

Данные проведённого анализа наглядно продемонстрированные на рисунке 3.2.1, позволяют рекомендовать в качестве дополнительных критериев этиологической диагностики пневмоний, вызванных *Myc. Pneumoniae*: возраст детей старше 6 лет, постепенное развитие, «семейный» характер заболевания, состояние средней тяжести, субфебрильный характер температуры, непродуктивный, навязчивый, сухой кашель со скудной трудноотделяемой мокротой, отсутствие или ДН 1 степени, наличие фарингита и бронхообструктивного синдрома.

Проведённый анализ произвольных таблиц сопряжённости для определения значимости анамнестических сведений и клинической симптоматики у больных выявил ряд показателей имевших различную степень достоверности, характеризующих особенности течения ВП *Chl. Pneumoniae* (II группа) в сравнении с ВП типичной этиологии (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3

Частота клинических проявлений у больных при внебольничной пневмонии.

Показатель	Частота выявления (%)		OR	χ^2	P-value	ДИ min	ДИ max
	II группа	III группа					
Возраст							
До 1 года	8,3	40,0	0,14	13,09	0,001	0,04	0,44
1 год	53,3	46,7	1,31	0,36	0,551	0,54	3,14
6 лет	38,3	13,3	4,04	5,95	0,015	1,25	13,07
Пол							
Мальчики	46,7	63,3	0,51	2,23	0,136	0,21	1,25
Девочки	53,3	36,7	1,97	2,23	0,136	0,80	4,85
Вскармливание до 6 месяцев							
Естественное	38,3	46,7	0,7	0,6	0,4	0,3	1,7
Смешанное	25,0	33,3	0,7	0,7	0,4	0,3	1,7
Искусственное	36,7	20,0	2,3	2,6	0,1	0,8	6,5
Начало заболевания							
Острое	13,3	83,3	0,03	42,20	0,001	0,01	0,10
Постепенное	86,7	16,7	32,50	42,20	0,001	9,64	109,5
Состояние							
Средней тяжести	86,7	56,7	4,97	10,06	0,002	1,76	14,02
Тяжёлое	13,3	36,7	0,27	6,54	0,010	0,09	0,76
Крайне тяжёлое	0,0	6,7	0,00	4,09	0,043	-	-
Температура							
<37,0°С	20,0	3,3	7,25	4,50	0,034	0,90	58,70
37,1-37,9°С	53,3	13,3	7,43	13,33	0,001	2,31	23,90
38,0-39,0°С	21,7	53,3	0,24	9,18	0,002	0,09	0,62
> 39,0°С	5,0	30,0	0,12	10,82	0,001	0,03	0,50
Кашель							
Сухой кашель	13,3	23,3	0,51	1,44	0,23	0,16	1,56
Влажный	86,7	76,7	1,98	1,44	0,230	0,64	6,11

Мокрота									
Слизистая	30,0	13,3	2,79	3,01	0,083	0,85	9,15		
Обильная	70,0	86,7	0,36	3,01	0,083	0,11	1,18		
Перкуторно в лёгких									
Ясный лёгочный звук	15,0	10,0	1,59	0,43	0,511	0,40	6,36		
Укорочение, притупление	85,0	90,0	0,63	0,43	0,511	0,16	2,52		
Аускультативно в лёгких									
Жёсткое дыхание	80,0	36,7	6,91	16,63	0,001	2,60	18,33		
Ослабленное дыхание	20,0	63,3	0,14	16,63	0,001	0,05	0,38		
Хрипы в лёгких									
Крепитирующие	8,3	23,3	0,30	3,89	0,048	0,09	1,04		
Влажные	71,7	53,3	2,21	2,98	0,084	0,89	5,50		
Сухие	20,0	23,3	0,82	0,13	0,715	0,29	2,36		
Дыхательная недостаточность									
ДН 0 ст.	38,3	3,3	18,03	12,53	0,001	2,30	141,5		
ДН 1 ст.	45,0	26,7	2,25	2,83	0,093	0,87	5,85		
ДН 2 ст.	16,7	60,0	0,13	17,52	0,001	0,05	0,36		
ДН 3 ст.	0,0	10,0	0,00	6,21	0,013	####	####		
Сопутствующие заболевания, осложнения									
Ринит	36,7	10,0	5,21	7,09	0,008	1,42	19,18		
Конъюнктивит	30,0	10,0	3,86	4,47	0,034	1,04	14,36		
Фарингит	13,3	10,0	1,38	0,21	0,649	0,34	5,65		
Отит	8,3	3,3	2,64	0,80	0,370	0,29	23,64		
Увеличение л/у	31,7	6,7	6,49	6,99	0,008	1,40	30,09		
Бронхиальная астма	10	3,33	3,22	1,24	0,266	0,37	28,07		
Интоксикация	16,7	70,0	0,09	25,19	0,000	0,03	0,24		
БОС	28,3	3,3	11,47	7,81	0,005	1,4	91,0		
Семейный характер пневмонии	16,7	3,3	5,80	3,31	0,069	0,71	47,65		

Примечание: показатели OR, χ^2 , P – достоверность различий, ДН тип и ДИ тах между группами.

При установлении возрастной группы в структуре заболеваемости выявлено, что дети старше 6 лет (38,3% случаев), значимо чаще страдали *Chl. pneumoniae* в сравнении с пневмонией вызванной типичной микрофлорой (13,3%), являясь значимым критерием развития хламидийной пневмонии (OR=4,04; CI=1,25-13,07; $\chi^2=5,95$; $p=0,015$).

Начало развития заболевания обусловленной *Chl. pneumoniae* показало существенные различия, при которой в 86,7% случаев наблюдалось постепенное начало клинической картины заболевания, при достоверной значимости в сравнении пневмонии с типичной этиологией (OR=32,50; CI=9,64-109,5; $\chi^2=42,20$; $p=0,001$).

Для хламидийной пневмонии у больных более характерно состояние средней тяжести (86,7% случаев) в сравнении типичной пневмонией (56,7%) при значимой величине показателя (OR=4,97; CI=1,76-14,02; $\chi^2=10,06$; $p=0,002$).

Согласно нашим данным субфебрильная лихорадка (37,1-37,9°C) наблюдалась у большинства пациентов с хламидийной пневмонией (53,3% случаев) в сравнении с пневмонией типичной этиологии (13,3%), имея при этом достоверные отличия (OR=7,43; CI=2,31-23,90; $\chi^2=13,33$; $p=0,001$).

При хламидийной пневмонии наблюдался реже сухой (13,3%) и чаще влажный кашель с выделением обильной слизистой мокроты (86,7%), в тоже время практически не отличались по характеристикам от типичной пневмонии.

При хламидийной пневмонии у больных наблюдался перкуторно ясный лёгочной звук –15,0%, над зоной поражения часто выслушивалось жёсткое дыхание – 80,0% случаях, что имело значимые различия с пневмонией типичной этиологии (OR=6,91; CI=2,60-18,33; $\chi^2=6,91$; $p=0,001$). Характеристика хрипов в лёгких не имела достоверных различий в сравнении с пневмонией типичной этиологии.

Частота регистрации выраженности одышки была менее выраженной при хламидийной пневмонии в сравнении с пневмонией типичной этиологии, так отсутствие дыхательной недостаточности регистрировалась в 38,3% и 3,3% случаях соответственно заболеваниям, при достоверной разнице (OR=18,03; CI=2,30-141,5; $\chi^2=12,53$; $p=0,001$).

Отличием хламидийной пневмонии в сравнении с пневмонией типичной этиологии высокая частота развития ринитов в 36,7% (OR=5,21; CI=1,42-19,18; $\chi^2=7,09$; $p=0,008$), конъюнктивитов в 30,0% (OR=3,86; CI=1,04-14,36; $\chi^2=4,47$; $p=0,034$), в 31,7% случаев увеличение регионарных (тонзиллярных, шейных) лимфатических узлов (OR=6,49; CI=1,40-30,09; $\chi^2=6,99$; $p=0,008$) и БОС в 28,3% (OR=11,47; CI=1,40-91,00; $\chi^2=7,81$; $p=0,005$) соответственно.

Анализ частоты анамнестических данных и клинических проявлений выявил достоверно значимые критерии отличия Chl. Pneumoniae пневмонии и особенностью течения заболевания в сравнении с типичной пневмонией (рисунок 3.1.3) позволил выделить диагностические критерии определения этиологического фактора заболевания: возраст детей старше 6 лет, постепенное развитие болезни, состояние ребёнка средней тяжести, субфебрильная лихорадка, перкуторно ясный лёгочной звук, жёсткое дыхание, отсутствие, развитие ринита, конъюнктивита, увеличение регионарных лимфатических узлов и развитие бронхообструктивного синдрома у больных.

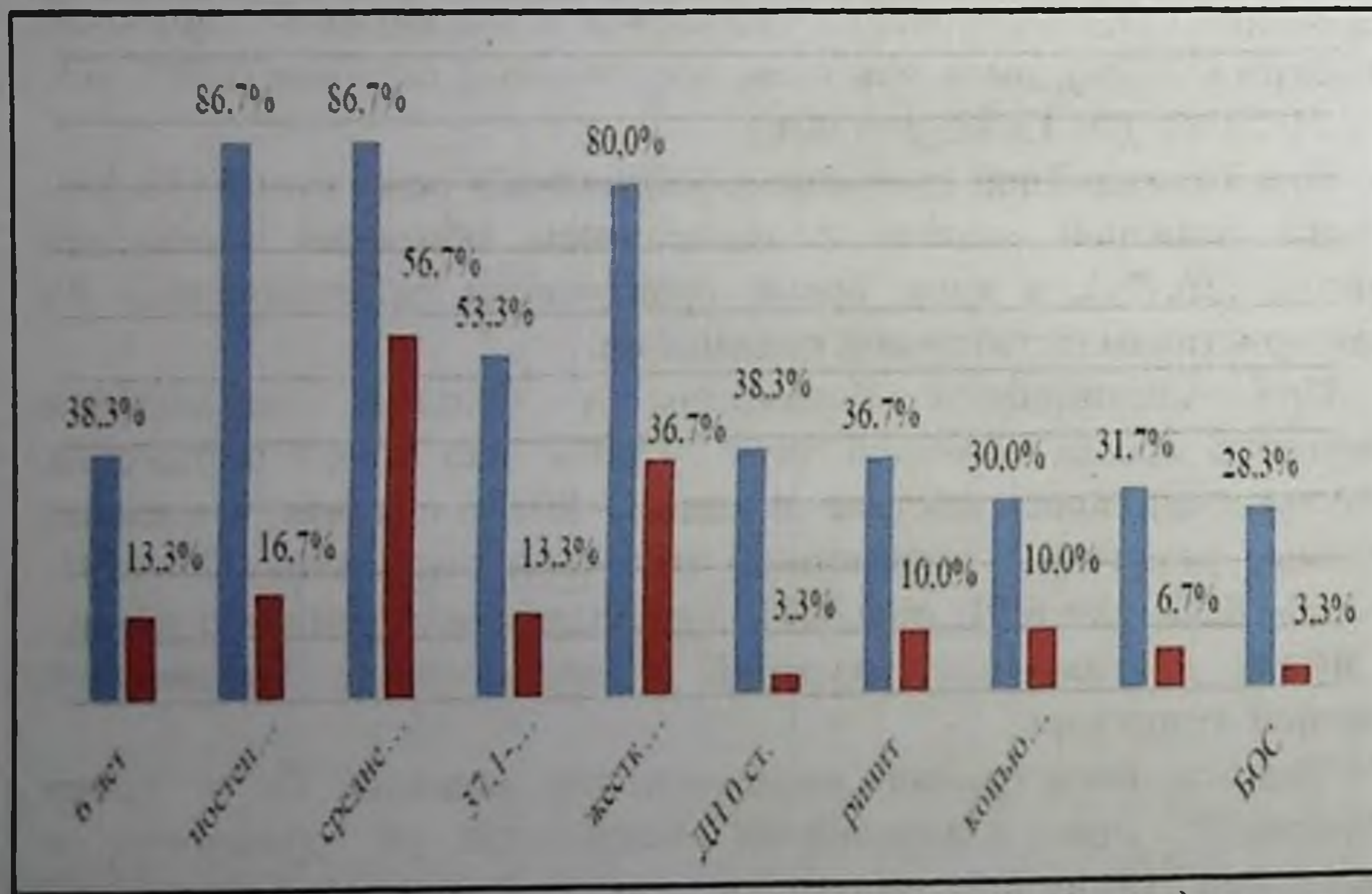


Рисунок 3.1.3. Диагностическая ценность анамнестических данных и клинических проявлений при внебольничной пневмонии у больных.

Примечание: ■ — II группа, ■ — III группа.

3.2. Состояние воспалительных маркеров и цитокинов при атипичной пневмонии у детей

Для проведения дифференциальной диагностики пневмоний в зависимости от этиологического фактора необходимо учитывать не только клиническую симптоматику, но представляется важным определение лабораторных показателей, в том числе и концентрации биологических маркеров воспалительного процесса и цитокинов.

При исследовании СРБ и ПКТ, проводившееся при поступлении в стационар у больных с микоплазменной (I группа) и хламидийной (II группой) пневмонией, выявлена значительная разница практически по всем изученным показателям по отношению к контрольным нормативам (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1

Показатели маркеров воспаления и цитокинов у больных с атипичной пневмонией ($M \pm m$).

Показатели	Норма	Группа I	Группа II	P_1	P_2	P_3
СРБ (мг/л)	$3,3 \pm 0,2$	$32,3 \pm 0,9$	$30,8 \pm 1,0$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,2$
ПКТ (нг/л)	$0,16 \pm 0,01$	$1,08 \pm 0,02$	$1,04 \pm 0,02$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,2$
IL-4 пг/мл	$4,8 \pm 0,3$	$15,8 \pm 0,5$	$18,0 \pm 0,6$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,01$
IL-6 пг/мл	$16,3 \pm 0,7$	$46,1 \pm 1,4$	$48,8 \pm 1,5$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,2$
TNF- α пг/мл	$24,5 \pm 0,8$	$61,4 \pm 1,9$	$65,9 \pm 2,0$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,2$

Примечание: P_1 – достоверность различий между нормативными значениями и микоплазменной пневмонией, P_2 – между нормативными значениями и хламидийной пневмонией, P_3 – между микоплазменной и хламидийной пневмонией.

Так, содержание СРБ в 9,8 раз и ПКТ в 6,7 раз при микоплазменной, СРБ в 8,9 раз и ПКТ в 6,3 раз при хламидийной пневмонии превышали нормативные показатели ($P < 0,001$). В тоже время наблюдалось незначительное превышение данных показателей при пневмонии микоплазменной этиологии по отношению к хламидийной пневмонии ($P > 0,1$, $P > 0,2$).

Выявленные закономерности оценки концентрации воспалительных биомаркёров СРБ и ПКТ в крови больных свидетельствуют о выраженной активности воспалительного процесса при пневмониях, вызванных патологическим влиянием

Мус. pneumoniae и Chl. pneumoniae на больного и, в сочетании с другими клинико-лабораторными параметрами, позволят проводить мониторинг заболевания, оценить эффективность медикаментозной терапии.

Внедрение в перечень клинических алгоритмов ведения атипичных пневмоний у детей исследования СРБ и ПКТ, даст возможность получить дополнительные критерии диагностики и лечения больных, что в свою очередь позволит принимать обоснованные решения в педиатрической практике.

Анализ полученных данных (таблица 3.2.1) показал, что у больных с атипичной пневмонией происходят значимые увеличения эндогенной продукции как противовоспалительных - IL-4, так и провоспалительных цитокинов - IL-6 и TNF- α , более в 3,2, 2,9 и 2,5 раза при микоплазменной и 3,6, 3,1 и 2,7 раза при хламидийной этиологии соответственно, по сравнению с нормативными показателями ($P < 0,001$).

Концентрации уровней провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF- α) при их существенном преобладании относительно нормы, не имело существенных отклонений относительно Мус. pneumoniae и Chl. pneumoniae пневмоний ($P > 0,2$).

При этом относительно максимальное увеличение концентрации IL-4 при хламидийной пневмонии ($18,0 \pm 0,6$ пг/мл) в сравнении с микоплазменной пневмонией ($15,8 \pm 0,5$ пг/мл) имело значимый характер в сравнении друг с другом ($P < 0,01$). Более выраженная гиперцитокинемия IL-4 в I группе больных характеризует повышенный иммунный ответ при микоплазменной пневмонии, что связано с ингибирующими свойствами данного цитокина, усиливающий защитный эффект в сравнении с хламидийной пневмонией.

Данные анализа показали, что в формировании пневмонического процесса у детей атипичными этиологическими факторами (Мус. pneumoniae и Chl. pneumoniae) значительная роль отводится гиперпродукции противовоспалительных цитокинов и снижением уровня провоспалительных цитокинов.

Результаты исследований показали, что иммунологические нарушения у больных детей с атипичной пневмонией характеризуются значимым повышением провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сравнении с нормативными

показателями ($P < 0,001$). У больных с микоплазменной пневмонией, значимость IL-4 более выражена в сравнении с хламидийной пневмонией.

Выявленные нарушения цитокиновых показателей свидетельствуют о возможности их использования как перспективных маркёров в ранней диагностике этиологического фактора и повысит возможность проведения корригирующей терапии пневмоний атипичной этиологии.

Для проведения сопоставимости проведённых исследований, результаты количественных показателей СРБ, ПКТ, IL-4, IL-6, TNF- α при внебольничной пневмонии у детей (таблицы 2.1.3, 2.1.4) пересчитывались на величину выраженности проявлений воспалительных маркеров и цитокинов по средней арифметической (M) с поправкой на стандартное отклонение средней арифметической (m). Получены следующие данные количественных величин по СРБ - $< 32,5$ мг/л, ПКТ - $< 1,08$ (нг/л), IL-4 - $< 17,3$ пг/мл, IL-6 - $> 48,4$ пг/мл и TNF- α - $> 66,2$ пг/мл.

Результаты сравнительного анализа произвольных таблиц сопряжённости (таблица 3.2.2), выраженность проявлений воспалительных маркеров и цитокинов показали, что при поступлении в стационар частота больных с высокими значениями СРБ – 57,5% (OR=6,76; $p=0,001$), IL-4 – 48,3% (OR=10,0; $p=0,001$), IL-6 – 48,3 (OR=13,10; $p=0,001$) и TNF- α – 25,0 (OR=4,67; $\chi^2=4,81$; $p=0,001$) достоверно чаще определялась при атипичной пневмонии в сравнении с заболеванием вызванной типичной флорой.

Таблица 3.2.2

Частота количественных величин воспалительных маркеров и цитокинов у больных при внебольничной пневмонии.

Показатель	Частота выявления (%)		OR	χ^2	P-value	ДИ min	ДИ max
	группа АП	группа ТП					
СРБ (мг/л)	57,5	16,7	6,76	16,01	0,001	2,42	18,88
ПКТ (нг/л)	54,2	96,7	0,04	18,53	0,001	0,01	0,31
IL-4 пг/мл	48,3	10,0	8,42	14,62	0,001	2,42	29,25
IL-6 пг/мл	48,3	6,7	13,10	17,36	0,001	2,99	57,45
TNF- α пг/мл	25,0	6,7	4,67	4,81	0,028	1,05	20,77

Примечание: показатели OR, χ^2 , P – достоверность различий, ДИ min и ДИ max между группами.

При атипичной пневмонии частота выраженности уровня ПКТ не имела значимых отличий от частотных характеристик при пневмонии типичной этиологии по $OR=0,04$, что свидетельствовало об отсутствии значимости его использования в дифференциальной диагностике заболеваний.

