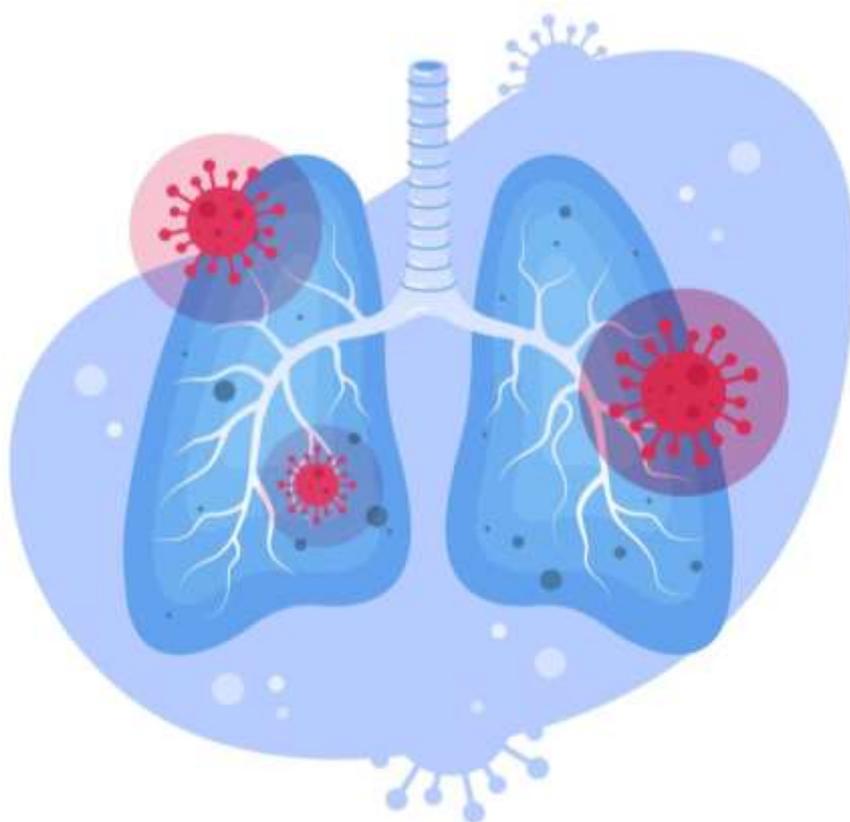


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

ТУРАЕВ ТЕЛМОН ТЕМИРОВИЧ

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГОЗОВ И
АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ
КОИНФЕКЦИИ**

МОНОГРАФИЯ



Бухара – 2026

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК: 616-056.3/616.24-002+616.983-053.2-036

ТУРАЕВ ТЕЛМОН ТЕМИРОВИЧ

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГОЗОВ И
АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ
КОИНФЕКЦИИ**

МОНОГРАФИЯ

Бухара – 2026

**Автор: Тураев Телмон Темирович: Бухарский государственный
медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, DSc. Доц.**

Рецензенты:

1. **Ашурова Д.Т.** -доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней ТашПМИ
2. **Очилова Д.Н.** – доктор медицинских наук, профессор, кафедра 2-педиатрии БухГосМИ



Тураев Телмон Темирович: Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, DSc. Доц. Т.Т.Тураевым опубликовано 58 печатных работ по результатам научных исследований, в том числе зарубежных, в республиканских журналах. Разработаны 2 учебника, 5 учебное пособие, 3 монографии, 7 методических рекомендаций и получено 6 свидетельств на программу для ЭВМ, внедренные в практику лечебно-профилактических учреждений .

Монография посвящена разработке способа диагностики и дифференциальной диагностики атипичных пневмоний у детей, что имеет большое значение для органов здравоохранения при организации специализированной педиатрической службы. Предложенный метод позволяет ранней диагностики и профилактики осложнений атипичных пневмоний у детей, что имеет важное практическое значение.

Монография является результатом многолетних научных исследований автора, результаты которых полезны в практическую деятельность педиатров, аллергологов, пульмонологов и ВОП, позволяет экономить с государственного бюджета 3 000 000 сумов на одного больного в стационаре в диагностическом и лечебном процессе.

Данные методические рекомендации предназначены для врачей общей практики, педиатров, пульмонологов, аллергологов, а также для бакалавров, магистров и клинических ординаторов медицинских ВУЗов.

Сфера деятельности: медицина

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
Г Л А В А I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О АТИПИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ У ДЕТЕЙ, ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)	14
1.1. Понятие о атипичной пневмонии.....	14
1.2. Причины заболевания и пути заражения.....	16
1.3. Клиника и виды атипичной пневмонии.....	17
1.3.1. Микоплазменная пневмония.....	19
1.3.2. Хламидийная пневмония.....	21
1.3.3. Легионеллезная пневмония.....	22
1.3.4. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ).....	24
1.3.5. Патогенез атипичных пневмоний.....	28
1.3.6. Классификация и стадии.....	29
1.3.7. Осложнения.....	31
1.3.8. Диагностика.....	33
Г Л А В А II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Цель, научная новизна, практические результаты исследования, практическая значимость результатов исследования.....	38
2.2. Нозологическая структура госпитализации детей.....	41
2.3. Методы исследования.....	44
2.3.1. Рентгенография грудной клетки.....	44
2.3.2. МСКТ грудной клетки.....	45
2.4. Методы оценки иммунного статуса детей	46
2.4.1. Определение цитокинов в сыворотке крови.....	46

2.4.2. Определение иммуноглобулина Е в крови	48
2.4.3. Биохимические методы исследования	49
2.4.4. Определение прокальцитонина в сыворотке крови.....	49
2.4.4. Микробиологические методы исследования.....	51
2.5. Статистический метод исследования.....	52
2.5.1. Определение t-критерия Стьюдента.....	52
2.5.2. Оценка точного критерия Фишера.....	53
2.5.3. Определение χ^2 -квadrat Пирсона.....	54
ГЛАВА III. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ	
3.1. Оценка клинико-лабораторных признаков при атипичной пневмонии у детей с учетом возраста.....	55
3.2. Цитокиновый профиль у детей с атипичными пневмониями.....	69
Г Л А В А IV. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГОЗОВ И АТИПИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ С УЧЕТОМ КОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ	
4.1. Таблица дифференциальной диагностики атипичной пневмонии у детей.....	75
4.2. Разработка достоверных индикаторов и алгоритма дифференциальной диагностики респираторных аллергозов и атипичных пневмоний с учетом коинфекции.....	82
ГЛАВА V. 5.1. Социальная значимость	89
5.2. Экономическая эффективность	89
ВЫВОДЫ.....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АП- атипичная пневмония
- АСТ- Asthma Control Test
- ATS- Американское торакальное общества
- ЕААСI- Европейской академии астмы и клинической аллергологии
- ERS- Европейское респираторное общества
- SpO₂ -сатурация кислорода
- БА- бронхиальная астма
- БОДММЦ- Бухарский областной детский многопрофильный медицинский центр
- ВДП- верхние дыхательные пути
- ВОЗ-Всемирная организация здравоохранения
- ВОП-врач общей практики
- ВП- внебольничная пневмония
- ГБД- гиперреактивность бронхиального дерева
- ДНК - Дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИГКС- ингаляционные глюкокортикостероиды
- IL-интерлейкин
- Ig - иммуноглобулин
- ИФА- иммуноферментный анализ
- ИФН γ- гамма-интерферон
- КБФГ- Компьютерная бронхофонография
- КТ - Компьютерная томография
- МИ - микоплазменная инфекция
- МП- Микоплазменная пневмония
- ОБО- острая бронхиальная обструкция
- ООЛ- остаточный объем легких
- ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОРВИ - Острая респираторная вирусная инфекция

ОРЗ - Острые респираторные заболевания
ОСН - Острая сердечная недостаточность
ОФВ- объем форсированного выдоха
ПКТ- прокальцитонин
ПСВ- пиковую скорость выдоха
ПФМ- Пикфлоуметрия
ПЦР-полимеразно цепная реакция
РаО₂ - Парциальное давление кислорода а артериальной крови
РаСО₂- Парциальное давление углекислого газа артериальной крови
РСВ - Респираторно-синцитиальный вирус
РА- респираторные аллергозы
РМ- Респираторный микоплазмоз
РРИ- Рекурентное респираторные инфекции
СПОН -синдром полиорганной недостаточности
ССВО– синдром системного воспалительного ответа
ФВД -функций внешнего дыхания
ФНО α - фактора некроза опухоли альфа
ФРТ- Функциональные респираторные тесты
ЦИК - Циркулирующий иммунный комплексы
ЦНС - Центральная нервная система
ЦМВ- цитомегаловирус
ЦМВ - цитомегаловирус
ЮНИСЕФ- Детский Фонд Организации Объединенных Наций.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. По данным эпидемиологических исследований Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), "... пневмония является наиболее частой причиной детской смертности в мире, в частности, составляет 17,5% смертей детей в возрасте до 5 лет, и ежегодно умирает около 1,1 миллиона детей этой возрастной группы."

Пневмония привлекает внимание распространенностью у детей раннего возраста, неблагоприятным течением и исходом, трудностями терапии. Это инфекционно-воспалительное заболевание легочной ткани, которое развивается при попадании микроорганизмов в дыхательные пути [1.№1; 10. с.29-32]. В развитии заболевания играют роль различные микроорганизмы (между бактериями, в основном кокками, грибами, вирусами, простейшими и "атипичными" патогенами - *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae*) [20. С 75-80]. Высокая частота и тяжелое течение пневмонии у детей раннего возраста требует изучения факторов риска развития. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что наиболее важными факторами, способствующими развитию пневмонии у детей, являются: возрастные особенности дыхательной системы, сложный акушерский и перинатальный анамнез, особенности иммунитета, социальные факторы, факторы окружающей среды, аллергический анамнез, сопутствующие ЛОР-патологии, очаги хронических инфекций [21. 2023]. Важной особенностью атипичной пневмонии является неэффективность терапии антибиотиками лактама, и поэтому препаратами первой линии являются макролиды . [17,; 19. С-49-53; 57].

Во всем мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на оптимизацию ранней диагностики, прогнозирования и ведения заболеваний органов дыхания, в том числе атипичной пневмонии и респираторных аллергозов, а также совершенствование лечебных мероприятий. В связи с этим определение изменений функции иммунной

системы у детей с атипичной пневмонией, выявление факторов риска возникновения и развития атипичной пневмонии и респираторного аллергоза, повышение эффективности и качества медицинской помощи, оказываемой населению, создание эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации остаются приоритетными направлениями научных исследований.

В начале 2013 г. со стороны всемирных организаций, таких как ВОЗ и ЮНИСЕФ был разработан комплексный Глобальный план действий по профилактике пневмонии и диареи, а также борьбе с ними, так как во всем мире, от пневмонии умирают около 15% детей в возрасте до 5 лет [15, с 239-242].

На сегодняшний день, при развитии атипичных пневмоний особое внимание следует направить на особенности клинико-эпидемиологических характеристик. При условии, что *M. pneumoniae* становится все более распространенным возбудителем внебольничной пневмонии (ВП), возникает необходимость пересмотра как общих, так и частных вопросов эпидемиологического надзора и контроля ВП, которая в последующем требует усовершенствования лабораторных методов диагностики ВП, а вместе с тем и более глубокого изучения иммунологических и пато-генетических механизмов взаимодействия макро- и микроорганизмов [8. С. 57-61].

В настоящее время имеется довольно большое количество атипичных респираторных патогенов, включая, помимо *M. pneumoniae*, *Legionella spp*, *Chlamydothila pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, являющимся возбудителем Q-лихорадки, респираторные вирусы, в состав которых входят вирусы гриппа А и В, парагриппа 1, 2 и 3, Эпштейна–Барра, респираторный синцитиальный вирус, а также более редко встречающиеся микроорганизмы – возбудители туляремии (*Francisella tularensis*), лептоспироза (*Leptospira spp.*), хантавирусы [3, с 184-189]

Этиологическая значимость атипичных патогенов ВП в современной клинико-эпидемиологической обстановке значительно возросло. Следует

отметить, что от 8 до 25% случаев возникновения данного заболевания связано с патогеном *Mycoplasma pneumoniae* (8, С. 57-61; 17.).

Согласно данным литературных источников, среди 100 заболевших острой респираторной инфекцией, пневмоний выявляется в 2% случаев [7].

Довольно во всех странах, одной из основных причин заболеваемости, госпитализации и смертности считается именно ВП [10. с-29-32., 28, с.258].

На сегодняшний день в мире, ежегодно диагностируется от 10 до 12 случаев ВП на 1000 населения, а смертность при этом составляет от 50 до 60 случаев на каждые 100 тыс. населения [2. С.70-77].

От всего населения земного шара, частота летальных исходов колеблется от ВП колеблется в пределах от 5 до 9%. Прежде всего данные показатели зависят от отдельных категорий больных, так, к примеру у больных, нуждающихся в госпитализации, частота летальных исходов составляет до 21,9%, и до 46% в старших возрастных группах.

Проблема коинфицирования в современном мире признается одной из наиболее актуальных, поскольку к настоящему времени этой сочетанной патологией поражена шестая часть населения планеты. Среди коинфицирующих микроорганизмов и паразитов представлены все таксономические группы — вирусы, бактерии, простейшие, грибы, гельминты. Однако более чем в половине случаев коинфицирующим агентом служат бактерии (53,4%), а около трети коинфекций (34,7%) связаны с вирусами. Согласно результатам эпидемиологических исследований удается выявить более одного возбудителя в 33–48% случаев, из которых ассоциации типичных бактериальных (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) и “атипичных” возбудителей составляют 33–71% [42. с 30-35; 48].

Чаще всего коинфекции проявляются в форме суперинфекции, то есть инфекционного процесса, когда на фоне существующего заболевания, вызванного одним микроорганизмом, происходит заражение микроорганизмом другого вида или штамма [42. с. 30–35; 43].