Таким образом, проведённый анализ особенностей частоты выраженности уровней воспалительных маркеров и цитокинов позволил выделить диагностические критерии атипичной пневмонии: СРБ - $<32,5$ мг/л, IL-4 - $<17,3$ пг/мл, IL-6 - $>48,4$ пг/мл и TNF- α - $>66,2$ пг/мл, являющихся факторами высокого риска развития и необходимости использования полученных данных для верификации этиологического фактора и течения заболевания.

3.3. Корреляционный анализ основных показателей клинической симптоматики, воспалительных маркеров и цитокинов при микоплазменной и хламидийной пневмониях у детей

Для определения значимости взаимосвязи проведённых исследований при внебольничной пневмонии у детей, проведён корреляционный анализ основного показателя клинической симптоматики - длительности стационарного лечения с маркерами воспалительного процесса – СРБ, ПКТ и показателями цитокинов IL-4, IL-6, TNF- α в группах больных с микоплазменной и хламидийной пневмониями, с последующей постройкой корреляционного графика, линии тренда и величины достоверности аппроксимации (таблица 3.3.1 и рисунках 3.3.1- 3.3.10).

Таблица 3.3.1

Корреляционная матрица изученных показателей (r).

Группы	к/д к СРБ	к/д к ПКТ	к/д к IL-4	к/д к IL-6	к/д к TNF- α
I (г)	0,72	0,25	0,82	0,69	0,74
II (г)	0,77	0,48	0,77	0,65	0,73

Примечание: r – сила корреляционной связи

Выявление высокой силы корреляционных положительных взаимосвязей между величинами койко-дней, с удовлетворительным показателем аппроксимации при СРБ при микоплазменной ($r=0,72$, $R^2=0,513$) и хламидийной этиологии ($r=0,77$, $R^2=0,591$), доказывают важнейшую роль процессов воспаления в течении заболевания у детей.

Как видно из рисунков 3.3.1 и 3.3.2, данные у больных показывают практически идентичные небольшие отклонения точек относительно линии тренда между показателями койко-днями к СРБ с удовлетворительным показателем аппроксимации при микоплазменной и хламидийной этиологии, что свидетельствует о возможности применения данных критериев в диагностике атипичных пневмоний у детей.

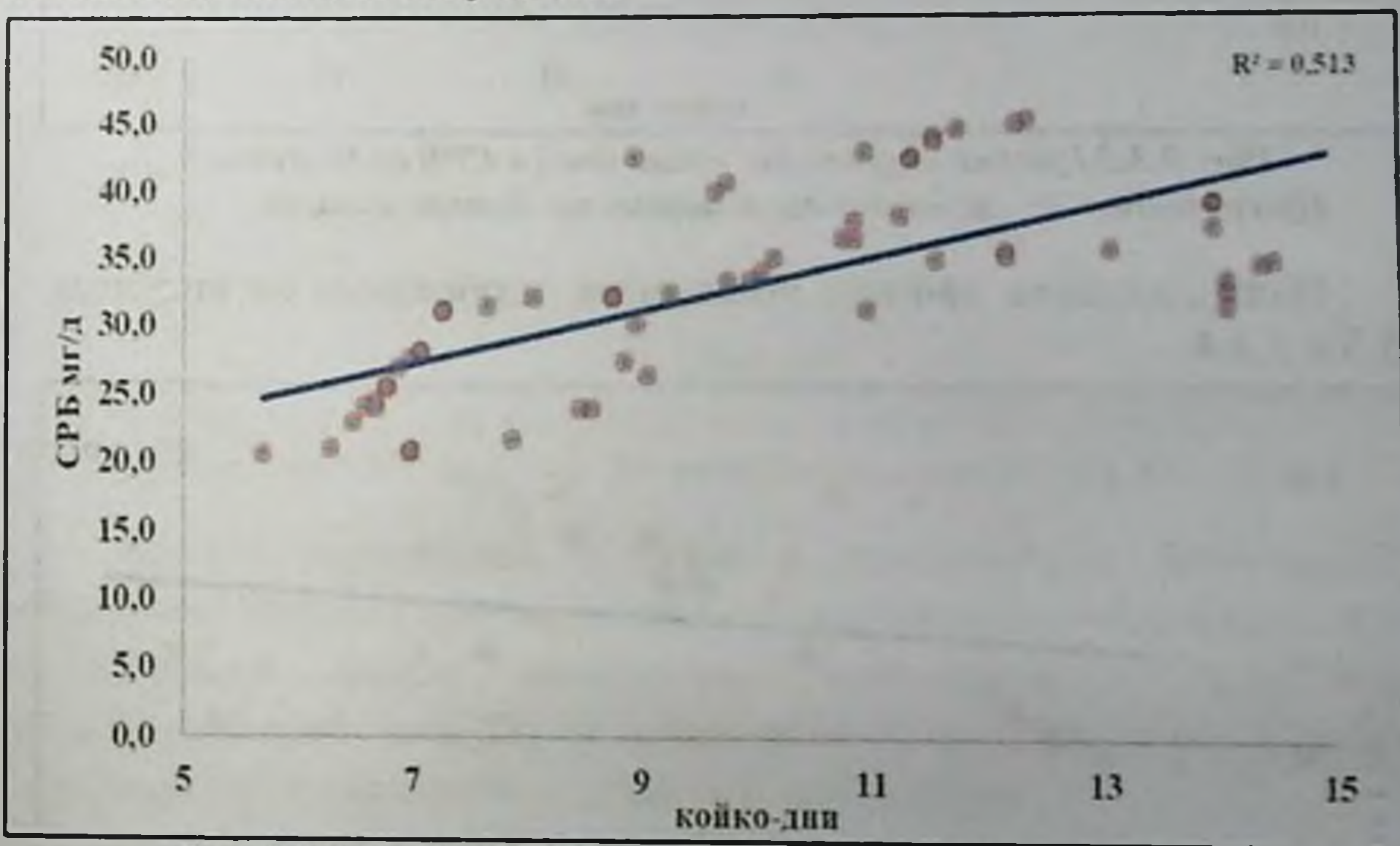


Рис. 3.3.1 График корреляции койко-дней к СРБ в I группе.
Примечание: R^2 - величина достоверности аппроксимации.

Между значениями койко-дней и ПКТ при микоплазменной пневмонии (таблица 3.4.1) имелись очень слабые ($r=0,25$, $R^2=0,052$), при хламидийной пневмониями слабые ($r=0,48$, $R^2=0,229$) корреляционные положительные взаимосвязи между собой, что свидетельствует о не валидности использования показателя в диагностике атипичных пневмоний у детей.

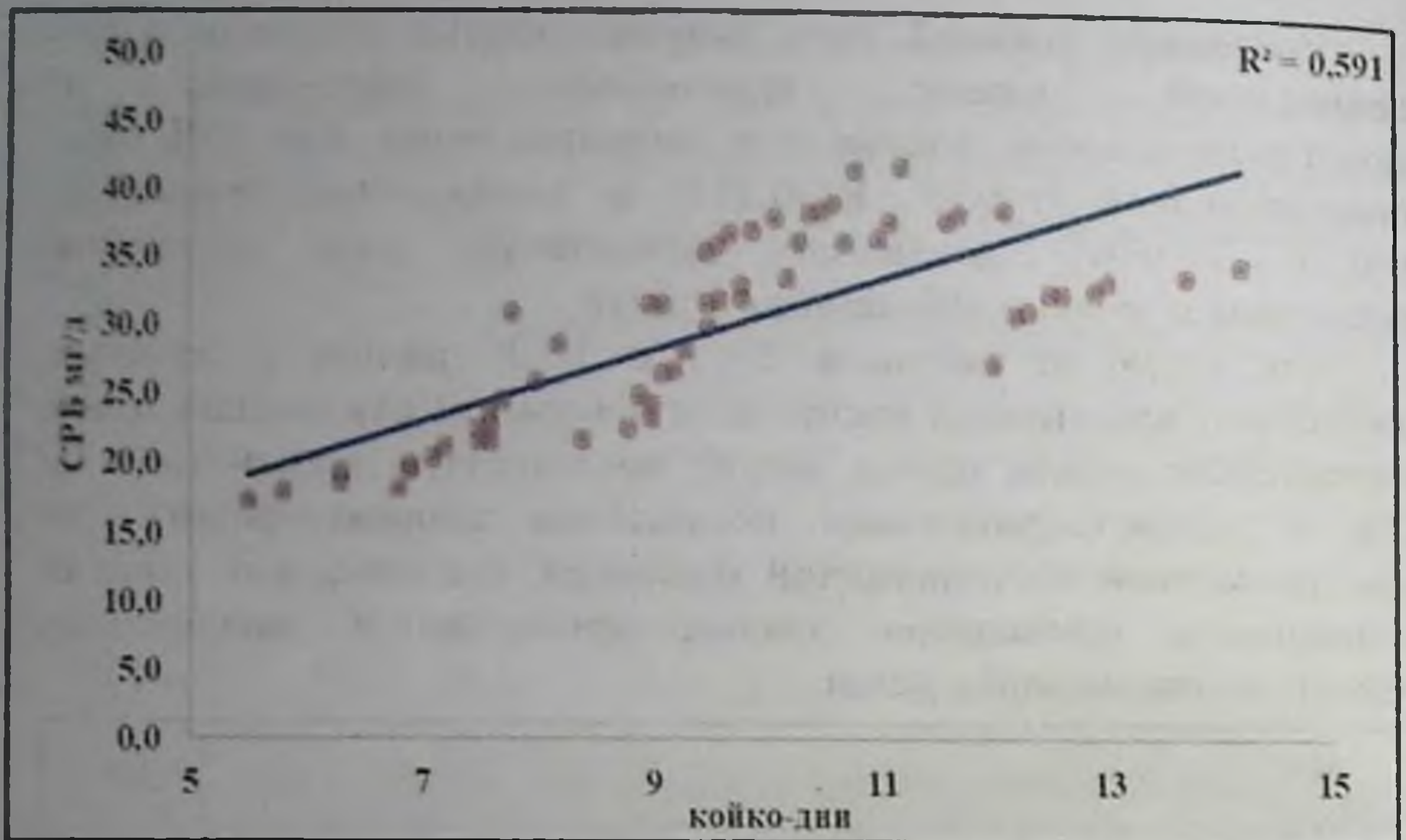


Рис. 3.3.2 График корреляции койко-дней к СРБ во II группе.
Примечание: R^2 - величина достоверности аппроксимации.

Подтверждение данного положения, изображено на рисунках 3.3.3 и 3.3.4

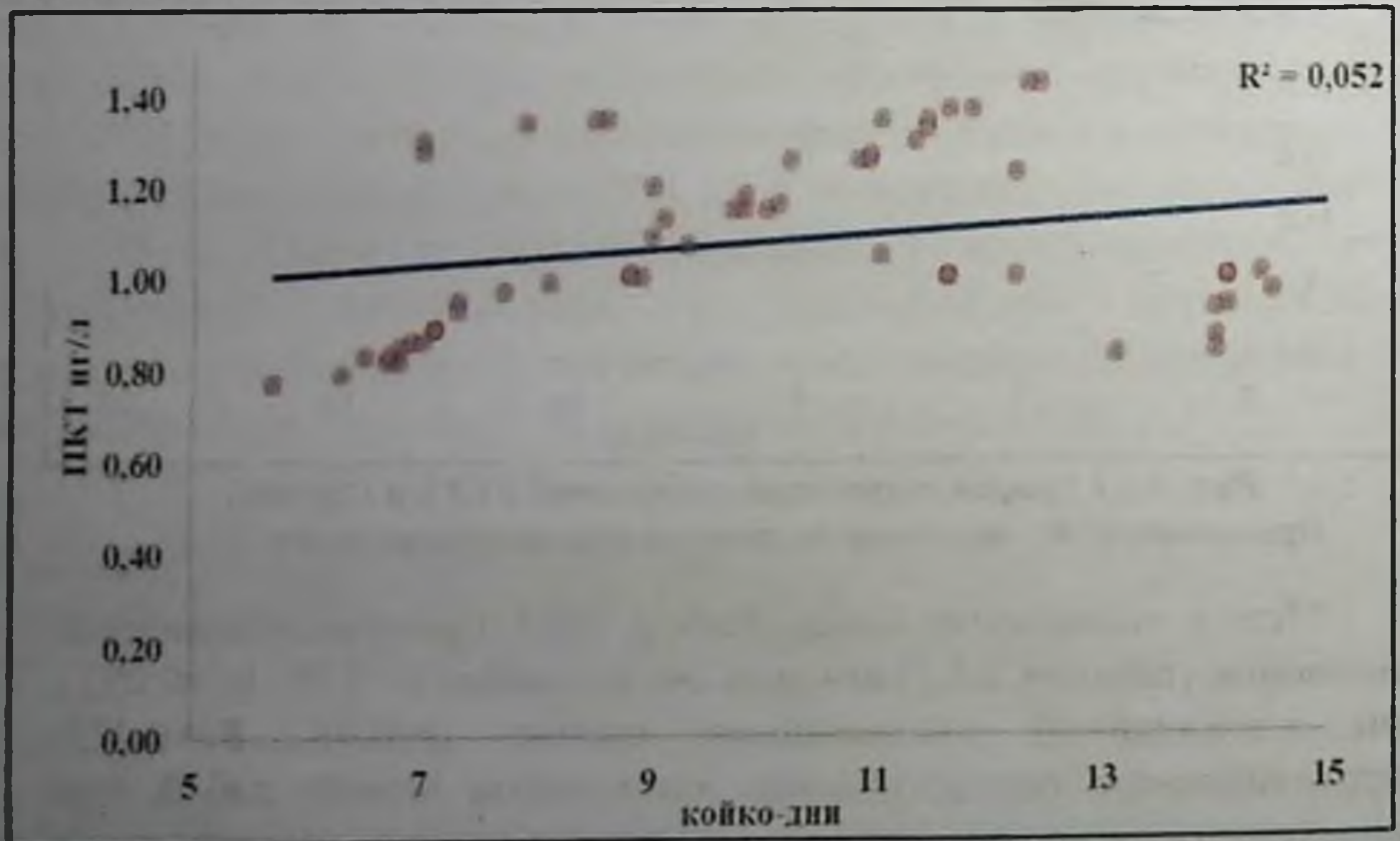


Рис. 3.3.3 График корреляции койко-дней к ПКТ в I группе.
Примечание: R^2 - величина достоверности аппроксимации.

наблюдается значительное расхождение точек по обе стороны от линии тренда, при недостаточной точности аппроксимации между показателями койко-дней к ПКТ при микоплазменной и хламидийной пневмониях у детей.

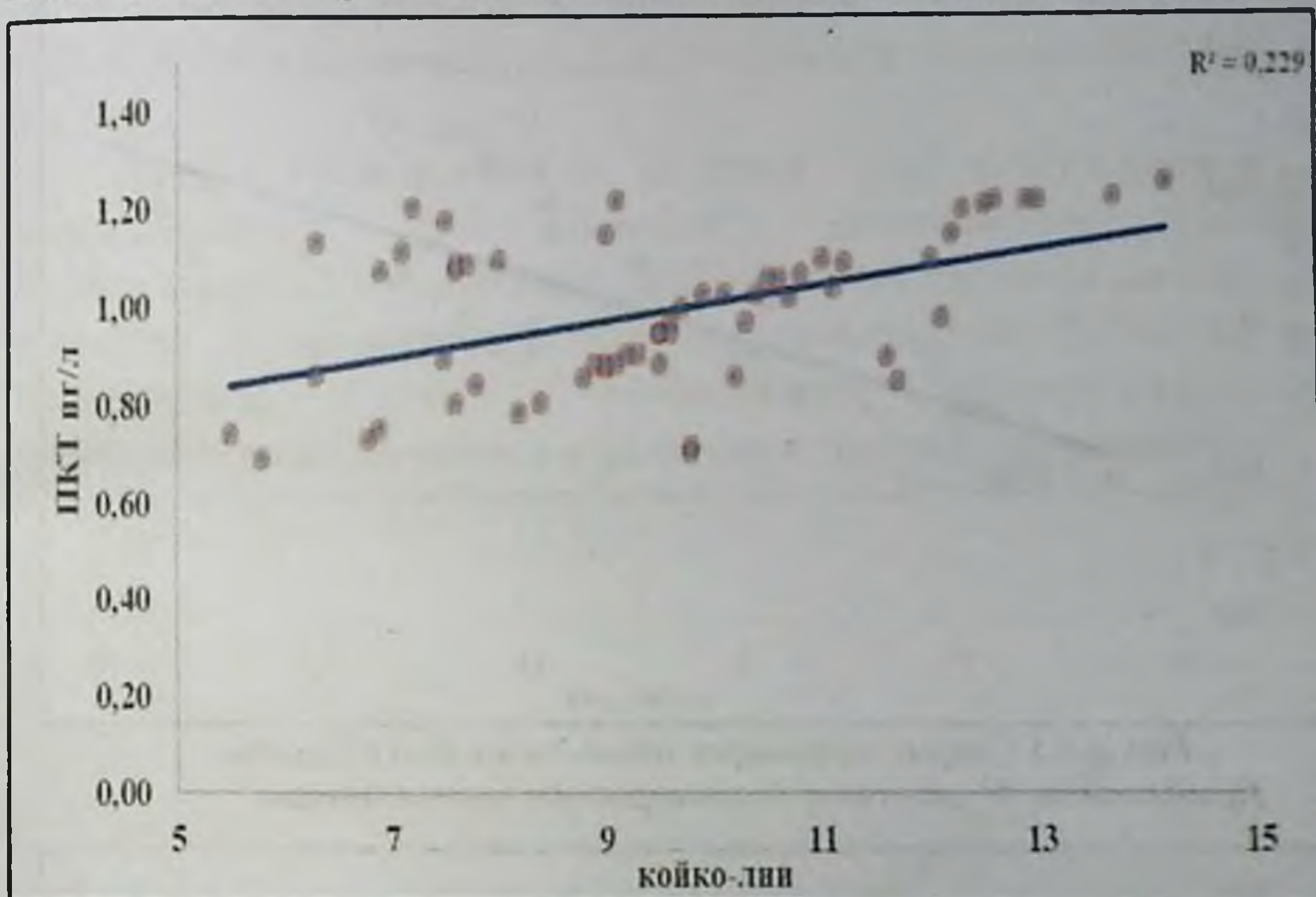


Рис. 3.3.4. График корреляции койко-дней к ПКТ в II группе.
Примечание: R^2 - величина достоверности аппроксимации.

Анализ показателей у детей с хламидийной пневмонией обнаружил наличие высокой силы корреляционных положительных взаимосвязей между величинами койко-дней и IL-4 при микоплазменной ($r=0,82$) и хламидийной ($r=0,77$) пневмониями подтверждая их важность в развитии заболевания.

На рисунках 3.3.5 и 3.3.6 выявляется значительная равномерная скученность точек на плоскости относительно линии тренда между показателями койко-дней к IL-4 при микоплазменной и хламидийной пневмониях, которые наряду с высокой положительной их корреляционной связи, при с удовлетворительной градации аппроксимации $R^2=0,675$ и $R^2=0,591$ соответственно, свидетельствует о валидности их использования в диагностике и прогнозе течения заболевания.

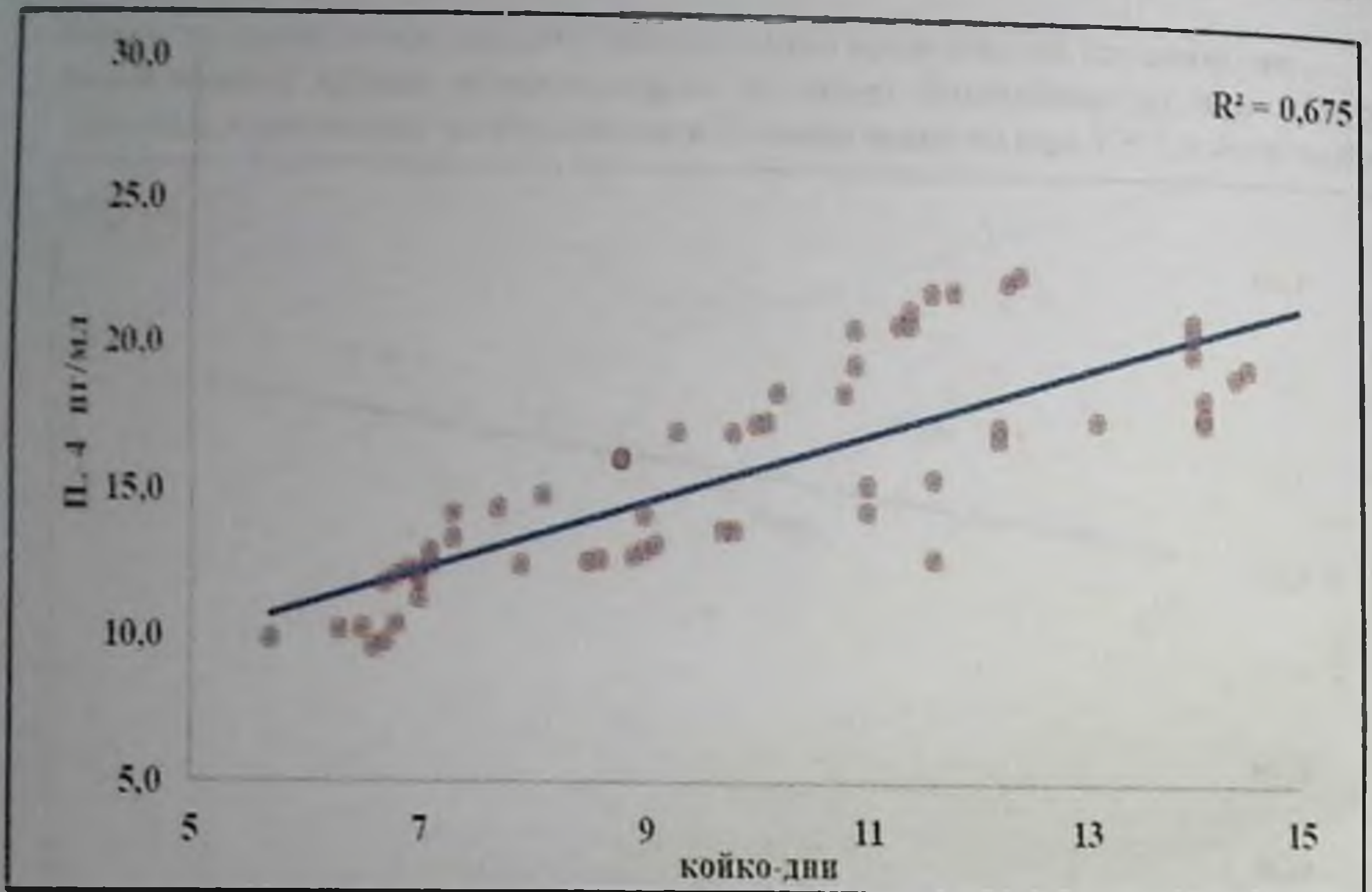


Рис. 3.3.5 График корреляции койко-дней к ИЛ-4 в I группе.
Примечание: R^2 - величина достоверности аппроксимации.

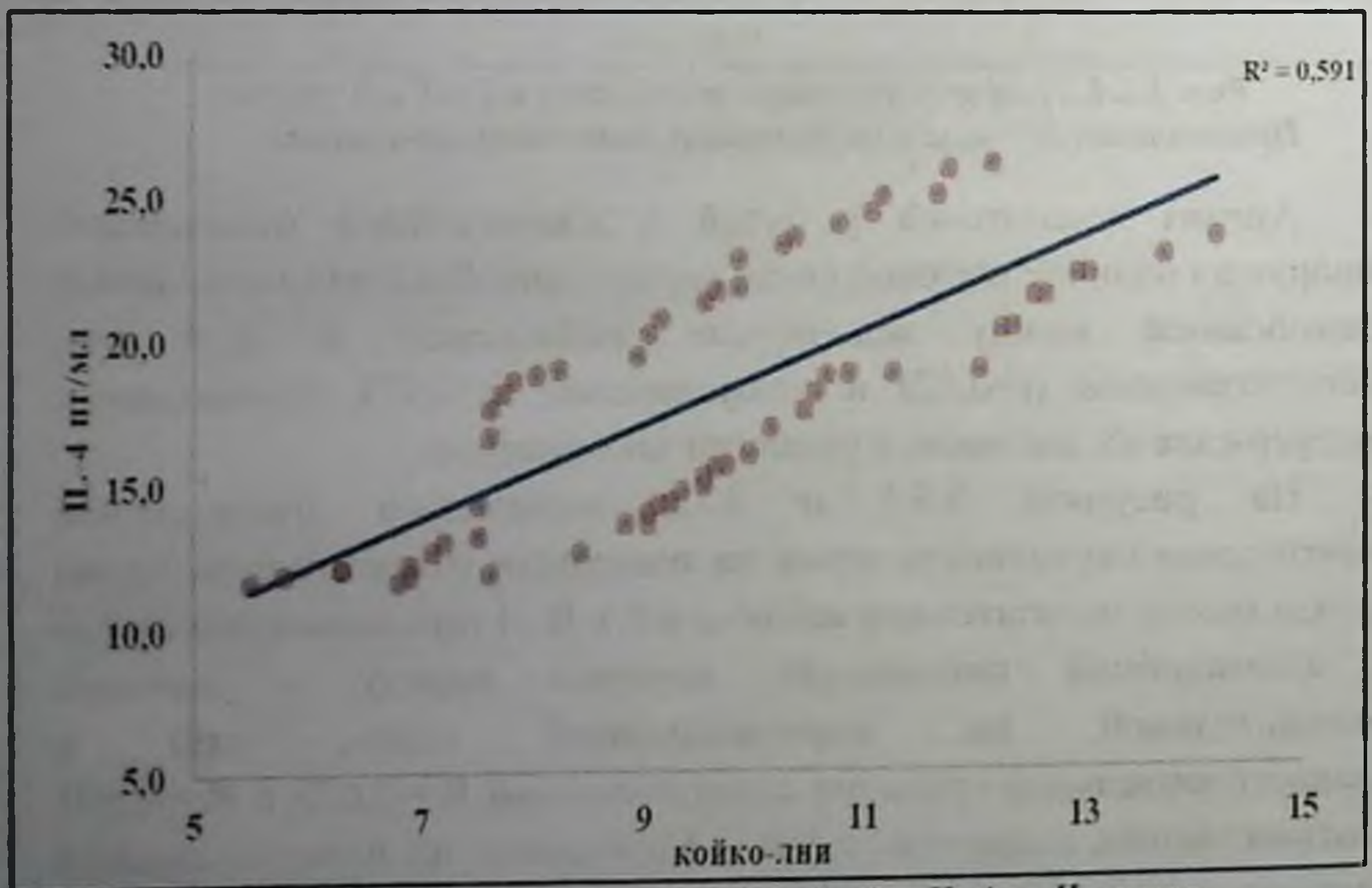


Рис. 3.3.6 График корреляции койко-дней к ИЛ-4 во II группе.
Примечание: R^2 - величина достоверности аппроксимации.

Выявление средней силы корреляционных положительных взаимосвязей между величинами койко-дней и IL-6 при микоплазменной ($r=0,69$) и хламидийной ($r=0,65$) пневмониях, подтверждают их значимость в диагностике и течения заболеваний у детей.

Данные приведённые на рисунках 3.3.7 и 3.3.8 наряду с положительной корреляционной зависимостью между показателями койко-днями и IL-6 и, отражают удовлетворительную точность. Аппроксимации при микоплазменной ($R^2=0,816$) и хламидийной ($R^2=0,471$) пневмониями, свидетельствуя о возможности использования в развитии и течении заболевания

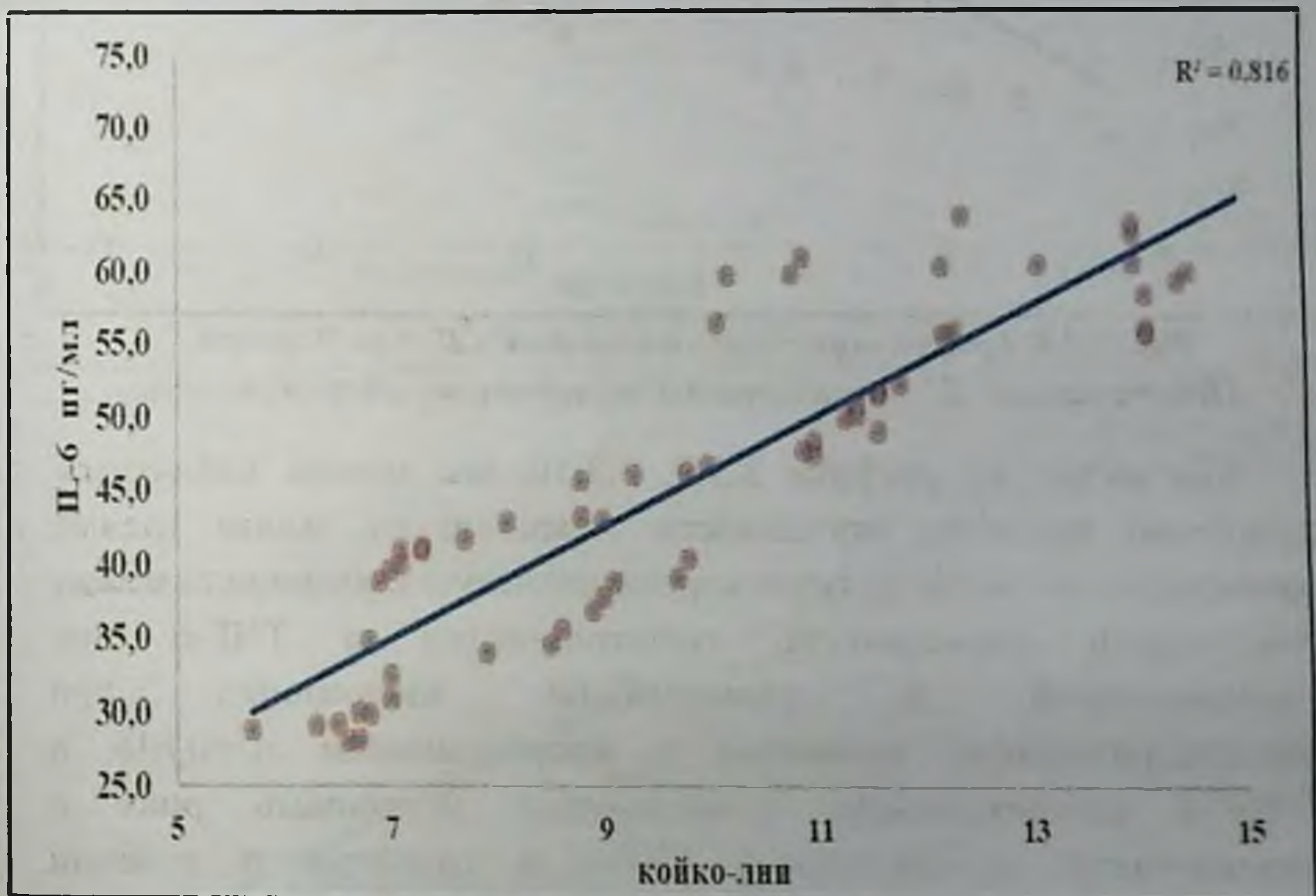


Рис. 3.3.7 График корреляции койко-дней к IL-6 в I группе.
Примечание: R^2 - величина достоверности аппроксимации.

Корреляционная взаимосвязь между величинами койко-дней и TNF- α показала положительные величины средней силы при микоплазменной ($r=0,74$) и хламидийной ($r=0,73$) пневмониями (таблица 3.3.1).

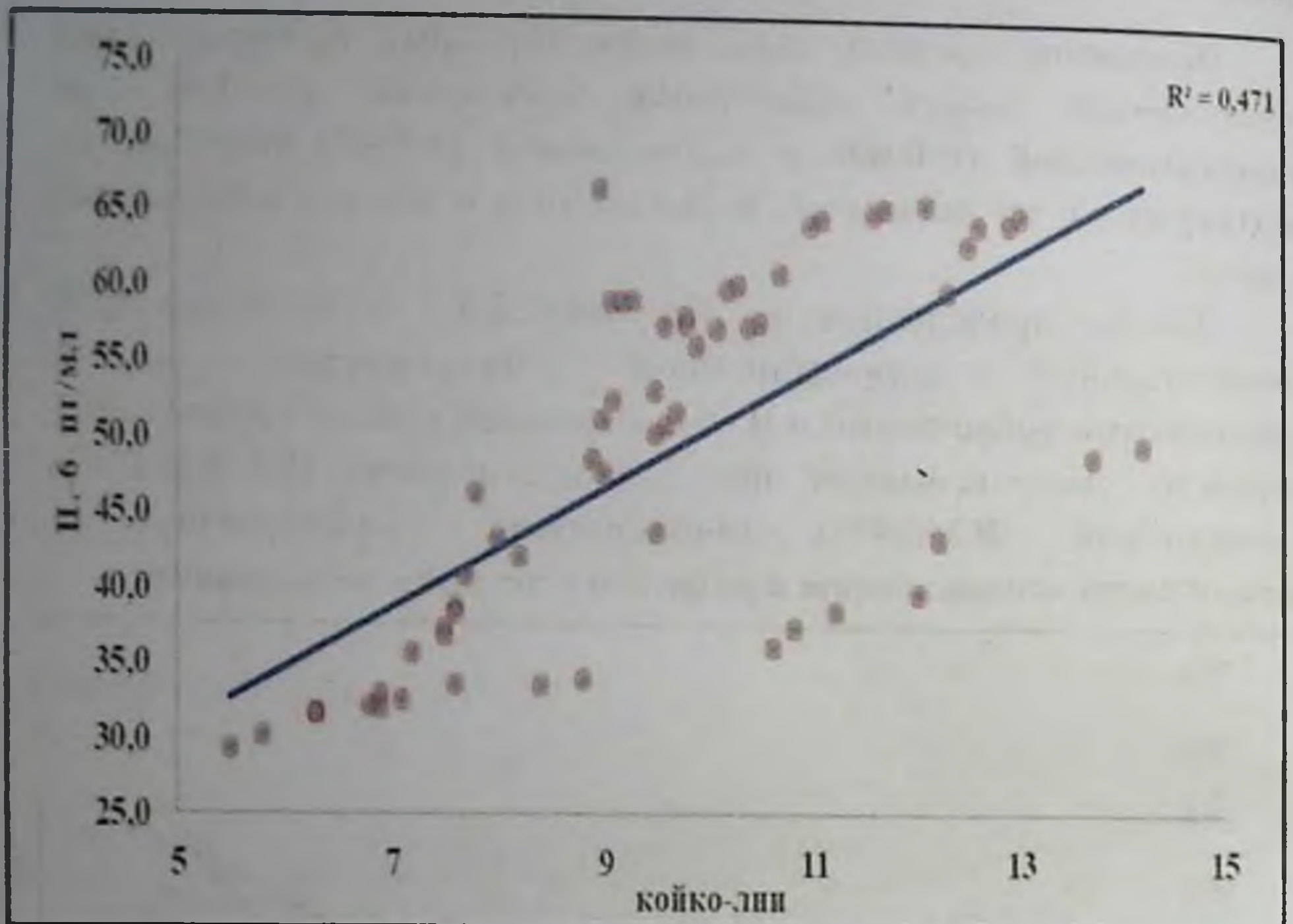


Рис. 3.3.8. График корреляции койко-дней к IL-6 во II группе.

Примечание: R^2 - величина достоверности аппроксимации.

Как видно из рисунка 3.3.9, 3.3.10, мы можем наблюдать, достаточно высокую скученность точек по от линии тренда, подтверждая высокую прямую корреляционную взаимосвязь между показателями длительности госпитализации и TNF- α при микоплазменной и хламидийной пневмониях при удовлетворительных значениях x аппроксимации $R^2=0,816$ и $R^2=0,471$ соответственно, позволяющих установить роль и правомочность использования TNF- α в развитии и течении атипичных пневмоний у детей.

Данные анализа выявили очень высокую и высокую силу прямой корреляционной зависимости между показателями длительности госпитализации и показателями цитокинового профиля, что свидетельствует о патогенетическом значении IL-4 и TNF- α в течении внебольничной пневмонии атипичной этиологии у детей.

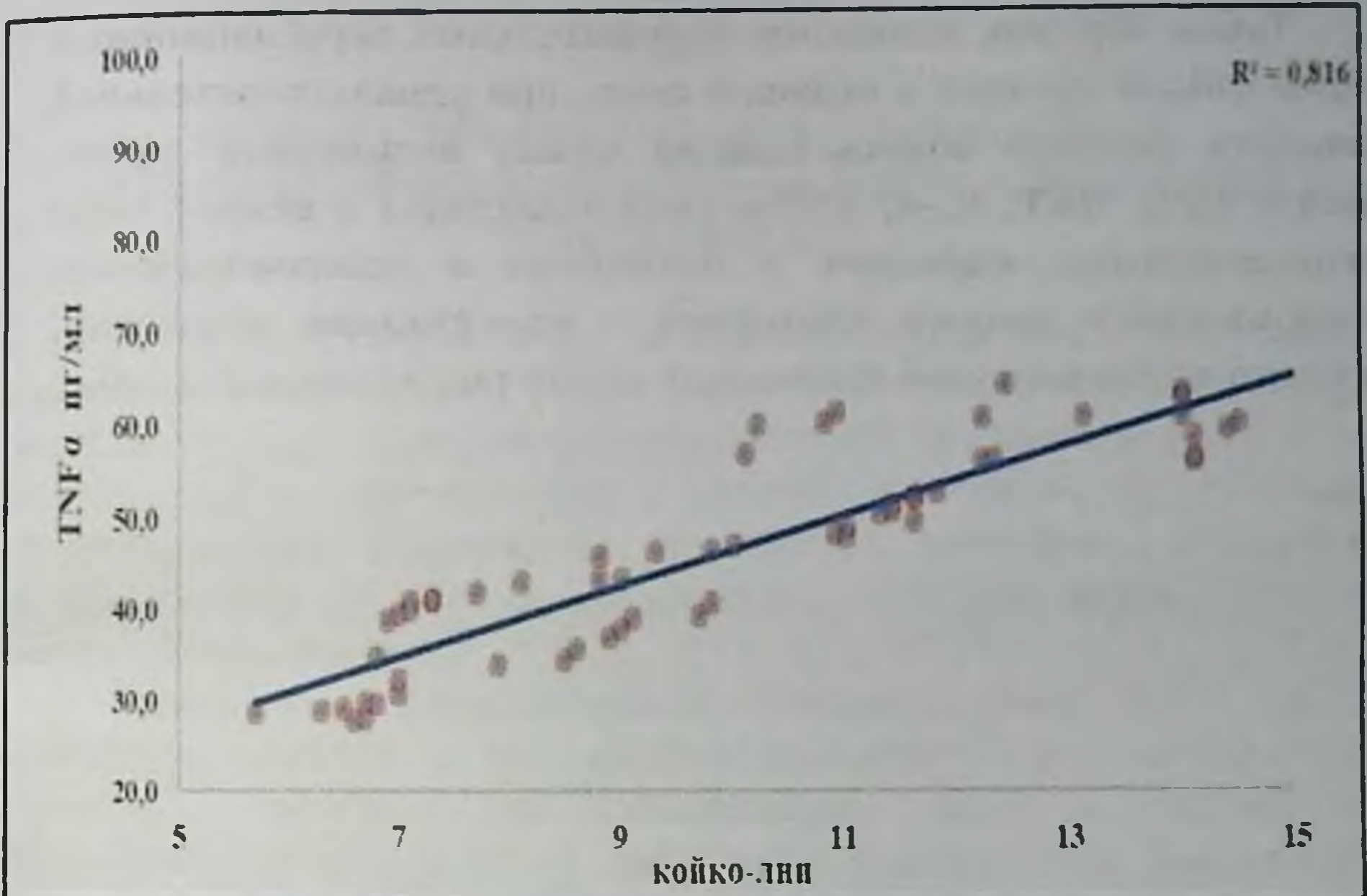


Рис. 3.9.9. График корреляции койко-дней к TNF- α в I группе.
Примечание: R^2 - величина достоверности аппроксимации