К настоящему времени известно, что коинфицирующие патогены могут прямо взаимодействовать друг с другом, а могут и посредством иммунной системы организма-хозяина.

В отличие от взрослых у детей недостаточно сформирована способность быстрого интерферонового ответа на воздействие вирусной инфекции, что приводит к более высокой антигенной нагрузке, снижены возможности адаптивного звена иммунного ответа [Булгакова В.А., 2016].

В нашей стране реализуются комплексные программные мероприятия, направленные на социальную защиту населения и совершенствование системы здравоохранения, в том числе профилактику, раннюю диагностику и снижение осложнений респираторных заболеваний у детей. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, при поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень определены такие задачи, как "...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе..." Исходя из этого, особое значение приобретает повышение качества медицинского обслуживания населения на новый уровень, создание здоровой среды, особенно раннее выявление аллергических заболеваний у детей в виде респираторных аллергозов, атипичной пневмонии, снижение уровня заболеваемости. Данная монография в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года "О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы"¹ и № УП-6610 от 12 ноября 2020 года "О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ," Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года "О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы" и № ПП-4891 от 12

ноября 2020 года "О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике," а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере. [37].

В мире по клинко-иммунологическим и медико-социальным аспектам заболеваний дыхательной системы, разработке и оптимизации различных методов ранней диагностики и дифференциальной диагностики респираторных аллергозов и атипичных пневмоний получен ряд научных результатов, в том числе следующие научные результаты: определяли клинко-иммунологические показатели при развитии и прогрессировании атипичной пневмонии (King's College London, Англия); Разработаны методы профилактики прогрессирования респираторных аллергозов с помощью различных комбинированных методов лечения. (University of Gothenburg, Швеция); (Tokyo Medical and Dental University, Япония); Разработаны различные эффективные современные методы лечения атипичных пневмоний у детей (University of Bern, Швейцария), установлены нормативы иммунологических показателей различных регионов Республики Узбекистан (Институт иммунологии и геномики человека, Узбекистан).

Во всем мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на оптимизацию ранней диагностики, прогнозирования и ведения заболеваний органов дыхания, в том числе атипичной пневмонии и респираторных аллергозов, а также совершенствование лечебных мероприятий. В связи с этим определение изменений функции иммунной системы у детей с атипичной пневмонией, выявление факторов риска возникновения и развития атипичной пневмонии и респираторного аллергоза, повышение эффективности и качества медицинской помощи, оказываемой населению, создание эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации остаются приоритетными направлениями научных исследований. Наряду с этим, ранняя диагностика патологических состояний в детском возрасте, разработка алгоритма ведения и определение необходимых

профилактических мер является одной из актуальных проблем, стоящих перед специалистами в данной области.

В нашей республике малоизучены фундаментальные и клинические исследования посвященные диагностике иммунологических изменений при сочетанном течении респираторных аллергозов и атипичной пневмонии у детей, их патогенетическим аспектам и дифференциальной диагностике.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О АТИПИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ У ДЕТЕЙ

В практике педиатра и детских аллергологов очень часто встречается проблема дифференциации респираторной аллергии с респираторными инфекциями, особенно при атипичных бронхитах и пневмониях у детей раннего возраста. Некоторые клинические симптомы респираторной аллергии также отмечаются и при атипичных респираторных инфекциях. Детальное изучение для постановки точного диагноза занимает длительное время и больших финансовых расходов, а порой процесс остается неопознанным и под другим диагнозом больные дети находятся под диспансерным наблюдением у педиатра и/или аллерголога. Поэтому возникла необходимость в разработке четких клинико-лабораторных показателей для дифференциации респираторных аллергозов и респираторных атипичных инфекций.

Для правильной постановки диагноза и дифференциальной диагностики респираторных аллергических заболеваний поставили задачу изучить особенности атипичной пневмонии у детей раннего возраста.

1.1. Понятие о атипичной пневмонии

Атипичная пневмония у детей представляет собой инфекционно-воспалительное поражение легочной ткани, сопровождающееся нарушениями дыхания, признаками общей интоксикации и нередко характеризующееся длительным, затяжным течением.

Впервые о понятии атипичной пневмонии заговорили в середине XX века. К этой группе относили формы пневмонии с нетипичной клинической картиной. После вспышки в 2003 году в странах Юго-Восточной Азии нового вирусного заболевания с необычными для пневмонии симптомами, получившего название «тяжелый острый респираторный синдром» (ТОРС, или SARS), термин «атипичная пневмония» стал использоваться для обозначения воспалительных процессов в легких, вызванных различными микроорганизмами.

Пневмония является серьезным и потенциально опасным заболеванием, которое может развиваться у людей любого возраста. Наибольшие трудности в диагностике и терапии возникают у часто болеющих детей, поскольку клинические проявления заболевания нередко напоминают симптомы других патологий. При этом примерно у 25% пациентов с пневмонией выявляется микоплазменная или хламидийная инфекция.

Понятие «атипичная пневмония» хорошо знакомо взрослому населению, так как интерес к нему был во многом сформирован средствами массовой информации, которые нередко представляют это заболевание как нечто принципиально новое и малоизученное наукой.[8. С.57-61].

Фактически же врачам давно известно о легких формах пневмонии с характерными, своеобразными клиническими проявлениями — еще с 1938 года. Именно в этот период американские специалисты впервые ввели данный термин, не подозревая тогда о существовании обширной группы мельчайших бактериальных возбудителей воспалительных процессов в легочной ткани. Спустя несколько десятилетий были выявлены внутриклеточные паразиты, такие как микоплазмы, хламидии и легионеллы, которые занимают промежуточное положение между вирусами и классическими, хорошо изученными бактериями.

Классификация

В зависимости от условий возникновения пневмония подразделяется на:

- внебольничную;
- больничную (нозокомиальную);
- аспирационную.

Нередко пневмония развивается у пациентов с выраженными нарушениями иммунной системы.

Наиболее распространенной причиной внебольничных пневмоний считаются атипичные инфекционные агенты.

Вирусные пневмонии также характеризуются нетипичным клиническим течением. Их этиологическими факторами являются коронавирусы, вирусы гриппа и парагриппа, а также вирус Эпштейна–Барра.

В настоящее время атипичные пневмонии, обусловленные коронавирусами SARS и COVID-19, в ряде источников обозначаются как так называемые «пневмонии-убийцы» [3, с. 184–189].

С каждым годом перечень необычных возбудителей пневмонии продолжает расширяться, что связано с совершенствованием диагностических технологий, позволяющих выявлять ранее неизвестные микроорганизмы. В современной медицинской литературе к числу нетипичных возбудителей внебольничных заболеваний легких относят микоплазмы, хламидии, легионеллы и коронавирусы.