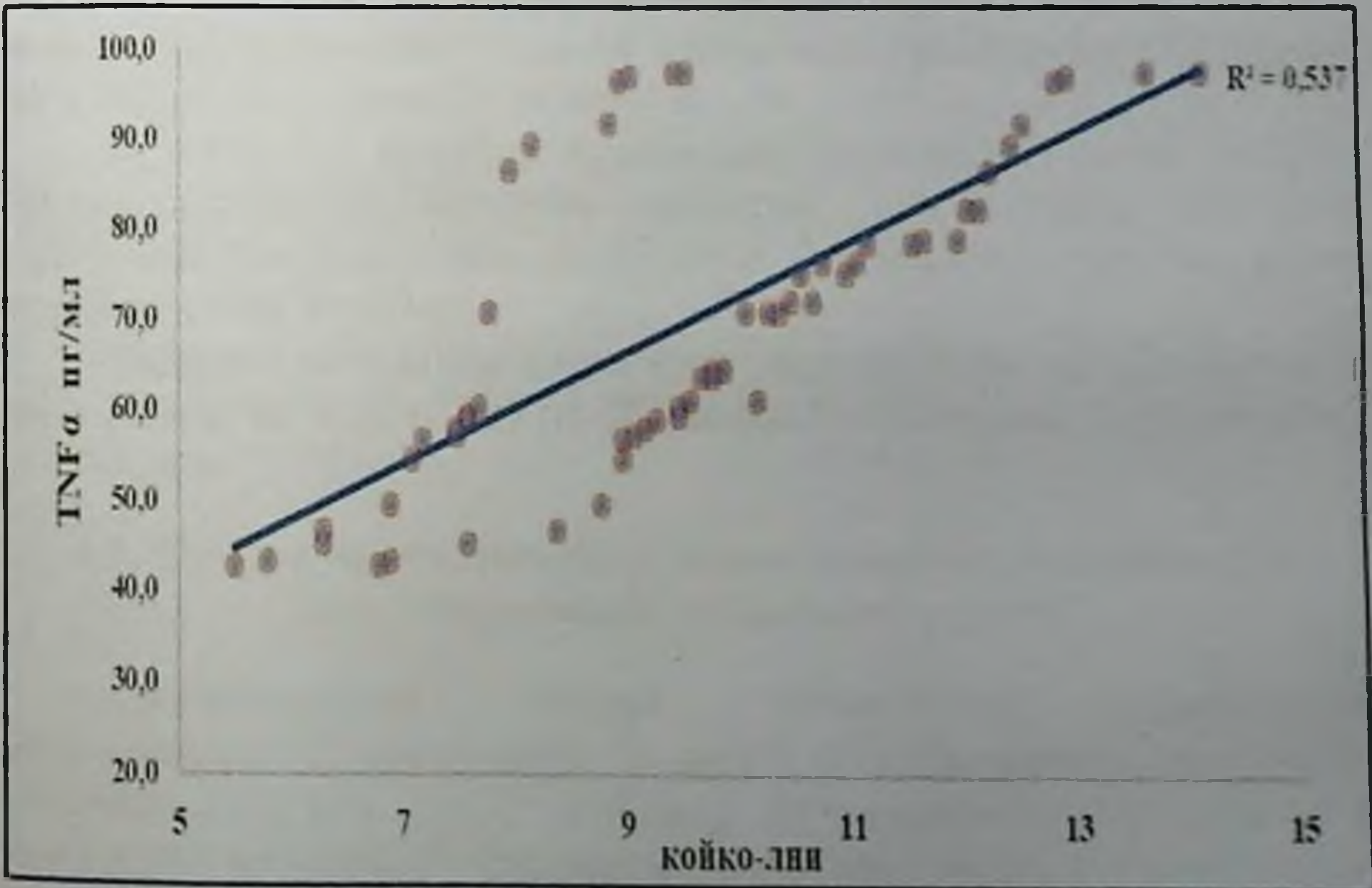


Рис. 3.3.10. График корреляции койко-дней к TNF- α во II группе.
Примечание: R^2 - величина достоверности аппроксимации

Таким образом, выявление положительных корреляционных взаимосвязей средней и высокой силы, при удовлетворительной точности величин аппроксимации между величинами койко-дней и СРБ, ПКТ, IL-4, TNF- α свидетельствует о важной роли воспалительных маркеров и цитокинов и целесообразность использования данных критериев в верификации этиологии, течении внебольничной пневмонии атипичного генеза у детей.

ГЛАВА IV

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПРИ АТИПИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ

Результаты проведённых исследований выявили особенности анамнестических данных, клинической симптоматики, показателей воспалительных маркеров и цитокинов при пневмонии у детей в зависимости от этиологического фактора и в связи с отсутствием исчерпывающей информации по данной проблеме, возникает необходимость разработки эффективных подходов диагностики и лечения заболевания.

Выявленные закономерности гиперпродукции СРБ, ПКТ, свидетельствующих о выраженной активности воспалительного процесса, дисбаланс провоспалительных (IL-6 и TNF- α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов отражающих нарушение регуляторов гуморального и адаптивного иммунитета требуют разработки новых методов терапии атипичных пневмоний у детей.

Принимая во внимание характер выявленных нарушений при атипичных пневмониях у детей в комплекс традиционной терапии включены джозамицин и резистол.

В качестве антибактериального препарата нами выбран Вильпрафен®» - активное вещество джозамицин, который применялся внутрь в дозе 30-50 мг/кг 2-3 приёма в течении всего срока лечения больных.

Резистол назначали детям от 1 года до 6 лет: по 10 капель 3 раза в день, от 6 до 12 лет по 20 капель 3 раза в день. Курс лечения 7 – 10 дней.

4.1. Оценка эффективности джозамицина и резистола при микоплазменной пневмонии у детей

Сравнительный анализ клинических проявлений микоплазменной пневмонии у детей в зависимости от метода лечения (рисунок 4.1.1) показал, что основные симптомы и синдромы заболевания при применении джозамицина и резистола у больных, имели положительную динамику исчезновения в среднем от 0,4 до 1,7 дней в сравнении с традиционной терапией.

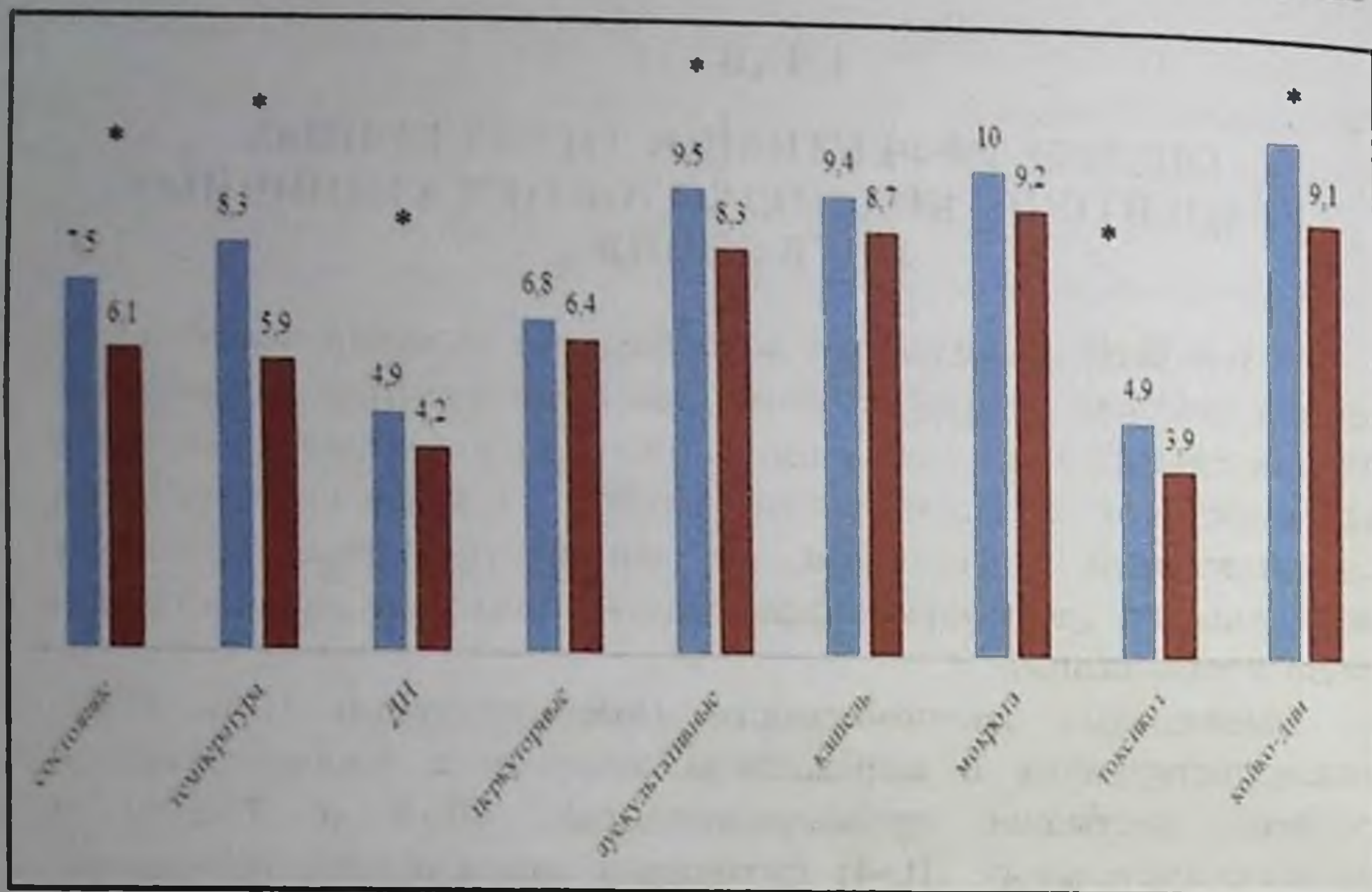


Рисунок 4.1.1. Динамика ликвидации основных клинических признаков микоплазменной пневмонии у больных Ia и Ib групп.

Примечание: ■ – Ia группа ■ – Ib группа, * - значимая достоверность различий между группами

Установлено, что у больных Ib группы, получавших модифицированную терапию, достоверно повышается клиническая эффективность лечения, что проявляется сроками улучшения общего состояния в среднем в 1,2 раза - на $7,5 \pm 0,3$ сутки ($P < 0,001$), нормализации аускультативных данных в лёгких в 1,1 раза - на $8,3 \pm 0,3$ день ($P < 0,02$), ликвидация синдрома дыхательной недостаточности в 1,2 раза - на $4,2 \pm 0,2$ сутки ($P < 0,02$), являющиеся важнейшими клиническими и патогенетически обусловленными симптомами заболевания, являясь результатами воздействия как джозамицина, так и резистола.

Клиническая эффективность включения джозамицина в стартовой антибактериальной терапии в данной группе в сравнении с группой сравнения и вероятнее всего проявилось значимым укорочением лихорадочного периода в 1,4 раза - до

5,9±0,3 дня ($P>0,001$) и длительности симптомов интоксикации в 1,3 раза - до 3,9±0,1 дней ($P>0,001$).

В тоже время при проведении модифицированной терапии, практически не отличались по срокам исчезновения симптомы перкуторных изменений лёгких на 6,4±0,3 дня ($P>0,5$), характеристик кашля на 8,7±0,3 ($P>0,2$) и исчезновения мокроты на 8,7±0,3 сутки ($P>0,2$).

В целом, средняя длительность пребывания больных в стационаре с применением джозамицина и резистола в сравнении с традиционной терапией сократилась в 1,2 раза, имея значимое уменьшение на 1,7 койко-дня, составив при этом 9,1±0,4 койко-дней ($P<0,01$).

Таким образом, включение джозамицина и резистола в комплексной терапии микоплазменной пневмонии у детей достаточно эффективно приводила к ликвидации основных патологических симптомокомплексов заболевания в сравнении с традиционной терапией, являясь результатом адекватного антибактериального воздействия джозамицина и положительным влиянием течение заболевания.

Проведённые исследования биохимических параметров воспаления и цитокинового профиля у больных микоплазменной пневмонии показывают, что при поступлении в стационар повышаются показатели СРБ и ПКТ (таблица 4.1.1).

Так в группе больных находящихся на традиционном лечении наблюдалось повышение содержания СРБ (31,5±1,3 мг/л) в 9,5 раз, ПКТ (1,07±0,03 нг/л) в 6,7 раз, в группе детей получавших джозамицин и резистол выявлялось увеличение СРБ (33,2±1,3 мг/л) в 6,8 раз и ПКТ (1,09±0,04) в 6,8 раз по сравнению с нормативными значениями ($P<0,001$). Выявленные закономерности изменений экспрессии СРБ, ПКТ, отражает высокую активность воспалительных процессов патогенетически обусловленные развитием заболевания при развитии микоплазменной пневмонии у детей.

Таблица 4.1.1

Показатели маркеров воспаления при поступлении у больных с внебольничной пневмонией (M±m)

Показатели	Норма	Группа Ia	Группа Ib	P ₁	P ₂	P ₃
СРБ (мг/л)	3,3±0,2	31,5±1,3	33,2±1,3	<0,001	<0,001	>0,5
ПКТ (нг/л)	0,16±0,01	1,07±0,03	1,09±0,04	<0,00	<0,001	>0,5
IL-4 пг/мл	4,8±0,3	15,2±0,6	16,4±0,7	<0,001	<0,001	>0,2
IL-6 пг/мл	16,3±0,7	46,7±2,2	45,5±1,7	<0,001	<0,001	>0,5
TNF-α пг/мл	24,5±0,8	62,1±2,6	60,6±2,8	<0,001	<0,001	>0,5

Примечание: P₁, P₂, P₃ – достоверность различий между нормативными значениями и Ia, нормативными значениями и Ib, Ia, Ib группами.

При изучении цитокинового профиля у детей с микоплазменной пневмонией при поступлении в стационар определялось повышение содержания как провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF-α), свидетельствующие об активации иммунного процесса при воспалительной реакции, так и последующей регуляции противовоспалительными цитокинами (IL-4) гуморального и адаптивного иммунитета, развивающихся при развитии инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе и при пневмониях атипичной этиологии.

Так в группе Ia находившихся на традиционной терапии величина IL-6 составила 46,7±2,2 пг/мл, что в 2,9 раза, TNF-α - 62,1±2,6 пг/л, что 2,5 раза и IL-4 - 15,2±0,6 пг/мл, что 3,2 раза, также при применении джозамицина и резистола в Ib группе показатели IL-6 составили 46,7±2,2 пг/мл, что в 2,8 раза, TNF-α - 62,1±2,6 пг/л, что 2,5 раза достоверно превышали нормативные показатели (P<0,001).

Однако увеличение продукции провоспалительного цитокина IL-4 до 16,4±0,7 пг/мл, у детей в период развития заболевания, что в 3,4 раза выше нормативных значений (P<0,001), способствуют уменьшению интенсивности воспалительной реакции и формированию ранних благоприятных исходов заболевания.

При этом их величины статистически значимых различий по степени нарушений показателей цитокинового профиля между Ia и Ib группами практически не отличались в зависимости от метода проводимого лечения (P>0,2; P>0,5), что свидетельствует о

равноценности исходных показателей при проведении исследований по определению эффективности предлагаемых нами модифицированного метода лечения заболевания.

Динамическое наблюдение за детьми с микоплазменной пневмонией по динамике показателей воспалительных маркеров и цитокинового профиля в группе больных с традиционной и модифицированной терапией была различной (таблица 4.1.2).

В группе больных, получавший общепринятый комплекс лечебных мероприятий наблюдалась положительная динамика нормализации воспалительных маркеров. Так, при выписке больных из стационара, в Ia группе больных выявлялось снижение уровня СРБ в 8,5 раз, ПКТ в 5,9 раз по отношению с исходными величинами наблюдаемых при поступлении в стационар, которые достигли значимых нормативных значений до $3,7 \pm 0,1$ мг/л и $0,18 \pm 0,01$ нг/л соответственно ($P > 0,2$; $P > 0,1$).

В Ib группе при включении джозамицина и резистола в комплекс лечебных мероприятий пневмонии регистрировалось достоверное уменьшение содержания СРБ и ПКТ соответственно в 9,5 и 6,4 раза, в сравнении с показателями выявлявшихся при поступлении и полной нормализацией величин до $3,5 \pm 0,2$ мг/л и $0,17 \pm 0,01$ нг/л соответственно ($P > 0,5$).

Таблица 4.1.2

Показатели маркеров воспаления при выписке у больных в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группа Ia	Группа Ib	P_1	P_2	P_3
СРБ (мг/л)	$3,3 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,2$	$>0,1$	$>0,5$	$>0,5$
ПКТ (нг/л)	$0,16 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,01$	$>0,2$	$>0,5$	$>0,5$
IL-4 пг/мл	$4,8 \pm 0,3$	$11,2 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,2$	$<0,001$	$>0,2$	$<0,001$
IL-6 пг/мл	$16,3 \pm 0,7$	$17,9 \pm 0,6$	$17,3 \pm 0,6$	$>0,1$	$>0,2$	$>0,5$
TNF- α пг/мл	$24,5 \pm 0,8$	$28,8 \pm 1,2$	$26,2 \pm 1,1$	$<0,01$	$>0,2$	$>0,1$

Примечание: P_1 , P_2 , P_3 – достоверность различий между нормативными значениями и Ia, нормативными значениями и Ib и Ia, Ib группами.

Ускоренная нормализация концентрации СРБ и ПКТ в плазме крови у больных Ib группы, свидетельствуют об эффективности модифицированного способа лечения, в сравнении с традиционной терапией.

Результаты исследования при выписке больных с микоплазменной пневмонией показали, что в Ia и Ib группах сравнения регистрировалось снижение уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хотя степень их выраженности была различной.

При выписке больных Ia группы по отношению исходными данными выявлялось уменьшение IL-6 в 2,6 раз, с нормализацией - $17,9 \pm 0,6$ пг/мл ($P > 0,1$), снижении концентрации TNF- α в 2,2 раз и IL-4 в 1,4 раза, однако не достигших нормативных значений - $28,8 \pm 1,2$ пг/мл ($P < 0,01$) и $11,2 \pm 0,5$ пг/мл соответственно ($P < 0,001$).

Сохранение патологической гиперпродукции TNF- α и IL-4, по-видимому, определяется сохранённой патологической активностью иммунной системы при выписке из стационара и необходимости разработки новых способов лечения.

Для иллюстрации эффективности общепринятой терапии у детей при микоплазменной пневмонии приводим клинический пример:

Клинический пример 1. Муродкулов. 9 лет. группа Ia. №9

Диагноз: основной: J15.7 - пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae* сегментарная, острое течение.

Осложнение: ДН I ст., бронхообструктивный синдром

Больной (история болезни № 537/1212) поступила во II отделение экстренной педиатрии, СФ РНЦЭМП 4 февраля 2020 года с жалобами, кашель, повышение температуры тела до $37,8^{\circ}\text{C}$, плохой аппетит. Из анамнеза болезни болеет 6-й день. Заболевание началось постепенно, с кашля, через 3 дня появилась субфебрильная температура, кашель усилился, амбулаторно получала амоксициллин внутрь, амброксол. Состояние ухудшилось, усилился кашель, сохранялась температура, появилась одышка при ходьбе. ПЦР на коронавирусную инфекцию – отрицательный. Участковым врачом направлен на стационарное лечение. В семье у матери и братика, в этот период были проявления респираторного заболевания (температура, кашель).