1.2. Причины заболевания

Воспаление легочной ткани может быть обусловлено действием различных инфекционных агентов, включая бактерии, вирусы и простейшие. К ключевым этиологическим факторам атипичной пневмонии относятся микроорганизмы *Mycoplasma pneumoniae* (микоплазмы), *Legionella pneumophila* (легионеллы), а также *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia psittaci* (хламидии).

Помимо них, развитие заболевания возможно при участии и других возбудителей, таких как пневмококки, гемофильная палочка, синегнойная палочка, стафилококки, стрептококки, кишечная палочка (эшерихии), вирус тяжелого острого респираторного синдрома, респираторно-синцитиальный вирус человека (РСВ) и ряд других патогенных микроорганизмов..

Тяжелые респираторные вирусные инфекции представляют собой глобальную проблему здравоохранения и серьезную угрозу для систем здравоохранения, поскольку они часто требуют госпитализации, например, во время ежегодных вспышек вируса гриппа А (IAV) или пандемии Covid-19. Острые инфекционные эпизоды легких обычно связаны с чрезмерным воспалением легких, повреждением и ненормальным восстановлением тканей,

что может привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), пневмонии и смерти. Расшифровка механизмов, вызывающих надлежащую регенерацию легких и восстановление хозяина после вирусного поражения легких, срочно необходима для улучшения клинического ведения и расширения терапевтических возможностей [8. с 57-61; 43. С-30-35. 42. Р. 1588–1593; 59].

Наиболее тяжелую атипичную пневмонию вызывает коронавирус SARS и COVID-19.[59]. Сезонные эндемичные коронавирусные инфекции пересекаются с инфекциями вируса гриппа, и ожидается, что эти вирусы продолжат совместно циркулировать в популяции людей, что представляет собой возможность коинфекции этими вирусами [40.; 42. С-1588–1593].

Наряду с ее влиянием на общественное здравоохранение, мировую экономику и состояние окружающей среды, пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) изменила эпидемиологию респираторных вирусов.[42. С-1588–1593].

Этиологическая значимость атипичных патогенов ВП в современной клинико-эпидемиологической обстановке значительно возросло. Следует отметить, что от 8 до 25% случаев возникновения данного заболевания связано с патогеном *Mycoplasma pneumoniae* [21].

Пути заражения

Источником инфекции при пневмонии служит заболевший человек либо бессимптомный носитель возбудителя. Основным механизмом передачи атипичной пневмонии является аэрогенный путь. Вместе с тем нельзя полностью исключить и контактно-бытовой способ заражения через предметы, загрязненные каплями слюны, мокроты и другими биологическими выделениями, содержащими патогенные микроорганизмы. В отдельных случаях переносчиками инфекции могут становиться насекомые, обитающие в канализационных системах и способные проникать в жилые помещения.[10. С.-29-32.]

1.3. Клиника и виды атипичной пневмонии

Атипичная пневмония отличается сравнительно коротким инкубационным периодом, который обычно составляет от 2 до 7 суток, однако в отдельных случаях может удлиняться до 10 дней. Клинические проявления заболевания у детей часто напоминают картину обычной сезонной респираторной инфекции.

Как правило, отмечается повышение температуры тела, которая нередко длительное время сохраняется на субфебрильных цифрах (37,1–37,5 °С) и сопровождается общим недомоганием, выраженной слабостью и снижением аппетита. Появляется кашель: первоначально он проявляется в виде редкого покашливания, чаще после сна, но со временем становится частым, сухим и изнуряющим, вызывая значительный дискомфорт у ребенка.

Постепенно состояние пациента ухудшается, дыхание учащается и становится затрудненным. У детей первого года жизни оно может сопровождаться своеобразным стонущим звуком, раздуванием крыльев носа и втяжением межреберных промежутков на высоте вдоха. Дети школьного возраста и подростки нередко жалуются на болевые ощущения в грудной клетке или в области живота, которые усиливаются при глубоком дыхании. Малыши при этом становятся беспокойными, капризными и могут длительно плакать без очевидной причины [37].

Со стороны органов зрения отмечаются покраснение и слезотечение глаз, скопление желтоватого секрета в их уголках. Дети старшего возраста указывают на болезненность при взгляде на яркий свет и ощущение инородного тела или «песка» в глазах.

К внелегочным проявлениям атипичной пневмонии относят выраженную реакцию регионарных лимфатических узлов — шейных и подчелюстных, которые увеличиваются и становятся болезненными. На коже могут появляться так называемые «летучие» высыпания, исчезающие бесследно в течение 1–2 суток. При объективном осмотре нередко выявляется увеличение печени и селезенки.

У грудных детей заболевание чаще проявляется косвенными симптомами: ребенок отказывается от груди или бутылочки, плохо сосет, часто срыгивает недавно принятое молоко, иногда покашливает, а также отмечается изменение окраски кожи — появление мраморности или синюшного оттенка, особенно во время плача [50].

По мере прогрессирования атипичной пневмонии усиливаются лихорадка и явления интоксикации, появляется выраженное чувство нехватки воздуха, развивается одышка с затрудненным дыханием, психомоторное возбуждение и тахикардия. При тяжелом течении заболевания возможна картина инфекционно-токсического шока [37].

Особенности заболевания у детей

Как правило, у детей атипичная пневмония протекает в более легкой форме по сравнению со взрослыми. Заболевание чаще начинается постепенно, при этом дети старшего возраста могут отмечать мышечные боли. Нередко выявляется несоответствие частоты пульса уровню температуры тела, а одышка наблюдается относительно редко. Удовлетворительное или умеренно нарушенное общее состояние на фоне стойкого, упорного кашля нередко становится причиной позднего обращения за медицинской помощью — обычно на 9–10-й день от начала заболевания.

Особенно нет достаточно изученных материалов, касающихся взаимодействию между атипичными возбудителями и аллергенами на фоне коинфекций.

Причины

Даже при тщательной диагностике у 70–80% пациентов можно выяснить, какой именно микроорганизм стал причиной пневмонии. У остальных 20–30 % пациентов причина заболевания может быть более редкой и сложной для выявления.

При обследовании больных с пневмониями, имеющих атипичное течение патологического процесса, нереспираторные проявления, вместе с тем

и при отсутствии эффекта от лечения антибиотиками необходимо подтвердить наличие респираторного микоплазмоза [3, с 184-189].

Микоплазмы и хламидии являются распространенными патогенами атипичной пневмонии у детей. у больных респираторными аллергиями при нарушении дренирующей функции бронхов возникают благоприятные условия для постоянной колонизации микробиотой бронхиального дерева и создаются возможности для избирательного размножения определенных микроорганизмов [17].

1.3.1. Микоплазменная пневмония

Микоплазмы – Микоплазмы представляют собой особую группу бактерий, не имеющих клеточной стенки, и относятся к условно-патогенной микрофлоре. Эти микроорганизмы нередко обитают на слизистых оболочках верхних дыхательных путей и в обычных условиях не приводят к развитию заболевания. Патологический процесс, как правило, возникает у детей с ослабленной иммунной системой, перенесших ранее инфекционные заболевания или страдающих хроническими патологиями. *Mycoplasma pneumoniae* является еще одной распространенной причиной атипичной пневмонии, проявляющейся различным течением и внелегочными осложнениями. У детей *M. pneumoniae* является значимой причиной внебольничной пневмонии (ВП), составляя 10%-40% случаев. Основные симптомы инфекции *M. pneumoniae* включают головную боль, боль в горле, лихорадку, кашель и другие распространенные респираторные симптомы. Хотя инфекция *M. pneumoniae* может возникнуть в любое время года, ее заболеваемость выше поздней осенью или зимой. Болезнь распространяется воздушно-капельным путем и имеет тенденцию распространяться в семьях или сообществах с инкубационным периодом от 2 до 4 недель. [45].
Случаи инфекции *M. pneumoniae* показали трех-пятилетние эпидемические циклы во многих странах, но механизм такого эпидемического цикла остается неясным. В исследовании утверждается, что незначительные различия в

продолжительности иммунитета на уровне популяции следует считать существенными для эпидемического цикла *M. pneumoniae* [25, 50].

M. pneumoniae является важным и распространенным возбудителем респираторных инфекций у детей. Пневмония, вызванная *M. pneumoniae* (МРР), составила 34,75% случаев внебольничной пневмонии (ВП) у госпитализированных детей из Детской больницы Университета Сучжоу с января 2011 года по декабрь 2015 года, причем дети старше 5 лет страдают чаще, чем дети младшего возраста. Острая фаза МРР может проявляться различной степенью повреждения слизистой оболочки дыхательных путей, что в тяжелых случаях может привести к эмболизации слизистой оболочки отверстия и воспалительному стенозу или даже окклюзии. Кроме того, было обнаружено, что более 30% рефрактрных МРР образуют бронхиальные слизистые пробки (ВМР) [55].

M. pneumoniae является важным и распространенным возбудителем респираторных инфекций у детей. Пневмония, вызванная *M. pneumoniae* (МРР), составила 34,75% случаев внебольничной пневмонии (ВП) у госпитализированных детей из Детской больницы Университета Сучжоу с января 2011 года по декабрь 2015 года, причем дети старше 5 лет страдают чаще, чем дети младшего возраста. Острая фаза МРР может проявляться различной степенью повреждения слизистой оболочки дыхательных путей, что в тяжелых случаях может привести к эмболизации слизистой оболочки отверстия и воспалительному стенозу или даже окклюзии. Кроме того, было обнаружено, что более 30% рефрактрных МРР образуют бронхиальные слизистые пробки (ВМР) [55].

Обычно клинические проявления микоплазменной пневмонии включают типичный респираторный синдром, лихорадку (для начальной стадии заболевания обычно характерен субфебрилитет), признаки интоксикации (головная боль, миалгия, общая слабость). Наиболее частым и постоянным симптомом пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, является сухой кашель, зачастую приступообразный, навязчивый, мучительный для пациента, что

приводит к ошибочной диагностике аллергических заболеваний в условиях отсутствия возможности к аллергодиагностики.[37]

1.3.2. Хламидии

Возбудитель. Хламидии представляют собой группу облигатных внутриклеточных паразитов, по своим свойствам близких к грамотрицательным бактериям. Они содержат ДНК и РНК, рибосомы и клеточную стенку, размножаются путем бинарного деления и обладают чувствительностью к антибактериальным препаратам. В клинической практике наибольшее значение имеют два вида: *Chlamydia psittaci* и *Chlamydia trachomatis*.

Эпидемиология. Заболевание не имеет выраженной сезонности. При орнитозной пневмонии, вызванной *Chlamydia psittaci*, источником инфекции являются птицы (голуби, попугаи, утки, куры). Хламидийная инфекция у новорожденных встречается преимущественно вследствие инфицирования во время родов при прохождении через зараженные родовые пути матери. У взрослых данная патология относится к инфекциям, передающимся половым путем, основным возбудителем которых является *Chlamydia trachomatis*. У новорожденных ведущими механизмами передачи являются воздушно-капельный и аспирационный пути. Чаще поражаются средние и нижние доли легких. Преодолев защитные барьеры, возбудитель проникает в альвеолы, где вызывает серозный отек с последующим распространением процесса на соседние участки легочной ткани [41, с. 2011–2016].

Клиническая картина. Инкубационный период составляет около 10 суток. Заболевание начинается с выраженного общеинфекционного синдрома, включающего общую слабость, высокую лихорадку (выше 39 °С), интенсивную головную боль, брадикардию, приглушенность сердечных тонов, мышечные боли, а также явления ангины. Спустя 1–3 дня присоединяются симптомы поражения дыхательной системы: сухой кашель, болевые ощущения в боку и грудной клетке. При физикальном обследовании выявляются участки локального укорочения перкуторного звука и

мелкопузырчатые хрипы, при этом не отмечается нарастания интоксикации и отсутствует склонность к абсцедированию [37].

Клиническая картина во многом напоминает грипп и отличается затяжным течением. Лихорадка может сохраняться до двух недель, иногда отмечаются повторные температурные волны, а явления астении нередко продолжаются в течение 2–3 месяцев. В целом прогноз заболевания считается благоприятным [101].

У новорожденных при инфицировании хламидиями в конце первой–второй недели жизни часто развивается односторонний конъюнктивит. Заболевание протекает вяло, и лишь спустя 1–2 недели появляется слизистогнойное отделяемое из глаз. В этот же период возможно присоединение пневмонии (обычно в возрасте 4–12 недель), которая характеризуется одышкой и кашлем коклюшеподобного характера при отсутствии выраженной лихорадки и признаков интоксикации.

Рентгенологически для заболевания типичны двусторонние мелкоочаговые затемнения в легких. При орнитозе отмечаются усиление и деформация легочного рисунка, а также уплотнение корней легких.

В лабораторных анализах крови выявляется ускорение скорости оседания эритроцитов, чаще наблюдается лейкопения с относительным лимфоцитозом, возможна эозинофилия. Среди иммунологических показателей характерно повышение уровней иммуноглобулинов классов М и G.

Диагноз устанавливается на основании микроскопического исследования мокроты и отделяемого из глаз, а также по нарастанию титра специфических антител в реакции связывания комплемента через 2–3 недели от начала заболевания.

Патоморфологические изменения в легких носят воспалительный характер и включают ишемию сосудов, серозный отек стромы и фибринозную экссудацию, которая может распространяться в пределах целой доли. Пораженный участок легкого увеличен в объеме, плевра становится тусклой и

шероховатой, а на разрезе ткань приобретает плотность, напоминающую печеночную.

1.3.3. Легионеллезная пневмония.

Легионеллез представляет собой острое инфекционное заболевание, обусловленное заражением различными представителями рода *Legionella*.