Из анамнеза жизни: ребёнок от 3 беременности, 2 родов, течение беременности и роды без особенностей. Родился с массой 3000 гр., длиной 51 см. На грудном вскармливании до 7 месяцев. Часто болел простудными заболеваниями. Наследственность не отягощена.

При поступлении: масса тела 28100 гр, рост 142 см. Состояние средней тяжести, температура тела 37,7°C. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, умеренный цианоз носогубного треугольника. Зев умеренно гиперемирован, чистый. Кашель частый, приступообразный со скудной мокротой. В акте дыхания умеренное участие вспомогательной мускулатуры, частота дыхания 22 в минуту, несколько затруднён выдох, наблюдается экспираторная одышка. Перкуторно в лёгких незначительное укорочение лёгочного звука в средних отделах с обеих сторон, аускультативно на фоне жёсткого дыхания выслушиваются, влажные, сухие хрипы. Пульс 82 ударов в минуту. Тоны сердца приглушены, шумов нет. Живот мягкий, печень не увеличена. Мочится, стул оформленный. Сознание сохранено. Незначительная вялость.

Предварительный диагноз: Внебольничная пневмония, сегментарная, острое течение. ДН I ст.

Проведено обследование:

Общий анализ крови от 04.02.2020 г: Нь - 96 г/л, Эр. - $4,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты - $9,4 \times 10^9$ /л, п/я - 11 %, с/я - 45%, эоз. - 6%, лимф. - 28%, мон. - 9%, плазм. клетки - 1%, СОЭ - 18 мм/ч. Рентгенография грудной клетки от 04.02.2020 г: усиление лёгочного рисунка в средних и нижних отделах с обеих сторон лёгкого, корни тяжистые, незначительные инфильтративные тени с сетчатым рисунком.

Проведено обследование. 04.02.2020 год. СРБ 31,2 мг/л, ПКТ 1,05 нг/л, IL-4 15,3 пг/мл, IL-6 47,3 пг/мл, TNF-α - 61,9 пг/л

05.02.2020 г. в крови Ig M - 1:256, IgG - 1:32 к Мус. pneumoniae.

Клинический диагноз: J15.7 - пневмония, вызванная Mycoplasma pneumoniae, сегментарная, острое течение.

Осложнение: ДН I ст., бронхообструктивный синдром

Лечение: оксигенотерапия, обильное питье, 04.02.2020 г. цефтриаксон 1000 мг 1 раз в/в, заменён 05.02.2020 г. на азитромицин 250 мг 2 раза 1 день и 06.02.2020 г. по 250 мг 1 раз в день 5 дней, небутамол по 2,5 мг 2 раза в день ингаляционное проведение через небулайзер 5 дней.

При проведении терапии улучшение общего состояния выявлено на 8 сутки, исчезновение цианоза носогубного

треугольника на 6 сутки, нормализации перкуторных данных в лёгких на 7 сутки, аускультативных на 10 сутки, нормализация температуры наступала на 9 сутки, отсутствие дыхательной недостаточности наблюдалось на 5 сутки, исчезновение кашля с мокротой на 10 и 6 сутки, исчезновения вялости и восстановление аппетита выявлялась на 5 сутки.

При выписке обследование: общий анализ крови от 15.02.2020 г.: Нв - 93 г/л, лейкоциты – $7,1 \times 10^9$ /л, п/я - 9 %, с/я - 57%, эоз. - 3 %, лимф. - 31%, СОЭ - 13 мм/ч. СРБ - 3,6 мг/л, ПКТ - 0,18 нг/л, IL-4 – 10,5 пг/мл, IL-6 16,6 пг/мл и TNF- α 28,5 пг/мл.

Выписан на 11 сутки в удовлетворительном состоянии.

Клинический пример свидетельствует, что традиционная терапия внебольничной пневмонией, вызванная *Myc. pneumoniae* у детей, при улучшении основных клинических симптомокомплексов заболевания, не приводит к полной нормализации показателей IL-4 и TNF- α , что свидетельствует о недостаточном восстановлении иммунологического статуса и необходимости разработки корригирующих мероприятий при заболевании.

При выписке больных с микоплазменной пневмонией 16 группы получавших джозамицин и резистол в комплексной терапии (таблица 4.1.2), состояние цитокинового профиля характеризовалось значительным снижением концентрации по отношению к исходному уровню по IL-6 в 2,6 раз, TNF- α в 2,3 раза, с полной нормализацией значений до $17,3 \pm 0,6$ пг/мл и $26,2 \pm 1,1$ пг/мл соответственно ($P > 0,2$).

Снижение уровня IL-4 на фоне терапии с включением джозамицина и резистола в отличие от группы получавших традиционную терапию было выражение, в 3,1 раза в сравнении с исходным уровнем, с нормализацией к периоду выписки из стационара - $5,3 \pm 0,2$ пг/мл ($P > 0,2$). Также определялась значимая разница в этот период заболевания по отношению показателя IL-4 группы IL-4 - $12,2 \pm 0,5$, который не достигал нормативных значений ($P < 0,001$).

Таким образом, сочетанное включение джозамицина и резистола к базисной терапии при микоплазменной пневмонии, оказывает не только клинический эффект, но и способствует восстановлению изученных параметров воспалительных маркеров и цитокинового профиля.

4.2. Оценка эффективности джозамицина и резистола при хламидийной пневмонии у детей

Динамика клинических показателей при выписке больных (рисунок 4.2.1) показала эффективность восстановления патологической симптоматики заболевания практически по всем проанализированным показателям в группе больных, получавших джозамицин и резистол значительно быстрее от 0,5 до 1,7 койко-дней в сравнении с традиционным лечением.

Так улучшение общего состояния у больных IIб группы наступало быстрее в 1,3 раза - на $5,0 \pm 0,2$ сутки, ликвидация гипертермии в 1,2 раза - на $6,3 \pm 0,2$ сутки, исчезновение дыхательной недостаточности в 1,2 раза - на $3,7 \pm 0,1$ день в сравнении с больными со традиционной терапией соответственно на $6,3 \pm 0,3$, $7,3 \pm 0,3$ и на $4,6 \pm 0,2$ сутки ($P < 0,001$).

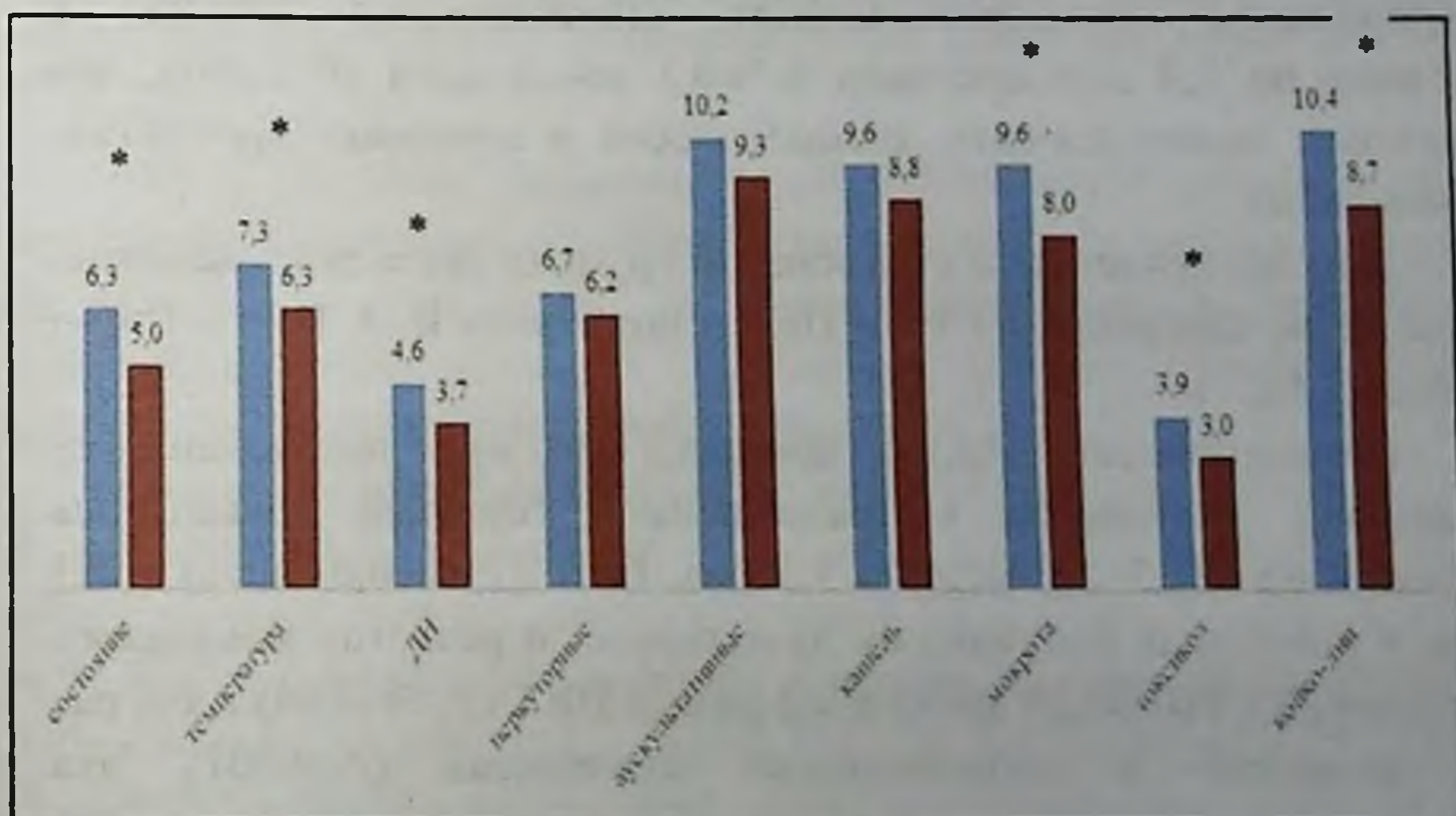


Рисунок 4.2.1. Динамика ликвидации основных клинических признаков хламидийной пневмонии у больных IIа и IIб групп.

Примечание: ■ IIа группа, ■ IIб группа, * - значимая достоверность различий между группами

В группе II б детей, нормализация физикальных данных в лёгких не имела статистически достоверную эффективность в сравнении с больными получающую традиционную терапию. Так применение джозамицина и резистола привело к незначимому

ускорению нормализации изменённых перкуторных данных в 1,1 раз - на $6,2 \pm 0,3$ сутки, аускультативных в 1,01 раз - на $9,3 \pm 0,4$ сутки, в сравнении с традиционной терапией на $6,7 \pm 0,3$, $10,2 \pm 0,4$ сутки ($P > 0,2$, $P > 0,1$). Также длительно сохранялся кашель у больных обеих групп до $8,8 \pm 0,4$ и $9,6 \pm 0,4$ сутки ($P > 0,2$).

Выявлено, что в IIб группе больных, исчезновения мокроты наступало быстрее в 1,2 раза - на $8,0 \pm 0,4$ сутки, исчезновение токсического синдрома в 1,3 раза - на $3,0 \pm 0,1$ сутки, при значимой разнице с больными находившимися на традиционной терапии - $9,6 \pm 0,4$ и $3,9 \pm 0,2$ сутки ($P < 0,001$).

В итоге эффективность джозамицина и резистола в комплексной терапии пневмонии у детей с хламидийной пневмонией в сравнении с традиционным лечением, подтвердилась уменьшением продолжительности стационарного лечения в среднем на 1,7 дня составив $8,7 \pm 0,3$ койко-дней ($P < 0,001$), что позволяет рекомендовать данный метод в лечебных протоколах заболевания.

При поступлении в стационар в группах сравнения выявлено повышение содержания СРБ и ПКТ и цитокинов IL-4, IL-6 и TNF- α (таблица 4.2.1).

Сравнительный анализ показал, что при поступлении в стационар, у больных с традиционной терапией повышались уровни СРБ ($31,5 \pm 1,2$ мг/л) в 9,5 раз, ПКТ ($1,01 \pm 0,03$ нг/л) в 6,3 раза, а у больных получавших джозамицин и резистол выявлялось увеличение СРБ ($30,20$ мг/л) в 9,2 раза и ПКТ ($1,09 \pm 0,04$) в 6,8 раз по сравнению с нормативными значениями ($P < 0,001$), что обусловлено высокой активностью воспалительных процессов при хламидийной пневмонии у детей.

При поступлении в группе больных находившихся на традиционной терапии, выявлено повышение концентрации IL-6 до $49,8 \pm 2,0$ пг/мл, что в 2,9 раза, TNF- α - $66,9 \pm 3,0$ пг/л, что 2,7 раза и IL-4 - $15,2 \pm 0,6$ пг/мл, что 3,6 раза, а в группе больных получавших джозамицин и резистол рост показателей IL-6 составили $47,7 \pm 2,3$ пг/мл, что в 2,8 раза, TNF- α - $63,4 \pm 2,6$ пг/л, что 2,6 раза и IL-4 -

18,9±0,9 пг/мл в 3,9 раза значимо превышали нормативные показатели ($P < 0,001$).

Таблица 4.2.1

Показатели маркеров воспаления и цитокинов при поступлении у больных с хламидийной пневмонией ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группа IIa	Группа IIб	P_1	P_2	P_3
СРБ (мг/л)	3,3±0,2	31,5±1,2	30,2±1,5	<0,001	<0,001	>0,5
ПКТ (нг/л)	0,16±0,01	1,01±0,03	1,08±0,04	<0,001	<0,001	>0,2
IL-4 пг/мл	4,8±0,3	17,1±0,6	18,9±0,9	<0,001	<0,001	>0,1
IL-6 пг/мл	16,3±0,7	49,8±2,0	47,7±2,3	<0,001	<0,001	>0,5
TNF-α пг/мл	24,5±0,8	66,9±3,0	63,4±2,6	<0,001	<0,001	>0,5

Примечание: P_1 , P_2 , P_3 – достоверность различий между нормативными значениями и IIa, нормативными значениями и IIб и IIa и IIб группами.

Так в группах больных с микоплазменной пневмонией, изучаемые показатели воспалительных маркеров и цитокинов при поступлении в стационар, не имели статистически значимых отличий в зависимости от метода проведения лечения, что подчёркивает адекватность групп сравнения.

Анализ параметров воспалительного процесса отображённые в таблице 4.2.2, показывает, что при выписке больных при общепринятом методе лечения, уровни СРБ уменьшились в 8,2 раза, ПКТ в 5,9 раз по отношению к исходным данным, достигнув нормативных показателей - $6 \pm 0,2$ мг/л и $0,17 \pm 0,01$ нг/л ($P > 0,5$). Подобная динамика наблюдалась при применении джозамицина и резистола в группе которых при выписке больных, концентрация СРБ ($P > 0,5$) уменьшилась в 8,9 раз, ПКТ ($0,15 \pm 0,01$ нг/л) в 7,2 раза, что входила в нормативные показатели ($P > 0,5$).

Результаты динамического исследования воспалительных маркеров у больных хламидийной пневмоний, свидетельствуют, что период клинического выздоровления совпадает с периодом нормализации лабораторных показателей СРБ и ПКТ, не различаясь от метода лечения ($P > 0,2; > 0,5$).

Таблица 4.2.2

Показатели маркеров воспаления при выписке у больных в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группа IIa	Группа IIб	P_1	P_2	P_3
СРБ мг/л	$3,3 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,1$	$>0,2$	$>0,5$	$>0,5$
ПКТ нг/л	$0,16 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$	$>0,5$	$>0,5$	$>0,2$
IL-4 пг/мл	$4,8 \pm 0,3$	$12,2 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,2$	$<0,001$	$>0,2$	$<0,001$
IL-6 пг/мл	$16,3 \pm 0,7$	$18,1 \pm 0,7$	$17,2 \pm 0,6$	$>0,1$	$>0,5$	$>0,5$
TNF- α пг/мл	$24,5 \pm 0,8$	$29,2 \pm 1,1$	$24,6 \pm 1,0$	$<0,01$	$>0,5$	$<0,001$

Примечание: P_1 , P_2 , P_3 – достоверность различий между нормативными значениями и IIa, нормативными значениями и IIб и IIa. IIб группами.

При выписке из стационара у больных находившихся на традиционной терапии, произошло значимое уменьшение уровня IL-6 в 2,8 раз в сравнении с исходными данными составив $18,1 \pm 0,7$ пг/мл ($P > 0,1$). Уровни TNF- α при снижении в 2,3 раза - $29,2 \pm 1,1$ пг/мл и уменьшении IL-4 в 1,4 раза - $12,2 \pm 0,5$ пг/мл, не достигли нормативных значений и ($P < 0,01$).

При выписке из стационара TNF- α и IL-4, в группе больных с хламидийной пневмонией получавших традиционную терапию, выявлено отсутствия достоверности по аналогичным показателям в сравнении с группой получавших модифицированную терапию ($P < 0,001$), что свидетельствует о необходимости проведения коррекции сохраняющихся патологических изменений.

При выписке из стационара у больных с хламидийной пневмонией, получавших джозамицин и резистол, состояние цитокинового профиля характеризовалось снижением концентрации по отношению к исходному уровню, по IL-6 в 2,8 раз, TNF- α в 2,6 раза, с нормализацией значений до $17,2 \pm 0,6$ пг/мл и $24,6 \pm 1,0$ пг/мл соответственно ($P > 0,5$). При восстановлении уровня TNF- α в группе больных с модифицированной терапией, имелись значимые различия TNF- α с показателем IIa группы, который как указывалось ранее не достигал нормы ($P < 0,001$).

Снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-4 на фоне терапии с включением джозамицина и резистола в отличие от группы получавших традиционную терапию, было выражено - в 3,6 раза в сравнении с исходным уровнем, с полной нормализацией

к периоду выписки из стационара - $5,2 \pm 0,2$ пг/мл ($P > 0,2$). Также определялась значимая разница в этот период заболевания по отношению показателя $I\alpha$ группы $I\text{L-4}$, который не достигал нормативных значений ($P < 0,001$).

Включением джозамицина и резистола в комплексную терапию заболевания, нормализуются показатели цитокинового профиля, что является положительным фактором противоинфекционной и иммунной защиты, являясь важным моментом в устранении вторичных дисфункций иммунного статуса при атипичных пневмониях у детей. Следовательно, сочетанное включение джозамицина и резистола к базисной терапии при пневмонии вызванной атипичным фактором, не только оказывает клинический эффект, но и способствует восстановлению изученных параметров воспалительных маркеров и цитокинового профиля.

Таким образом, применение предлагаемого нами метода модифицированной терапии хламидийных пневмоний у детей приводит к оптимальной коррекции цитокинового профиля, нормализуя дисбаланс не только провоспалительных цитокинов - $I\text{L-6}$ - $17,2 \pm 0,6$ пг/мл, $\text{TNF-}\alpha$ - $24,6 \pm 1,0$ пг/мл, но и регулярного цитокина - $I\text{L-4}$ - $5,2 \pm 0,2$ пг/мл, что является результатом фармакологических свойств джозамицина и резистола.

Для иллюстрации эффективности применения джозамицина и резистола при хламидийной пневмонии в сравнении с традиционной терапией, приводим клинический пример 2.

Клинический пример 2. Абдумуминова. 8 лет. группа 2б.

Диагноз: основной: J16.0 – пневмония, *Chlamydomphila pneumoniae*, сегментарная, острое течение.

Осложнение: ДН I ст.