Возбудитель. К роду *Legionella* относится около девяти видов микроорганизмов, среди которых наибольшее значение имеют *L. pneumophila*, *L. bozemanii*, *L. micdadei*, *L. dumoffii*, *L. longbeachae*, *L. gormanii* и другие. Легионеллы являются грамотрицательными палочками с заострёнными концами, размером приблизительно 0,3–0,4 мкм в ширину и 2–4 мкм в длину, оснащёнными жгутиками. Они способны длительно сохраняться во внешней среде, в частности в воде — до одного года, и хорошо размножаются на искусственных питательных средах. Микроорганизм обладает выраженным набором антигенных и токсических факторов [37].

Эпидемиология. Природным резервуаром возбудителя считается почва. Легионеллез распространён повсеместно и может регистрироваться как в виде эпидемических вспышек, чаще в осенне-летний период, так и в форме спорадических случаев в любое время года. К факторам риска относятся проживание вблизи строительных объектов, а также приём иммунодепрессивных лекарственных средств.

Инфицирование происходит преимущественно аэрогенным путём. Описаны вспышки заболевания, связанные с вдыханием мельчайших аэрозольных частиц заражённой воды, образующихся при работе кондиционеров, систем вентиляции и увлажнителей. Передача инфекции от человека к человеку не подтверждена, однако полностью исключать такую возможность нельзя.

Патогенез. Проникая через верхние дыхательные пути, возбудитель достигает бронхиол и альвеол, где инфильтрирует лёгочную паренхиму. В ответ активируются макрофаги и нейтрофильные лейкоциты, которые фагоцитируют бактерии и способствуют высвобождению эндотоксинов. Это

приводит к развитию некроза лёгочной ткани, альвеолярного фиброза, формированию ателектазов и эмфиземы. Распространение бактерий, их эндотоксинов и биологически активных веществ вызывает системные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и почек, а также может способствовать развитию ДВС-синдрома.

Клиника. Выделяют 3 варианта легионеллеза: острая пневмония, острый альвеолит, острый бронхит. Острая пневмония характеризуется острым началом, лихорадкой до 39-40°C, может быть рвота, жидкий стул; озноб, миалгии, резкие головные боли - общеинфекционный синдром. Поражение легких проявляется в виде мучительного кашля, болей в грудной клетке. Кашель позднее становится влажным, с отделением слизистой "рисовой" мокроты. Также развивается симптоматика со стороны ЦНС (делирий, бред, головокружение).

Острый альвеолит начинается как острая пневмония, напоминает грипп. Но в дальнейшем нарастает одышка и над легкими выслушиваются обильные крепитирующие хрипы. В затяжных случаях развивается фиброзирующий альвеолит по типу Хаммена-Рича. Острый бронхит встречается редко.

На рентгенограмме: массивные инфильтративные тени гораздо большей интенсивности, чем выявляемые при осмотре.

Лаборатор. В ОАК - нейтрофильный лейкоцитоз ($10-15 \cdot 10^9/\text{л}$), лимфопения, ускорение СОЭ до 60 мм/ч и более. В ОАМ - протеинурия, эритроцитурия, цилиндрурия. БАК отличает гипонатриемия (менее 130 ммоль/л). Отмечается нарушение функций печени при отсутствии очевидного гепатита (уровень билирубина и активность трансаминаз выше нормы в 2 раза, гипоальбуминемия).

Диагностика основывается на выявлении специфических антител в сыворотке крови больного, обнаружение бактерий в бронхиальных смывах, мокроте, плевральной жидкости, а также материале из органов умерших. Диагностическим считается 4-х кратное увеличение титра антител.

1.3.4. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ).

Возбудитель - Cytomegalovirus hominis из семейства Herpesviridae, диаметр вириона 180 нм, содержит ДНК. Для вируса характерна низкая вирулентность, способность к пожизненной персистенции, выраженное иммунодепрессивное действие, трансформирующее влияние на клетку при медленной репликации. Вирус может развиваться на культурах фибробластов человека, в результате чего нормальные клетки превращаются в цитомегалические (25-40 мкм). Появление в трансформированных клетках крупного внутриядерного включения, отделенного от кариолеммы светлым ободком, придает им вид “совиного глаза”. [27]

Эпидемиология. Резервуар и источник инфекции - человек. Вирус обнаруживается в крови, цервикальном и вагинальном секретах, в сперме, грудном молоке, слюне, моче, кале, слезной жидкости. Заражение происходит трансплацентарным путем (при острой или обострении хронической ЦМВИ у беременной; нарушенной барьерной функции плаценты); контактным, фекальнооральным, аэрогенным, через грудное молоко; ятрогенным (переливание крови и ее компонентов, пересадка органов).

Патогенез. Проникший первично в кровь, ЦМВ репродуцируется в лейкоцитах (лимфоциты, моноциты) или персистирует в лимфоидных органах. При развитии иммунологической недостаточности вирус разносится с током крови в различные органы и фильтруется в жидкие среды и экскреты. В пораженных органах развиваются специфические изменения, что и обуславливает клинику.

Клиника. Приобретенная ЦМВИ чаще протекает в виде вялотекущей пневмонии. Врожденная ЦМВИ всегда носит генерализованный характер. Из экстралегочных поражений отмечаются энцефалиты, гепатиты, сиалоадениты; поражение глаз (хориоретинит, катаракта, атрофия зрительного нерва), почек.

По клинико-рентгенологическим данным пневмония при ЦМВИ мало отличается от хламидийных, пневмоцистных пневмоний. Основные симптомы

- тахипноэ, диспноэ, приступообразный кашель, признаки гипоксии.[4. С-29–42.]

Рентгенологически выявляется гиперэрация, диффузные двухсторонние изменения. В начальной стадии изменения создают мутность фона. Далее инфильтрат становится плотнее, на его фоне видны просветления (воздушная бронхограмма).

Параклинические данные. Прогрессирующая анемия с ретикулоцитозом, геморрагический синдром, тромбоцитопения, желтуха.

Патологическая анатомия. Морфологическая картина ЦМВИ складывается из двух компонентов: цитомегалическая метаморфоза клеток и лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы органов. Чем больше выражен иммунодефицит, тем больше цитомегалических клеток и менее выражена лимфогистиоцитарная инфильтрация. В легких цитомегалической трансформации подвергаются преимущественно клетки системы альвеолярных макрофагов и эпителия альвеол, особенно тех, которые выстилают бронхососудистые футляры, междольковые перегородки, плевральные листки. Излюбленной локализацией ЦМК (цитомегалических клеток) являются участки аденоматозной перестройки легочной ткани в ателектазах, вокруг гранулирующих гнойников, кист, очагов пневмосклероза. В бронхиальном дереве ЦМК чаще локализуются в эпителии респираторных бронхиол, реже - в эпителии крупных бронхов, в эндотелии капилляров межальвеолярных перегородок и собственной пластинки слизистых трахеи и крупных бронхов. Для ЦМВИ патогномонична инфильтрация легочного интерстиция. Диффузные лимфогистиоцитарные инфильтраты в легких с признаками интерстициального пневмосклероза и цитомегалическим метаморфозом эпителия альвеол и бронхиол наблюдались в случаях хронического активного течения ЦМВИ. Аналогичные изменения (ЦМК, лимфогистиоцитарная инфильтрация со склерозированием стромы) наблюдаются в слюнных железах, почках, печени.[47. 51.]