Сопутствующий: гнойный конъюнктивит, анемия I степени

Больной (история болезни № 1403/4008) поступила во II отделение экстренной педиатрии, СФ РНЦЭМП 8 сентября 2020 года с жалобами, кашель, повышение температуры тела до $37,4^{\circ}\text{C}$, вялость. Из анамнеза заболевания: болеет 7 день. Заболевание началось с кашля, боли в горле, через 3 дня появилась субфебрильная температура, кашель усилился, амбулаторно получала амоксициллин внутрь, ингаляции ингалипта. Состояние ухудшилось, усилился кашель, сохранялась температура,

появилась одышка при ходьбе, вялость. ПЦР на коронавирусную инфекцию –отрицательный. Участковым врачом направлена на стационарное лечение. В семье у двух братьев 3 и 10 лет, в этот период времени также наблюдались признаки респираторного заболевания (температура, сильный кашель).

Из анамнеза жизни: ребёнок от 3 беременности, 3 родов, течение беременности и роды без особенностей. Родился с массой 3100 гр., длиной 52 см. На грудном вскармливании до 5 месяцев. Наследственность не отягощена.

При поступлении: масса тела 22800г, рост 150 см. Состояние средней тяжести, температура тела 37,9°C. Кожные покровы бледноватые, чистые, умеренный цианоз носогубного треугольника. Из конъюнктив обоих глаз слизисто-гнойные выделения. Подчелюстные и подмышечные лимфатические узлы величиной с горох и фасоль, неспаянные и безболезненные. Зев умеренно гиперемирован, чистый. Кашель частый, приступообразный со скудной мокротой. В акте дыхания умеренное участие вспомогательной мускулатуры, частота дыхания 26 в минуту. Перкуторно в лёгких незначительное укорочение лёгочного звука в средних и нижних отделах с обеих сторон, аускультативно жёсткое дыхание, мелкопузырчатые влажные хрипы. Пульс 80 ударов в минуту, ритмичен. Тоны сердца приглушены, шумов нет. Живот мягкий, печень не увеличена. Мочится, стул оформленный. Сознание сохранено. Незначительная вялость, плохой аппетит.

Предварительный диагноз: Внебольничная пневмония, сегментарная, острое течение. ДН I ст., гнойный конъюнктивит.

Проведено обследование:

Общий анализ крови от 08.09.2020 г: Нб - 86 г/л, Эр. – $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $10,2 \times 10^9$ /л, п/я - 12 %, с/я - 46%, эоз. - 4%, лимф. - 28%, мон. - 8%, плазматические клетки - 2%, СОЭ - 21 мм/ч. Рентгенография грудной клетки от 08.09.2020 г: усиление лёгочного рисунка в средних и нижних отделах с обеих сторон лёгкого, корни широкие, неомогенные инфильтративные тени.

От 08.09.2020 года: СРБ 31,0 мг/л, ПКТ 0,84 нг/л, IL-4 17,6 пг/мл, IL-6 46,3 пг/мл, TNF-α – 70,5 пг/л

09.09.2020 г. в крови Ig M – 1:512 и IgG – 1: 64 к Chl. pneumoniae.

Клинический диагноз: основной: J16.0 – пневмония вызванная, *Chlamydomphila pneumoniae*, сегментарная, острое течение.

Осложнение: ДН I ст.

Сопутствующий: гнойный конъюнктивит, анемия I степени

Лечение: оксигенотерапия, джозамицин 250 мг 3 раз 7 дней, резистол по 20 капель 3 раза в день 8 дней, эритромициновая глазная мазь – обработка конъюнктив, после промывания 0,01% фурацилина раствора 2 раза в день, ферум лек ½ таблетке 1 раз внутрь.

При проведении терапии улучшение общего состояния ребёнка выявлено на 5 сутки, исчезновение цианоза носогубного треугольника на 4 сутки, нормализации перкуторных данных в лёгких на 6 сутки, аускультативных на 8 сутки, нормализация температуры наступала на 6 сутки, отсутствие дыхательной недостаточности наблюдалось на 4 сутки, исчезновение кашля с мокротой на 8 и 6 сутки, исчезновения вялости и восстановление аппетита выявлялось на 4 сутки, выделения из глаз прекратились на 4 сутки.

При выписке обследование: общий анализ крови от 16.09.2020 г.: Нв - 91 г/л, лейкоциты – $7,4 \times 10^9$ /л, п/я - 9 %, с/я - 53%, эоз. - 4 %, лимф. - 32%, СОЭ - 11 мм/ч. СРБ 3,1 мг/л, ПКТ 0,16 нг/л, IL-4 5,1 пг/мл, IL-6 20,6 пг/мл TNF- α 21,3 пг/мл.

Выписана на 8 сутки в удовлетворительном состоянии с полной нормализацией клинических и лабораторных данных.

Клинический пример свидетельствует, что включение джозамицина и резистола в комплексном лечении внебольничной пневмонией, вызванной *Chlamydomphila pneumoniae* у детей, наряду с ликвидацией всех основных клинических симптомокомплексов заболевания, приводит к полной нормализации показателей воспалительных маркеров и цитокинов, что свидетельствует об эффективности предлагаемых модифицированного метода лечения заболевания.

Оценка эффективности различных терапевтических подходов при внебольничных пневмониях с атипичной этиологией, показала, что включение в состав комплексной терапии антибактериального препарата джозамицина (30-50 мг/кг в 2-3 приема в сутки внутрь) и резистола (детям 1 - 6 лет 10 капель 3 раза в день, 6 - 12 лет по 20

капель 3 раза в день) в течении всего курса лечения в комплексной терапии заболевания приводит к ускоренной нормализации клинической симптоматики и оптимальной коррекции показателей воспалительных маркеров и цитокинового статуса в сравнении с традиционной терапией.

Таким образом, включение джозамицина и резистола в комплексной терапии хламидийной пневмонии у детей достаточно эффективно приводила к ликвидации основных патологических симптомокомплексов заболевания в сравнении с традиционной терапией, являясь результатом антибактериального воздействия джозамицина и положительным влиянием резистола на состояние цитокинового статуса, что позволяет рекомендовать в клиническую практику.

ГЛАВА V

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ ПРИ АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

На основании проведённых исследований анамнестических данных, клинического течения, состояния воспалительных маркеров и цитокинового профиля у больных с типичной и атипичной пневмонией, была разработана шкала этиологической верификации атипичных пневмоний у детей, составленная на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности.

Критериями включения анамнестических, клинических и лабораторных данных в шкалу, являлись проведённые ранее исследования у больных пневмонией с атипичной и типичной этиологии, условиями выборки являлась достоверная значимость показателя по $\chi^2 > 3,86$, OR $> 2,48$, нижняя граница ДИ 95% $> 1,01$ и $P < 0,05$, на основании которых выбрано 15 факторов.

Таблица 5.1

Частота значимых анамнестических, клинических и лабораторных данных при атипичной пневмонии у детей.

	Факторы	OR	баллы
1.	Возраст ребёнка 6 лет и старше	5,88	2
2.	Постепенное развитие заболевания	17,22	3
3.	Состояние средней тяжести	4,07	1
4.	Температура $< 37,0^{\circ}\text{C}$	6,15	2
5.	Температура $37,1-37,9^{\circ}\text{C}$	7,68	2
6.	Мокрота скудная	6,72	2
7.	Аускультативно в лёгких жёсткое дыхание	11,23	3
8.	ДН 0 ст.	12,43	3
9.	ДН 1 ст.	2,49	1
10.	Наличие бронхообструктивного синдрома	9,67	2
11.	Семейный характер пневмонии	6,88	2
12.	СРБ (мг/л) $< 32,5$	6,76	2
13.	IL-4 пг/мл $< 17,3$	8,42	2
14.	IL-6 пг/мл $> 48,4$	13,1	3
15.	TNF- α пг/мл $> 66,2$	4,67	1
	Итого баллов		31

Выбранный фактор в зависимости от значений ранжировался: при OR в интервале от 2,49 до 5,00 - был равен 1 баллу, OR в диапазоне от 5,01 до 10,00 - 2 баллам, OR в диапазоне >10,00 - 3 баллам, максимальная сумма может достичь 31 балл (таблица 5.1).

Проведённые расчёты позволили составить шкалу этиологической верификации и индивидуальной терапии атипичных пневмоний у детей (таблица 5.2), при построении которой, охарактеризована информативность и определены соответствующие баллы каждого фактора, указанные в таблице 5.1, проведена «последовательная прогностическая процедура», позволяющая учитывать вклад того или иного фактора в вероятность заключения рекомендаций. Диагностика строится на сложении цифровых значений факторов, выявленных у больного, выводится сумма, которая обозначается как прогностический коэффициент (ПК).

Для использования шкалы, на основании общепринятых критериев необходимо диагностировать внебольничную пневмонию, затем для определения вероятного этиологического микроорганизма, оценивают каждый из представленных 15 факторов шкалы, выводится прогностический коэффициент, формируется заключение и рекомендации по введению больных. При составлении рекомендации по введению больных мы ориентировались на современные литературные данные по введению внебольничных пневмония у детей.

Таблица 5.2

Шкала этиологической верификации атипичных пневмоний у детей.

ПК	Заключение	Рекомендации
0-5 баллов	Низкий риск развития атипичной пневмонии	АБТ типичной пневмонии
6-15 баллов	Средний риск развития атипичной пневмонии	Азитромицин 10 мг/кг в 1 приём или Джозамицин 30-50 мг/кг в 2-3 приёма или Кларитромицин 15 мг/кг в 2 приёма. Лабораторная диагностика этиологического фактора пневмонии
> 15 баллов	Высокий риск развития атипичной пневмонии	Джозамицин 30-50 мг/кг в 2-3 приёма Резистол

При ПК «0-5» баллов возникает низкий риск развития атипичной пневмонии и рекомендуется традиционная терапия внебольничной пневмонии; при ПК «6-15» баллов имеется средний риск развития атипичной пневмонии и рекомендуется антибактериальная терапия азитромицином или джозамицином или кларитромицином, проведение лабораторной диагностика этиологического фактора пневмонии; при ПК «>15» баллов существует высокий риск развития атипичной пневмонии и рекомендуется джозамицин и резистол в комплексной терапии заболевания.

Для оценки эффективности шкалы ретроспективно протестированы больные с пневмонией атипичной и с типичной этиологией у которых определялась градация ПК в интервалах «0-5» баллов, «6-15» «>15» баллов

Проведённый анализ частоты распределения показателей прогностического коэффициента при внебольничной пневмонии у больных по произвольным таблицам сопряжённости (таблица 5.3), выявил достоверную значимость для ПК «0-5» баллов OR – 70,00, $p=0,001$, для ПК «5-15» баллов OR – 1,08, $p=0,02$; для ПК «>15» баллов OR – 30,29, $p=0,001$, что подтверждает валидность применения шкалы этиологической верификации атипичных пневмоний у детей в клинической практике.

Таблица 5.3

Частота распределения показателей прогностического коэффициента при внебольничной пневмонии у больных.

Прогностический коэффициент	ТП (n=30)	АП (n=120)	OR	χ^2	P	ДИ min	ДИ max
0-5 баллов	80,0%	5,8%	64,57	80,52	0,001	19,62	209,31
6-15 баллов	13,3%	12,5%	1,08	0,02	0,902	0,33	3,52
>15 баллов	6,7%	81,7%	70,00	82,21	0,001	21,11	232,07

Примечание: Примечание: показатели OR, χ^2 , P – достоверность различий, ДИ min и ДИ max между группами.

Эффективность применения шкалы по определению случаев этиологического фактора пневмонии у детей в зависимости от величины показателя ПК наглядно продемонстрированы на рисунке 5.1.

Так, в группе детей с атипичной пневмонией только у 7 (5,8%) из 120 детей выявлялся прогностический коэффициент - «0-5» балла, у 15 (12,5%) - «6-15» баллов и у остальных 98 (81,7%) - «>15» баллов. В группе детей с типичными этиологическими факторами определялась противоположная ситуация, так у 24 (80,0%) из 30 детей, прогностический коэффициент находился в пределах «0-5» балла, у 4 (13,3%) - «6-15» баллов и у только у 2 (6,7%) больных ПК равнялся - «>15» баллов.

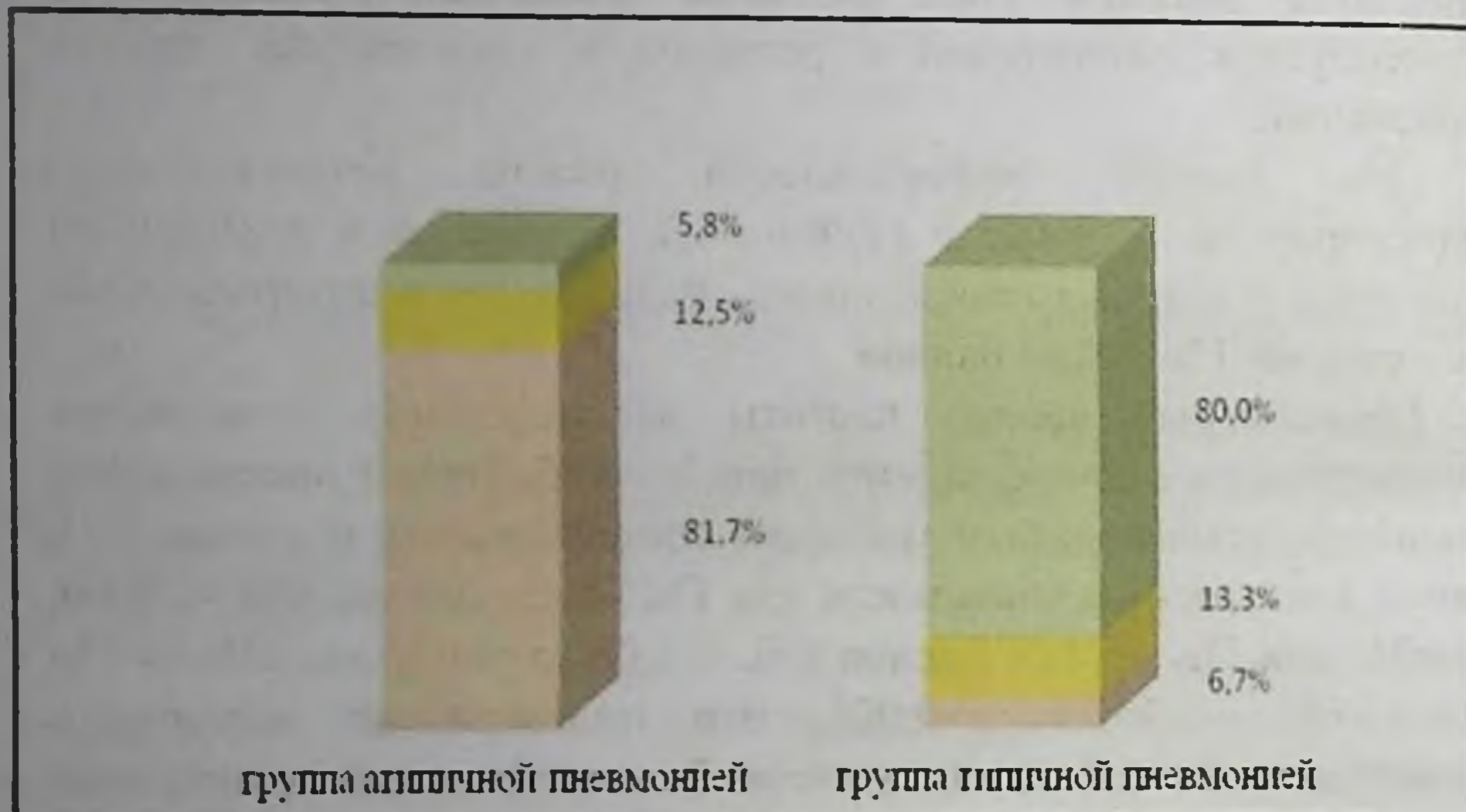


Рисунок 5.1. Частота выявления прогностического коэффициента по данным шкалы этиологической верификации атипичных пневмоний у детей.

Примечание: - низкий риск развития атипичной пневмонии; - средний риск развития атипичной пневмонии; - высокий риск развития атипичной пневмонии.

Таким образом, полученные результаты исследований прогностической значимости анамнестических, клинической симптоматики и лабораторных данных при внебольничной пневмонии позволили разработать шкалу этиологической верификации атипичных пневмоний у детей, позволяющая проводить раннюю этиологическую диагностику, уменьшать объем лабораторных (бактериологические, вирусологические, ПЦР, IgM и IgG) исследований, что повышает эффективность проводимой терапии и помогает врачу принимать решения в каждом конкретном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастающая частота атипичной микрофлоры в этиологической структуре пневмоний у детей, свидетельствует о необходимости продолжения исследований, охватывающих вопросы ранней этиологической расшифровки, особенностей клинических, лабораторных проявлений, эффективности терапии заболевания и продолжают оставаться современными направлениями научных изысканий.

В работе представлены результаты обследований 150 детей с внебольничными пневмониями в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, из них 30 больных с типичной и 120 с атипичной этиологией заболевания.

Исследования проводилась в два этапа. Больные на I этапе исследования, в зависимости от этиологического фактора разделены на 3 группы: I группа – 60 больных с микоплазменной этиологией, II группа - 60 больных с хламидийной этиологией и III группа (контрольная) – 30 больных с типичной этиологией. Для оценки нормативных значений лабораторных показателей обследованы 20 здоровых детей.

Для определения эффективности модифицированной терапии в основной группе, больные I группы с микоплазменной этиологией разделены на: Ia группу - 30 больных получавшие традиционную терапию и Ib группу – 30 больной получавшие джозамицин и резистол в комплексе традиционной терапии; больные II группы с хламидийной этиологией разделены на: IIa группу - 30 больных получавшие традиционную терапию и IIб группу – 30 больных получавшие джозамицин и резистол в комплексе традиционной терапии. Больные III группы – 30 больных получали традиционную терапию.

Проводились специальные методы исследования: вирусологический анализ и микробиологические исследования респираторного образца, определение в сыворотке крови больных IgM и IgG (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydo-phila pneumoniae*), содержание С-реактивного белка, прокальцитонина, цитокинов IL-4, IL-6 и ФНО- α .

Проведённый анализ частоты анамнестических данных и клинических проявлений при внебольничной пневмонии у больных вызванной *Myc. Pneumoniae* в сравнении с типичной пневмонией выявил, что для микоплазменной пневмонии характерными ведущими критериями являются возраст детей старше 6 лет - 56,7% (OR=8,50; p=0,001), постепенное развитие заболевания - 68,3% (OR=10,79; p=0,001), состояние детей средней тяжести - 81,7% (OR=3,41; p=0,011), субфебрильная температура - 55,0% (OR=7,94; p=0,001), сухой, коклюшеподобный кашель - 47,6% (OR=2,88; p=0,032), проявляющейся скудной трудноотделяемой мокротой - 71,7% (OR=16,44; p=0,001), аускультативно жёсткое дыхание - 93,3% (OR=24,18; p=0,001), отсутствие или незначительная одышка - 21,7% и 50,0% (OR=8,02; p=0,024 и OR=2,75; p=0,035), развитие фарингита 30,0% (OR=3,86; p=0,034), бронхообструктивного синдрома - 21,7% (OR=8,02; p=0,024) и высокая частота «семейного» характера пневмонии - 21,7% (OR=8,02; p=0,024) соответственно.