Диагностика. Самый простой метод - выявление ЦМК из осадков слюны и мочи. Другие методы: культивирование вируса на культурах фибробластов, иммуноферментный метод и радиоиммунный, иммунный блотинг менее надежны и дорогостоящие. Следует помнить, что антитела к ЦМВ могут передаваться трансплацентарно.

Микробиологи и врачи были знакомы с коронавирусами ещё с середины XX века, однако в широкое информационное пространство они попали во время недавней пандемии COVID-инфекции. В детском возрасте коронавирусная пневмония встречается реже, чем у взрослых, но склонна давать долговременные осложнения и существенно ослаблять детский иммунитет.[48. С.271-280].

Коронавирус у детей коварен тем, что его признаки часто менее выражены, чем у взрослых, и больше похожи на ОРВИ. Родители думают, что у малыша обычная простуда, и не обращаются к врачу. А на 5-7 день у ребенка стремительно развиваются осложнения: пневмония, бронхит, неврит, миокардит и т. д. Также могут обостриться хронические заболевания. [40. С. 127].

Если у взрослых обычно прослеживается определённая последовательность появления клинических признаков по дням, то у пациентов детского возраста не удастся выявить эти закономерности. Развитие COVID-19 у малышей зависит от:

- вида штамма SARS-CoV-2;
- состояния иммунной системы маленького пациента;
- источника, вида, продолжительности заражения и других факторов.
- Симптомы коронавируса у детей в начале болезни могут напоминать:
- обычное респираторное заболевание (насморк, температура, сухой кашель, боль в горле);
- грипп (слабость, вялость, температура);

- кишечную инфекцию (тошнота с рвотой, диарея, боль в животе).

При этом ковид редко начинается с потери обоняния и вкуса. Часто этот симптом у малышей вообще не наблюдаются.[18.с-270–278]
<https://www.medicina.ru/>

В последние десятилетия к не менее значимым проблемам относят значительный рост заболеваний, вызываемых таким условно-патогенным микроорганизмом, как *K. Pneumoniae*. *K. pneumoniae* входит в группу наиболее распространённых патогенов с высоким уровнем устойчивости, которую IDSA (Infectious Diseases Society of America – Американское общество инфекционистов) обозначило как «ESKAPE-патогены» (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter sp.*). Возбудители ESKAPE являются наиболее важными причинами антибиотикорезистентности. Именно поэтому *K. pneumoniae* отнесен ВОЗ к группе возбудителей с «критически высоким уровнем приоритетности» [5. с 70 -77; 236].

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее распространёнными заболеваниями, составляя более 90% всех инфекционных заболеваний. Ранние проявления ОРИ у наиболее уязвимых детей, особенно новорожденных и детей раннего возраста, а также часто рецидивирующие вирусные инфекции дыхательных путей способствуют развитию пневмонии, бронхита и бронхиальной обструкции, которые в дальнейшем могут привести к формированию бронхиальной астмы. Известно, что патогены респираторных инфекций играют важную роль в сенсibilизации организма и являются провокационным фактором развития острой аллергической патологии [27. Букина Е.В. 2021).

Развитию пневмонии у детей способствуют ряд факторов риска. К ним относится курение одного или обоих родителей в жилом помещении, где находится маленький ребёнок, а также проживание в домах с печным отоплением. Воздействие табачного и печного дыма приводит к пересыханию

слизистых оболочек дыхательных путей и снижению местных защитных механизмов верхних отделов респираторного тракта.

Немаловажную роль играет и неблагоприятное течение беременности у матери, а также наличие у неё хронических инфекционных очагов. Хламидийная и микоплазменная инфекции хорошо известны специалистам родильных домов как возбудители внутриутробных пневмоний у новорождённых и как одна из причин преждевременных родов.

Значительным фактором риска являются врождённые и приобретённые иммунодефицитные состояния у детей. Ослаблению естественной защиты организма способствуют частые эпизоды острых респираторных заболеваний, недавно перенесённые детские вирусные инфекции (ветряная оспа, корь, краснуха), а также хронические заболевания внутренних органов [33, с. 32–37].

1.3.5. Патогенез атипичных пневмоний

Инфекционные агенты вместе с частицами аэрозоля проникают в дыхательные пути ребёнка, оседают на слизистой оболочке носоглотки и начинают активно размножаться. На этом этапе появляются начальные клинические признаки заболевания — першение в горле и незначительное повышение температуры тела.

Микоплазмы и хламидии не циркулируют в кровеносном русле, а локализуются внутри клеток дыхательных путей, тем самым ускользая от иммунного надзора. В связи с этим патологические изменения развиваются постепенно, а выраженная воспалительная реакция формируется лишь при накоплении в клетках критического количества микроорганизмов.

По мере прогрессирования инфекции возбудители распространяются в дистальные отделы респираторного тракта — мелкие бронхиолы и альвеолярные мешочки, где осуществляется газообмен. В результате нарушается поступление кислорода и задерживается выведение углекислого газа, что приводит к функциональным расстройствам различных систем организма и появлению развернутой клинической картины заболевания.

Коронавирусная инфекция инициирует в лёгочной ткани патологические процессы, связанные с повышением свертываемости крови. Повреждение сосудистой стенки сопровождается высвобождением факторов коагуляции, что способствует образованию множественных тромбов и значительно затрудняет транспорт кислорода в ткани организма [37].

1.3.6. Классификация и стадии

Атипичная пневмония у детей классифицируется с учётом времени её возникновения и может быть **врождённой** или **приобретённой**.

Врождённая форма заболевания проявляется уже с момента рождения тяжёлым состоянием новорождённого. Такие дети часто не способны к самостоятельному дыханию, кожные покровы приобретают цианотичный оттенок. В случаях, когда инфицирование происходит незадолго до родов, клинические признаки развиваются позже — на 2–3-й неделе жизни. Заболевание начинается остро, состояние ребёнка быстро ухудшается, формируется дыхательная недостаточность. Нередко присоединяются конъюнктивиты, воспалительные процессы среднего уха (отиты) и нарушения функции кишечника.

Приобретённая атипичная пневмония по клиническим проявлениям напоминает острую респираторную вирусную инфекцию и протекает сходно у детей разных возрастных групп.

По степени тяжести воспаления лёгких различают несколько вариантов течения.

Тяжёлая форма с первых дней заболевания сопровождается изнуряющим сухим кашлем, учащённым и стонущим дыханием. Дети старшего возраста жалуются на ощущение нехватки воздуха и затруднённое дыхание. У малышей отмечаются выраженная вялость, снижение активности и аппетита, повышенная капризность [36, с. 9–21].

Нетяжёлая форма ограничивается кашлем и типичными признаками ОРВИ — умеренной лихорадкой, насморком, общим недомоганием. Частота

дыхания либо увеличивается незначительно, либо остаётся в пределах возрастной нормы, при этом осложнения, как правило, не развиваются.