Анализ частоты анамнестических данных и клинических проявлений выявил значимые критерии в развитии *Chl. Pneumoniae* и особенностью течения заболевания в сравнении с типичной пневмонией являются: возраст детей старше 6 лет выявленная у 38,3% (OR=4,04; p=0,015), постепенное развитие болезни - 86,7% (OR=32,50; p=0,001), состояние ребёнка средней тяжести - 86,7% (OR=4,97; p=0,002), субфебрильная лихорадка - 53,3% (OR=7,43; p=0,001), жёсткое дыхание - 80,0% (OR=6,91; p=0,001), отсутствие ДН - 38,3% (OR=18,03; p=0,001), развитие ринита - 36,7% (OR=5,21; p=0,008), конъюнктивита - 30,0% (OR=3,86; p=0,034) и увеличение регионарных лимфатических узлов - 31,7% (OR=6,49; p=0,008) и БОС - 28,3% (OR=11,47; p=0,005) соответственно (рисунок 3.1.3).

Для проведения дифференциальной диагностики пневмоний в зависимости от этиологического фактора представляется важным определение лабораторных показателей, в том числе концентрации биологических маркеров воспалительного процесса и цитокинов.

При исследовании СРБ и ПКТ, проводившееся при поступлении в стационар у больных с микоплазменной (I группа) и хламидийной (II группой) пневмонии, выявлена значительная

разница практически по всем изученным показателям по отношению к контрольным нормативам.

Так, содержание СРБ в 9,8 раз и ПКТ в 6,7 раз при микоплазменной, СРБ в 8,9 раз и ПКТ в 6,3 раз при хламидийной пневмонии превышали нормативные показатели ($P < 0,001$), также наблюдалось незначительное превышение данных показателей при пневмонии микоплазменной этиологии по отношению к хламидийной пневмонии ($P > 0,1$, $P > 0,2$).

Выявленные закономерности оценки концентрации воспалительных биомаркёров СРБ и ПКТ свидетельствуют о выраженной активности воспалительного процесса при пневмониях, вызванных патологическим влиянием *Muc. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae* на больного, позволяют проводить мониторинг заболевания и необходимости адекватной антибактериальной в зависимости от нозологической формы заболевания.

Анализ полученных данных показал, что у больных с атипичной пневмонией происходят значимые увеличения эндогенной продукции как противовоспалительных - IL-4, так и провоспалительных цитокинов - IL-6 и TNF- α соответственно более в 3,2, 2,9 и 2,5 раза при микоплазменной и 3,6, 3,1 и 2,7 раза при хламидийной этиологии по сравнению с нормативными показателями ($P < 0,001$).

Концентрации уровней провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF- α) при их существенном преобладании относительно нормы, не имело существенных отклонений относительно этиологического фактора ($P > 0,2$).

При этом увеличение концентрации IL-4 при хламидийной пневмонии ($18,0 \pm 0,6$ пг/мл) в сравнении с микоплазменной пневмонией ($15,8 \pm 0,5$ пг/мл) имело значимый характер в сравнении с друг другом ($P < 0,01$). Более выраженная гиперцитокинемия IL-4 в I группе больных характеризует повышенный иммунный ответ при микоплазменной пневмонии, что связано с ингибирующими свойствами данного цитокина, усиливающий защитный эффект при микоплазменной пневмонии.

Результаты исследований показали, что иммунологические нарушения у больных детей с атипичной пневмонией характеризуются значимым повышением провоспалительных и

противовоспалительных цитокинов в сравнении с нормативными показателями ($P < 0,001$). У больных с микоплазменной пневмонией, изменения выраженности этих показателей и значимость IL-4 более выражена в сравнении с хламидийной пневмонией. Выявленные нарушения цитокиновых показателей свидетельствуют о возможности их использования как перспективных маркёров ранней диагностики и дифференциальной диагностики пневмоний атипичной этиологии, что позволит повысить возможность проведения корригирующей терапии заболевания.

Для проведения сопоставимости статистического анализа проведённых исследований, величины количественных показателей СРБ, ПКТ, IL-4, IL-6, TNF- α при внебольничной пневмонии у детей пересчитывались на величину выраженности проявлений воспалительных маркеров и цитокинов по величине средней арифметической (M) с поправкой на стандартное отклонение средней арифметической (m).

Результаты сравнительного анализа произвольных таблиц сопряжённости выраженности проявлений воспалительных маркеров и цитокинов показали, что при поступлении в стационар частота выраженности СРБ – 57,5% (OR=6,76; $p=0,001$), IL-4 – 48,3% (OR=10,0; $p=0,001$), IL-6 – 48,3 (OR=13,10; $p=0,001$) и TNF- α – 25,0 (OR=4,67; $\chi^2=4,81$; $p=0,001$) достоверно чаще определялась у детей при атипичной пневмонии в сравнении с заболеванием вызванной типичной флорой. Частота выраженности уровня ПКТ не имела значимых отличий при пневмонии атипичной и типичной этиологии, свидетельствуя об отсутствии значимости в дифференциальной диагностике заболеваний. Таким образом, проведённый анализ особенностей частоты выраженности уровней воспалительных маркеров и цитокинов позволил выделить диагностические критерии атипичной пневмонии: СРБ - $<32,5$ мг/л, IL-4 - $<17,3$ пг/мл, IL-6 - $>48,4$ пг/мл и TNF- α - $>66,2$ пг/мл, являющихся факторами высокого риска развития данного заболевания и необходимости использования полученных данных для верификации этиологического фактора и течения заболевания.

Для определения значимости взаимосвязи проведённых исследований при внебольничной пневмонии у детей, проведён корреляционный анализ основного показателя клинической симптоматики - длительности стационарного лечения с маркерами

воспалительного процесса – СРБ, ПКТ и показателями цитокинов IL-4, IL-6, TNF- α в группах больных с микоплазменной и хламидийной пневмониями, с последующей постройкой корреляционного графика, линии тренда и величины достоверности аппроксимации.

Выявление высокой силы корреляционных положительных взаимосвязей между величинами койко-дней, с удовлетворительным показателем аппроксимации при СРБ микоплазменной ($r=0,72$, $R^2=0,513$) и хламидийной этиологии ($r=0,77$, $R^2=0,591$), доказывая о существенной роли процессов воспаления в течении заболевания у детей.

Между значениями койко-дней и ПКТ при микоплазменной имелись очень слабые ($r=0,25$, $R^2=0,052$), при хламидийной пневмонии слабые ($r=0,48$, $R^2=0,229$) корреляционные положительные взаимосвязи между собой, что свидетельствует о не валидности использования показателя в диагностике атипичных пневмоний у детей.

Определено наличие высокой силы корреляционных положительных взаимосвязей между величинами койко-дней IL-4 при микоплазменной ($r=0,82$, $R^2=0,675$) и хламидийной пневмониями ($r=0,77$, $R^2=0,591$), подтверждающих их важность в развитии заболевания.

Выявление средней силы корреляционных положительных взаимосвязей между величинами койко-дней и IL-6 при микоплазменной ($r=0,69$, $R^2=0,816$) и хламидийной ($r=0,65$, $R^2=0,471$) пневмониях, подтверждают их значимость в диагностике и течения заболеваний у детей.

Корреляционная взаимосвязь между величинами койко-дней и TNF- α при микоплазменной и хламидийной пневмониях показала положительные величины средней силы $r=0,74$ и $R^2=0,816$, $r=0,73$ и $R^2=0,471$ соответственно, и правомочность использования TNF- α в развитии и течении заболевания.

Выявление положительных корреляционных взаимосвязей средней и высокой силы, при удовлетворительной точности величин аппроксимации между величинами койко-дней и СРБ, ПКТ, IL-4, TNF- α свидетельствует о важной роли воспалительных маркеров и цитокинов и целесообразность использования данных

критериев в верификации этиологии, течении внебольничной пневмонии атипичной этиологии у детей.

Выявленные закономерности особенностей клинического течения заболевания, гиперпродукция СРБ и ПКТ свидетельствующих о выраженной активности воспалительного процесса, дисбаланс провоспалительных (IL-6 и TNF- α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов отражающих нарушение регуляторов гуморального и адаптивного иммунитета требуют разработки новых методов терапии атипичных пневмоний у детей.

Принимая во внимание характер выявленных нарушений при атипичных пневмониях у детей в комплекс традиционной терапии включены джозамицин и резистол.

При применении джозамицина и резистола у больных с микоплазменной пневмонией, наряду с ускоренной нормализацией патологической симптоматики заболевания, средняя длительность пребывания больных в стационаре в сравнении с традиционной терапией сократилась в 1,2 раза, имея значимое уменьшение на 1,7 койко-дня, составив при этом $9,1 \pm 0,4$ и койко-дней ($P < 0,01$) являясь результатом эффекта адекватной антибактериального воздействия джозамицина и положительным влиянием резистола на модуляцию синтеза противовоспалительных цитокинов.

При выписке больных из стационара, в Ia группе больных выявлялось снижение уровня СРБ в 8,5 раз, ПКТ в 5,9 раз, во Ib группе в 9,5 и 6,4 раза соответственно, по отношению с исходными величинами и достижением значимых нормативных значений до $3,7 \pm 0,1$ мг/л и $0,18 \pm 0,01$ нг/л и $3,5 \pm 0,2$ мг/л и $0,17 \pm 0,01$ нг/л ($P > 0,5$; $P > 0,1$).

Ускоренная нормализация концентрации СРБ и ПКТ в плазме крови у больных Ib группы, свидетельствуют об эффективности модифицированного способа лечения, в сравнении с традиционной терапией.

При выписке больных Ia группы по отношению исходными данными выявлялось уменьшение IL-6 в 2,6 раз, с нормализацией - $17,9 \pm 0,6$ пг/мл ($P > 0,1$), снижении концентрации TNF- α в 2,2 раз и IL-4 в 1,4 раза, однако не достигших нормативных значений - $28,8 \pm 1,2$ пг/мл ($P < 0,01$) и $11,2 \pm 0,5$ пг/мл соответственно ($P < 0,001$). Сохранение патологической гиперпродукции TNF- α и IL-4, по-видимому, определяется изменённой лабораторной активности

иммунной системы при развитии воспалительного очага в лёгких и необходимости разработки новых способов лечения.

При выписке больных у больных Ib группы наблюдалось снижение по отношению к исходному уровню IL-6 в 2,6 раз, TNF- α в 2,3 раза, с полной нормализацией значений - $17,3 \pm 0,6$ пг/мл и $26,2 \pm 1,1$ пг/мл соответственно ($P > 0,2$).

Снижение уровня IL-4 на фоне терапии с включением джозамицина и резистола в отличие от группы получавших традиционную терапию было выражено, в 3,1 раза в сравнении с исходным уровнем, с нормализацией к периоду выписки из стационара - $5,3 \pm 0,2$ пг/мл ($P > 0,2$). Определялась значимая разница по отношению показателя IL-4 IIa группы, который не достигал нормативных значений ($P < 0,001$).

Таким образом, сочетанное включение джозамицина и резистола к базисной терапии при микоплазменной пневмонии, не только оказывает клинический эффект, но и способствует восстановлению изученных параметров воспалительных маркеров и цитокинового профиля.

Эффективность применения джозамицина и резистола при хламидийной пневмонии у детей в сравнении с группой больных с традиционной терапией, наряду с ускоренной нормализацией патологической симптоматики заболевания, подтвердились значительным уменьшением стационарного лечения в среднем на 1,7 дня составив $8,7 \pm 0,3$ койко-дней ($P < 0,001$).

Проведённый сравнительный анализ параметров воспалительного процесса показывает, что при выписке больных при общепринятом методе лечения, уровни СРБ уменьшились в 8,2 раза, ПКТ в 5,9 раз по отношению к исходным данным, достигнув нормативных показателей - $6 \pm 0,2$ мг/л и $0,17 \pm 0,01$ нг/л ($P > 0,5$). Подобная динамика наблюдалась при применении джозамицина и резистола в группе которых при выписке больных, концентрация СРБ ($P > 0,5$) уменьшилась в 8,9 раз, ПКТ ($0,15 \pm 0,01$ нг/л) в 7,2 раза, что входила в нормативные показатели ($P > 0,5$).

При выписке из стационара у больных, находившихся на традиционной терапии, произошло значимое уменьшение уровня IL-6 в 2,8 раз в сравнении с исходными данными составив $18,1 \pm 0,7$ пг/мл ($P > 0,1$). Уровни TNF- α при снижении в 2,3 раза - $29,2 \pm 1,1$

пг/мл и уменьшении IL-4 в 1,4 раза - $12,2 \pm 0,5$ пг/мл, не достигли нормативных значений ($P < 0,01$).

При выписке из стационара TNF- α и IL-4, в группе больных с хламидийной пневмонией, получавших традиционную терапию, выявлено отсутствие достоверности не только относительно нормативных значений, но и аналогичным показателям у группы, получавших модифицированную терапию ($P < 0,001$), что свидетельствует о необходимости проведения коррекции сохраняющихся патологических изменений.

При выписке больных из стационара у больных с хламидийной пневмонией, получавших джозамицин и резистол, состояние цитокинового профиля характеризовалось значительным снижением концентрации по отношению к исходному уровню, по IL-6 в 2,8 раз и TNF- α в 2,6 раза, с полной нормализацией значений до $17,2 \pm 0,6$ пг/мл и $24,6 \pm 1,0$ пг/мл соответственно ($P > 0,5$). Снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-4 определялось в 3,6 раза в сравнении с исходным уровнем, с полной нормализацией к периоду выписки из стационара - $5,2 \pm 0,2$ пг/мл ($P > 0,2$).

Таким образом, при применении джозамицина и резистола нормализуется цитокиновый профиль, что является положительным фактором противoinфекционной и иммунной защиты препаратов и важным моментом в устранении вторичных дисфункций иммунного статуса при атипичных пневмониях у детей.

На основании проведённых исследований была разработана шкала этиологической верификации атипичных пневмоний у детей, составленная на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности.

Критериями включения анамнестических, клинических и лабораторных данных в шкалу, являлись проведённые исследования у больных пневмонией с атипичной и типичной этиологии, условиями выборки являлась достоверная значимость показателя по $\chi^2 > 3,86$, OR $> 2,48$, нижняя граница ДИ 95% $> 1,01$ и $P < 0,05$, на основании которых выбрано 15 факторов.

Выбранный фактор в зависимости от значений ранжировался: при OR в интервале от 2,49 до 5,00 - был равен 1 баллу, OR в

диапазоне от 5,01 до 10,00 - 2 баллам, OR в диапазоне >10,00 - 3 баллам, максимальная сумма может достичь 31 балл.

Проведённые расчёты позволили составить шкалу этиологической верификации и индивидуальной терапии атипичных пневмоний у детей, при построении которой, охарактеризована информативность и определены соответствующие баллы каждого фактора, проведена «последовательная прогностическая процедура», позволяющая учитывать вклад того или иного фактора в вероятность заключения рекомендаций. Диагностика строится на сложении цифровых значений факторов, выявленных у больного, выводится сумма, которая обозначается как прогностический коэффициент (ПК).

Для использования шкалы, на основании общепринятых критериев необходимо диагностировать внебольничную пневмонию, затем для определения вероятного этиологического микроорганизма оценивают каждый из представленных 15 факторов шкалы, выводится прогностический коэффициент, формируется заключение и рекомендации по введению больных.

При ПК «0-5» баллов возникает низкий риск развития атипичной пневмонии и рекомендуется традиционная терапия внебольничной пневмонии; при ПК «6-15» баллов имеется средний риск развития атипичной пневмонии и рекомендуется антибактериальная терапия азитромицином или джозамицином или кларитромицином, проведение лабораторной диагностики этиологического фактора пневмонии; при ПК «>15» баллов существует высокий риск развития атипичной пневмонии и рекомендуется джозамицин и резистол в комплексной терапии заболевания.

Проведённый анализ частоты распределения показателей прогностического коэффициента при внебольничной пневмонии у больных по произвольным таблицам сопряжённости, выявил достоверную значимость для ПК «0-5» баллов OR – 70,00, $p=0,001$, для ПК «5-15» баллов OR – 1,08, $p=0,02$; для ПК «>15» баллов OR – 30,29, $p=0,001$, что подтверждает валидность применения шкалы этиологической верификации атипичных пневмоний у детей в клинической практике.

Проведённые наблюдения показали, что в группе детей с атипичной пневмонией только у 7 (5,8%) из 120 детей выявлялся

прогностический коэффициент - «0-5» балла, у 15 (12,5%) - «5-15» баллов и у остальных 98 (81,7%) - «>15» баллов. В группе детей с типичными этиологическими факторами определялась противоположная ситуация, так у 24 (80,0%) из 30 детей, прогностический коэффициент находился в пределах «0-5» балла, у 4 (13,3%) - «5-15» баллов и у только у 2 (6,7%) больных ПК равнялся - «>15» баллов.

Применение разработанной шкалы этиологической верификации атипичных пневмоний у детей, позволяет проводить раннюю этиологическую диагностику, уменьшает объем лабораторных (бактериологические, вирусологические, ПЦР, IgM и IgG) исследований, повышает эффективность проводимой терапии и поможет врачу принимать решения в каждом конкретном случае.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей //Лечебное дело. 2009. №. 4. 52-62.
2. Александрович Ю.С., Боронина И.В., Пшениснов К.В., Попова И.Н. Концентрация прокальцитонина как критерий отмены антибактериальной терапии при подозрении на ранний неонатальный сепсис у поздних недоношенных и доношенных новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 1. С. 44–52.
3. Алибекова М. Б. Особенности диагностики и лечения микоплазменной пневмонии у детей раннего возраста //Вестник экстренной медицины. – 2011. – №. 3. 86-89
4. Бабик Р.К., Никушкина К.В., Бабик Т.М. Оценка уровня цитокинов у детей с манифестными и латентными внутриутробными герпетическими инфекциями. Цитокины и воспаление. 2014; 13(1):34-36
5. Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В. Преимущества и недостатки использования прокальцитонина в клинике. Злокачественные опухоли 2019; 3s1:32-42.
6. Беневоленский Д.С. Биомаркеры в диагностике неотложных состояний // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. № 9. С. 36–37
7. Бруснигина Н.Ф. и др. Этиологическая структура внебольничной пневмонии // Медицинский альманах. 2009. т. 2. № 7. С. 118–121.
8. Варюшина Е. А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации. Диссертация д. б. н. - 2012. С.256.
9. Вильпрафен®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.
10. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. – М.: Оригинал-макет, 2017. - 64 с. С. 48.

11. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Версия 13.1 (17.11.2021) с. 226.
12. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российское респираторное общество. 2009. 18 с.
13. Гиматдинова Е. В., Хайруллина Р. М., Гарипова М. И., Сотникова Ю. М., Веселов С. Ю. Диагностические и прогностические возможности прокальцитонина и С-реактивного белка при различных инфекционно-воспалительных процессах у детей // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – Т. 2. – №. 10 – С. 280-282
14. Гранитов В. М. Хламидиозы / В. М. Гранитов. М., 2000.
15. Давыдова И.В., Турти Т.В, Алтунин В.В. Муколитическая терапия у детей раннего возраста // *Педиатрическая фармакология*. – 2013.- №10 (5).- С. 90–93.
16. Данилов А.И., Петроченкова Н.А., Ковалева Л.А. Современные особенности внебольничной пневмонии, вызванной *Stamudorphyula pneumoniae*. *Лечащий Врач*. 2019;(3):93-95
17. Джумаева Л. Ф. и др. Пневмония у новорожденных и детей грудного возраста: этиологическая структура и клинко-рентгенологические особенности // *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. – 2018. – Т. 8. – №. 2 (26).
18. Дрокина О. Н. и др. Атипичные пневмонии у детей. Актуальные проблемы медицины. Сборник материалов итоговой научно-практической конференции. Гродно, 2021. 293-296
19. Дронов И.А., Геппе Н.А., Малахов А.Б., Колосова Н.Г. Инозин пранобекс: возможности этиотропной терапии при острой респираторной инфекции у детей // *Вопросы практической педиатрии* - 2016 - Т. 11., № 4. - с. 39-43.
20. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Пичугина С.В., Супрун С.В., Галянт О.И., Лебедько О.А. Клиническое значение цитокиновых маркеров при различном течении внебольничной пневмонии у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2020; 15(5): 18–23.
21. Екимов А.Н. Молекулярные методы в этиологической диагностике внебольничной пневмонии / *Пневмония* // А.Н.

Екимов, А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский. – Москва: МИА, 2006. С. 80-94.

22. Жукова Л. И. и др. Микоплазменная пневмония у госпитализированных взрослых пациентов //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021.Т. 11. №. 1. С. 30-36

23. Зайцев А. А. Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия //Терапия. – 2018. – №. 1. С. 63-71.

24. Зайцев А. А., Овчинников Ю. В., Кондратьева Т. В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии //Consilium medicum. – 2014. – Т. 16. – №. 11. – С. 36-41.

25. Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):70–76.

26. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Майкова И.Д., Кароид Н.В., Леписева И.В., Свинцицкая В.И., Логачева Т.С. Клиника, диагностика и лечение респираторной M. pneumoniae-инфекции у детей. Медицинский совет. 2019; (17):91-98.

27. Зарянкина А. И., Кривицкая Л. В. Хламидийная и микоплазменная инфекции у детей. – 2012. 95-98

28. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Бабаянц А.В., Аврамов А.А. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021; 1:77–89.

29. Иванова О.Н. Микоплазменная пневмония у детей / О.Н. Иванова, М.А. Тогуллаева // Наука и мир. – 2014. - Т. 1. - № 6(10). С. 16-18.

30. Карпин В. А., Полухин В. В. Пневмония-перманентная проблема пульмонологии (Обзор литературы) //Актуальные проблемы современной науки. – 2020. С. 90-105.

31. Карпин В. А., Шувалова О. И. Этиологический портрет пневмонии XXI века //Сборник избранных статей по материалам научных конференций ГНИИ" Нацразвитие". – 2020. – С. 125-128.

32. Квашнина Л. В., Родионов А. П., Матвиенко И. Н., Маковская Ю. А., Игнатова Т. Б. Применение лекарственного

средства Резистол у детей с острыми и хроническими инфекциями дыхательных путей и носоглотки. Педиатрия. Восточная Европа. №3 (11). 2015. С.1-15.

33. Кошкарина Е. А., Квашнина Д. В., Широкова И. Ю. Клинико-эпидемиологические и иммунологические характеристики микоплазменных пневмоний (аналитический обзор) // Журнал МедиАль. – 2019. – №. 1 (23).]. <https://doi.org/10.21145/2225-0026-2019-1-7-18>.

34. Кучеренко Е. О., Зими́на М. С. Клинико-лабораторные и рентгенологические особенности хламидийных пневмоний у детей // Вестник проблем биологии и медицины. 2012. Т. 1, № 3. С. 71–73

35. Левина А. С. и др. Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста // Пульмонология. – 2014. – №. 5. – С. 62-66.

36. Лим М.В. Совершенствование диагностики и тактики лечения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста: - Автореф. дис.... (PhD) Ташкент 2020.

37. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. А.А. Баранов, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, ред. М.: ПедиатрЪ, 2017: 320

38. Маланичева Т.Г., Можгина С.С., Агафонова Е.В. Локальный цитокиновый профиль и цитологический статус у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма. Рос. вестн. перинатол. и педиатр 2017; 62:(5): 139–143.

39. Манеров Ф. К. и др. Роль прокальцитонина и С-реактивного белка в алгоритме диагностики природы менингитов у детей // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2016. – Т. 95. – №. 2. С.56-60

40. Мелехина Е. В., Горелов А. В., Музыка А. Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15. – №. 2. – С. 7-20.

41. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 11. М.: ИД "Медпрактика_М"; 2011.

42. Мироманова Н. А., Мироманов А. М. Особенности продукции цитокинов у детей при различных вариантах течения

гриппа //Фундаментальные исследования. – 2014. – №. 10-6. – С. 1160-1165.

43. Мусажанова Р. А., Шамсиев Ф. М., Мирсалихова Н. Х., Азизова Н. Д., Таджиханова Д. П., Каримова Н. И., Курбанова М. Р. Мусажанова Р. А. и др. Некоторые прогностические аспекты больных с внебольничной пневмонией //Children's Medicine of the North-West. – 2020. – Т. 8. – №. 1. – С. 236-236.

44. Ноников В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний / В.Е. Ноников // Consilium Medicum. - 2001. - Т. 3, № 12. - С. 569-574.

45. Овсянников Д. Ю. и др. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – №. 1. – С. 186-192.

46. Овсянников Д. Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И., Халед М., Фролов П.А., Нгуен Б.В., Илларионова Т.Ю., Семятов С.М., Елисеева Т.И. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2019. №1. 186-192

47. Очиллова С. С., Ёдгорова Н. Т., Эрнаева Г. Х. Роль *Mycoplasma Pneumoniae* в качестве этиологического агента при заболеваниях респираторного тракта //Биология и интегративная медицина.– 2017. – №. 4.110-129

48. Очиллова С.С., Ёдгорова Н.Т., Эрнаева Г.Х. Роль *Mycoplasma Pneumoniae* в качестве этиологического агента при заболеваниях респираторного тракта. Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина». 2017. № 4. С. 110-128.

49. Пикуза О.И., Ризванова Ф.Ф., Генералова Е.В., Кравцова О.А. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острый бронхит у детей. Рос. Вестн. Перинатол. и педиатр. 2017; 62:(5): 136–138.

50. Плоскирева А. А. и др. Этиология внебольничных пневмоний у детей //Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. – №. 8-2. – С. 50-54.

51. Пневмония. Информационный бюллетень ВОЗ (2 августа 2019.) с.1 // [URL:https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia), обращение 27.02.2020г.

52. Протасова И. Н., Перьянова О. В., Ильенкова Н. А. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей // Пульмонология. – 2015. – № 5. – С. 78-82.

53. Рабочая классификация основных клинических форм бронхо-легочных заболеваний у детей / Геппе Н. А., Розина Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л.: Российское респираторное общество, 2009.- 18 с.

54. Разуваев О. А. Диагностика и профилактика пневмоний микоплазменной этиологии у детей: автореф. дис. к. м. н. Воронеж, 2018. 24 с.

55. Резистол. Инструкция по применению. [https:// pharmaclick.uz/ru/catalog/protivoprostudnye_preparaty/rezistol_kapli_oraln_20ml/](https://pharmaclick.uz/ru/catalog/protivoprostudnye_preparaty/rezistol_kapli_oraln_20ml/)

56. Савенкова М.С., Савенков М.П. Актуальные вопросы лечения внутриклеточных инфекций у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):326–335. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-326-335.

57. Семерник О.Е., Лебеденко А.А., Тюрина Е.Б., Луспикаян С.Х. Анализ течения внебольничных пневмоний у детей г. Ростова-на-Дону. Сеченовский вестник. 2019; 10 (1): 52–56.

58. Сечко И. А., Козыро А. В., Сукало Т. И. Атипичные пневмонии у детей в современных условиях. – 2009.1-13

59. Смирнов И. Е., Митюшин И. Л., Кучеренко А. Г., Бакрадзе М. Д. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей. Российский педиатрический журнал №4. 2014. С.14-19.

60. Таточенко В. К. Внебольничные пневмонии у детей – проблемы и решения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – №. 1. – С. 9-21.

61. Таточенко В.К. клинические рекомендации. педиатрия (пневмония у детей) / под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 28 с.

62. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Полякова А.С., Чашина И.Л. Выбор антибактериального препарата при острых респираторных инфекциях. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 3: 65–69.

63. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3. – №3. С.361-368

64. Шамсиев Ф. М., Мусажанова Р. А., Таджиханова Д. П., Курбанова М. Р., Каримова, Н. И., Каримова М. Х., Мухамедов Ф. Н., Современные принципы лечения внебольничной пневмонии у детей // *Children's Medicine of the North-West*. – 2020. – Т. 8. – №. 1. – С. 376-376.

65. Шамсиев Ф.М., Умарназарова З.Е. Изменения цитокинового спектра и оксид азота у детей при микоплазменной пневмонией ассоциацией с герпесвирусной инфекцией у детей. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии. 2014

66. Alejandro C., Guitart C., Balaguer M., Torrús I., Bobillo-Perez S., Cambra, F. J., Jordan I. Use of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacterial infection in infants with severe bronchiolitis // *European Journal of Pediatrics*. – 2021. – Т. 180. – №. 3. – С. 833-842.

67. Alijotas-Reig J., Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017; 53(1):40-53.

68. Atkinson T. P., Waites K. B. Mycoplasma pneumoniae infections in childhood // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2014. – Т. 33. – №. 1. – С. 92-94.

69. Barak-Corren Y., Horovits Y., Erlichman M., Picard E. The prognostic value of C-reactive protein for children with pneumonia // *Acta Paediatrica*. – 2021. – Т. 110. – №. 3. – С. 970-976.

70. Bhuiyan M. U., Blyth C. C., West R., Lang J., Rahman T., Granland C., Snelling T. L. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children // *BMC pulmonary medicine*. 2019. Т. 19. №. 1. С. 1-9.

71. Blaising J., Polyak S. J., Pecheur E. I. Arbidol as a broad-spectrum anti-viral: an update // *Antiviral Res*. 2014. Vol. 107. P. 84-94.

72. CAP in children / S. Esposito [et al.] // *European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia*. - 2014. - P.130-139.

73. Careddu D., Pettenazzo A. Pelargonium sidoides extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children // *International journal of general medicine*. – 2018. Т. 11. С. 91.

74.Chen Y. et al. Clinical features and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in children //Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. – 2018. – Т. 20.№. 8. С. 629-634.

75.Christ-Crain M., Stolz D., Tamm, M., Mueller B Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level metaanalysis. Lancet Infect Dis 2018; 18:95–107.

76.Cortez V.S., Colonna M. Diversity and function of group 1 innate lymphoid cells. Immunol Lett. 2016 Nov; 179:19-24.

77.Crawford S.E., Daum R.S. Bacterial pneumonia, lung abscess and empyema //Pediatric respiratory medicine / Ed. by L.M. Taussig, L.I. Landau. Mosby Inc., 2008. P. 501–553.

78.de Jong E., van Oers J. A., Beishuizen A., Vos, P., Vermeijden W. J., Haas L. E., de Lange D. W.Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial //The Lancet Infectious Diseases. – 2016. – Т. 16. – №. 7. – С. 819-827.

79.Don M. et al. Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new? // Acta Paediatr. 2010. Vol. 99. № 11. P. 1602–1608.

80.Galetto-Lacour A., Alcoba G., Posfay-Barbe K. M., Cevey-Macherel M., Gehri M., Ochs M. M., Gervaix A.Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children //The Pediatric infectious disease journal. – 2013. – Т. 32. – №. 11. – С. 1175-1179.

81.Gong H, Sun B, Chen Y, Chen H. The risk factors of children acquiring refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Mar 19;100(11):e24894.

82.Han R, Yu Q, Zhang G, Li B, Han S, Li G. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of *mycoplasma pneumoniae* in children. Pak J Med Sci. 2020;36(2):156-159.

83.Haran J. P., Buglione-Corbett R., Lu S. Cytokine markers as predictors of type of respiratory infection in patients during the influenza season //The American journal of emergency medicine. – 2013. – Т. 31. – №. 5. С. 816-821.

84.Hilliard T.N., Archer N., Laura H., et al. Pilot study of vapotherm oxygen delivery in moderately severe bronchiolitis // Arch Dis Child. – 2012. - 97(2). –P.182–183.

85.Ishiguro N, Koseki N, Kaiho M, Ariga T, Kikuta H, Togashi T, et al. Therapeutic efficacy of azithromycin, clarithromycin, minocycline and tosufloxacin against macrolide-resistant and macrolide-sensitive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients //PloS one. – 2017. – Т. 12. №. 3.

86.Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. NEnglJMed 2015;372:835–845 87. Jefferson T., Jones M. A., Doshi P., et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children // Cochrane Database Syst. Rev., 2014. 548 p.

88.Jeong D.-G., Seo J.-H., Heo S.-H., et al. Tumor necrosis factor-alpha deficiency impairs host defense against *Streptococcus pneumoniae*. Lab Anim Res. 2015; 31(2): 78.

89.Jiao F. et al. Determination of Procalcitonin, C-Reactive Protein and White Blood Cell Levels to Diagnose Community-Acquired Pneumonia (CAP) //The Indian Journal of Pediatrics. – 2019. – Т. 86. – №. 8. – С. 763-763.

90.Kannan T.R., Hardy R.D., Coalson J.J., et al. Fatal outcomes in family transmission of *Mycoplasma pneumoniae*. Clinical Infectious Dis 2012; 54(2):225-231.

91.Kawai Y., Miyashita N., Kubo M., Akaike H., Kato A., Nishizawa Y., Ouchi K Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients //Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2013. – Т. 57. – №. 5. – С. 2252-2258.

92.Kolodziej H., Kiderlen A. F. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the related herbal drug preparation EPs® 7630 //Phytomedicine. – 2007. – Т. 14. – С. 18-26.

93.Kumar S. et al. Detection of immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections //Indian Journal of Pathology and Microbiology. – 2018. – Т. 61. – №. 2. – 214-218.

94. Kvashnina L. V., Chernyshov V. P., Matvienko I. M., Ignatova T. B., & Osypchuk D. O. I. Влияние лекарственного средства «Резистол» на гуморальный и клеточный иммунитет детей с рекуррентными и острыми вирусными респираторными заболеваниями: результаты исследования // Современная педиатрия. – 2018. – №. 8 (96). – С. 104-112.

95. Leyenaar J. A. K. et al. Comparative effectiveness of ceftriaxone in combination with a macrolide compared with ceftriaxone alone for pediatric patients hospitalized with community acquired pneumonia // The Pediatric infectious disease journal. – 2014. – Т. 33. – №. 4. – С. 387-392.

96. Luo Z, Luo J, Liu E, Xu X, Liu Y, Zeng F, et al. Effects of prednisolone on refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49:377–80.

97. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children // *New England Journal of Medicine.* – 2002. – Т. 346. – №. 6. – С. 429-437

98. Mikerov A.N. Role of the surfactant protein A in the lung immune defense. *Fundamental research.* 2012. № 2. P. 204-207.

99. Nagakumar P, Doull. I. Current therapy for bronchiolitis // *Arch Dis Child.* - 2012. - 25. – 44 p.

100. Naghib M., Hatam-Jahromi M., Niktab M. Ahmadi R., Kariminik A. Mycoplasma pneumoniae and toll-like receptors: A mutual avenue. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018. № 46 (5). P. 508-513.

101. Niu W. Y., Wan Y. G., Li M. Y., Wu Z. X., Zhang L. G., Wang J. X. The diagnostic value of serum procalcitonin, IL-10 and C-reactive protein in community acquired pneumonia and tuberculosis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (24): 3329–33.

102. Nuttall J.J.C. Current antimicrobial management of community-acquired pneumonia in HIV-infected children. *Expert Opin Pharmacother.* 2019. № 21. P. 1-4

103. Ou G. et al. In vitro subminimum inhibitory concentrations of macrolide antibiotics induce macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. *Hippokratia.* 2015;19(1):57-62.

104. Pérez-López A., Irwin A., Rodrigo C., Prat-Aymerich C. Role of C reactive protein and procalcitonin in the diagnosis of lower respiratory tract infection in children in the outpatient setting // *bmj.* – 2021. – Т. 373.

105. Prasad R., Kapoor R., Srivastava R., Mishra O. P., Singh T. B. Cerebrospinal fluid TNF- α , IL-6, and IL-9 in children with bacterial meningitis. *Pediatr. Neurol.* 2014; 50(1): 60–5.
106. Rohde G.G.U. The role of viruses in CAP / G.G.U. Rohde // European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia / ed. J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberti. - 2014. - P. 74-87.
107. Rosanova MT, Lede R, Capurro H, Petrungaro V, Copertari P. Assessing fluoroquinolones as risk factor for musculoskeletal disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108: 524–531.
108. Schoetz K., Erdelmeier C., Germe, S., Haue, H. A detailed view on the constituents of EPs® 7630 // *Planta medica.* – 2008. – Т. 74. №. 06.C. 667-674.
109. Schuetz P., Chiappa V., Briel M., Greenwald J. L. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern. Med.* 2011; 171 (15): 1322–1331.
110. Shim J. Y. Current perspectives on atypical pneumonia in children // *Clinical and Experimental Pediatrics.* – 2020. – Т. 63. – №. 12.
111. Stocker M., Van Herk W., El Helou S., Dutta S., Fontana M. S., Schuerman F. A., Donker A. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomized controlled trial (NeoPIns) // *Lancet.* 2017. Vol. 390. P. 871–881.
112. Stockmann C., Ampofo K., Killpack J., et al. Procalcitonin accurately identifies hospitalized children with low risk of bacterial community-acquired pneumonia // *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* - 2018 - Vol. 7, N 1 - p. 46-53
113. Subspecialty Group of Respiratory Diseases of the Society of Pediatrics of Chinese Medical Association. Guidelines for management of community acquired pneumonia in children (the revised edition of 2013). *Chin J Pediatr* 2013;51: 745–52.
114. Tahan F., Yaman M. Can the *Pelargonium sidoides* root extract EPs® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children? // *Phytomedicine.* – 2013. – Т. 20. – №. 2. – С. 148-150.

115. Thäle C., Kiderlen A., Kolodziej H. Anti-infective mode of action of EPs® 7630 at the molecular level. *Planta Med.* 2008;74(6): 675–681

116. Thäle C., Kiderlen A.F., Kolodziej H. Anti-infective activities of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630): effects of induced NO production on *Leishmania major* in infected macrophages and antiviral effects as assessed in a fibroblast-virus protection assay. *Planta Med.* 2011;77(7):718–725

117. Tsai T. A. et al. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* – 2021. – Т. 54. – №. 4. – С. 557-565.

118. Tsou P. Y., Rafael J., Ma Y. K., Wang Y. H., Raj S., Encalada S., Deanehan J. K. Diagnostic accuracy of procalcitonin for bacterial pneumonia in children—a systematic review and meta-analysis // *Infectious Diseases.* – 2020. – Т. 52. – №. 10. – С. 683-697.

119. Uldum S.A., Bangsberg J.M., Gahrn-Hansen B., et al. Epidemic of *Mycoplasma pneumoniae* infection in Denmark, 2010 and 2011. *EuroSurveill.* 2012; 17(5):p 20073.

120. Van der Walt J. J. A. Notes on the nomenclature of *Pelargonium* (Geraniaceae) // *Journal of South African Botany.* – 1979. P.377-380.

121. Waites K. B. et al. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond // *Clinical microbiology reviews.* – 2017. – Т. 30. – №. 3. – С. 747-809.

122. Zhou J. M., Ye Q. Utility of assessing cytokine levels for the differential diagnosis of pneumonia in a pediatric population // *Pediatric Critical Care Medicine.* – 2017. – Т. 18. – №. 4. – С. 162-166.

Шавази Н.М., Ибрагимова М.Ф., Раббимова Д.Т

АТИПИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Монография

*Ответственный редактор — Дилдора ТУРДИЕВА
Корректор — Олим РАХИМОВ
Технический редактор — Акмал КЕЛДИЯРОВ
Вёрстка — Дилшоода АБДИАХАТОВА
Дизайнер — Даврон НУРУЛЛАЕВ*

**Отпечатано в типографии “SARVAR MEHROJ BARAKA”
Номер сертификата — 704756. 140100. г. Самарканд,
ул. Мирзо Улугбек, 3.
Подписано в печат 29.03.2023 Протокол 8
Формат 60x84^{1/16}. Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 5,81
Тираж: 200 экз. Заказ № 109/2023
Тел/факс: +998 94 822-22-87. e-mail: sarvarmehrojbaraka@gmail.com**