С учётом распространённости воспалительного процесса и рентгенологических данных атипичную пневмонию подразделяют на:

- очаговую, при которой выявляются один–два небольших воспалительных очага;
- очагово-сливную, характеризующуюся формированием более обширного очага поражения;
- сегментарную, при вовлечении в процесс целого сегмента лёгкого;
- полисегментарную, с поражением нескольких сегментов;
- долевою, протекающую наиболее тяжело;
- интерстициальную — наиболее частую форму, при которой воспаляется соединительная ткань между альвеолами, вследствие чего нарушается поступление кислорода в кровеносные сосуды.

Длительный непродуктивный кашель без отделения мокроты в сочетании с продолжительной субфебрильной температурой является настораживающим признаком и требует обязательного выяснения причины.

Поскольку они не специфичны, рентгенологические и клинические проявления пневмонии, вызванной атипичными и типичными возбудителями, могут меняться в зависимости от иммунного и физиологического состояния макроорганизма. В большинстве случаев были обнаружены сочетания «атипичных» и типичных возбудителей заболевания. Однако клиническое и прогностическое значение «множественной» этиологии ВП еще не определено. Иммунология является основным методом диагностики «атипичных» респираторных инфекций. Тем не менее, диагностические критерии до сих пор не стандартизированы, а в лаборатории используются различные методы [36, с.9-21].

Бактериальные коинфекции при респираторных вирусных заболеваниях встречаются весьма часто, что во многом обусловлено синергетическим взаимодействием вирусов, бактериальной флоры и иммунной системы

хозяина. Вместе с тем механизмы взаимодействия вирусов с атипичными бактериальными возбудителями до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Вторичные инфекционные процессы, как правило, связаны с ограниченным кругом бактериальных патогенов, среди которых наиболее часто выявляются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus influenzae* [51, с. 457].

На сегодняшний день во всем мире проводится ряд научных исследований по оптимизации методов диагностики и лечения детских респираторных аллергозов и атипичных пневмоний, в том числе по следующим приоритетным направлениям: выявление особенностей клинико-иммунологического течения атипичных пневмоний, определение наличия наследственной предрасположенности к респираторным аллергозам у детей, определение биохимических и иммунологических маркеров в диагностике заболевания; определение связи количества лейкотриенов с другими маркерами при аллергической патологии, оценка состояния показателей аллергологических маркеров и цитокинов при респираторных аллергозах; совершенствование методов ранней диагностики и лечения атипичных пневмоний, оценка эффективности дифференцированных методов лечения заболевания.[13. С.77].

1.3.7. Осложнения

Атипичная пневмония может прогрессировать до тяжелых форм с летальным исходом, вызывая поражение многих органов. Осложнения выходят за рамки дыхательной системы, поражая сердечно-сосудистую систему, усугубляя такие состояния, как хроническая обструктивная болезнь легких и астма, и потенциально связывая с такими состояниями, как рак легких. Повышение устойчивости к антибиотикам представляет собой значительную проблему, влияя на результаты лечения и продлевая продолжительность болезни [10,с. 29-32].

Пневмонии, обусловленные микоплазменной или хламидийной инфекцией, нередко осложняются развитием суперинфекции, связанной с

присоединением бактериальной флоры. Такое сочетание приводит к быстрому ухудшению состояния ребёнка и повышает риск тяжёлых осложнений, к которым относятся:

Плеврит. Воспалительный процесс распространяется на плевру, в результате чего в плевральной полости накапливается экссудат. Жидкость сдавливает лёгкое и препятствует его полноценному расправлению при вдохе. Дети испытывают выраженные боли в грудной клетке, нарастает одышка. В ряде случаев плеврит приобретает гнойный характер, что сопровождается резким усилением интоксикации.

Пневмоторакс. В зоне воспаления происходит разрыв лёгочной ткани с выходом воздуха в плевральную полость. Поражённое лёгкое спадается и выключается из акта дыхания. Состояние проявляется внезапной резкой болью в груди, усилением болевого синдрома при положении на боку, прогрессированием дыхательных нарушений, бледностью или цианозом кожных покровов.

Абсцесс лёгкого. В очаге воспаления накапливается большое количество различных микроорганизмов — как типичных, так и атипичных бактерий, а также грибов и вирусов. Организм стремится ограничить инфекционный процесс, в результате чего формируется гнойная полость в толще лёгочной ткани. Клинически это сопровождается усилением болевого синдрома и выраженной интоксикацией.

Деструктивная пневмония. Отмечается некроз и отторжение поражённых участков лёгкого с образованием множественных мелких или крупных полостей. В окружающей ткани сохраняется активное воспаление, что значительно замедляет восстановительные процессы. На этом фоне нарушается функция печени и почек, появляются признаки сердечно-сосудистой недостаточности.

Респираторный дистресс-синдром. Воспалительные изменения охватывают оба лёгких, при этом все клинические проявления заболевания резко усиливаются. Дыхание становится частым и стонущим, нарастают

кашель и боли в грудной клетке. Обширное поражение лёгких приводит к нарушению сердечной деятельности и кровообращения в жизненно важных органах, создавая непосредственную угрозу для жизни пациента [11].

Наиболее грозным осложнением пневмонии является сепсис — генерализованное инфекционное поражение организма. В этом случае патогенные микроорганизмы из лёгких проникают в системный кровоток и могут вызывать формирование гнойных очагов в головном мозге, кишечнике, миокарде и почках.

При развитии пневмонии с энцефалитом возможно возникновение расстройств сознания, судорожного синдрома и стойких нарушений двигательных функций верхних и нижних конечностей.

Следует отметить, что среди всех заболеваний по частоте смертельных исходов пневмония занимает 6-е место, а среди инфекций стоит на 1-м месте [31.].

Существенно высокая частота летальных исходов при внебольничной пневмонии в первую очередь обусловлена недостаточным качеством клинической диагностики. В значительной мере это связано с поздним обращением за медицинской помощью и запоздалой госпитализацией пациентов, а также с тяжёлым состоянием больных на момент поступления. [8, С. 57-61; 10, С.-29-3].

1.3.8. Диагностика

Результаты физикального исследования детей с атипичными пневмониями в большинстве случаев скудные или отрицательные, что объективно затрудняет диагностику заболевания.

Диагностика атипичных пневмоний имеет некоторые трудности. Рутинные методы исследования зачастую не выявляют типичных для пневмонии патологических изменений. Общий анализ крови не всегда отражает картину системного воспалительного ответа (лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы). Рентгенологические изменения в ряде случаев не соответствуют классическим признакам

пневмонии и могут быть представлены лишь усилением легочного рисунка или интерстициальным компонентом.[37. С-113-114]

Трудно диагностировать атипичную пневмонию у детей с атопией, особенно при коинфекции. В доступных современных база данных литератур с индексацией мы не нашли работы, касающиеся изучению респираторной аллергии при коинфекции, а также дифференциации атипичных пневмоний с респираторными аллергическими заболеваниями при коинфекции, что послужило основанием проведению данной научно-исследовательской работы.

Первичный этап диагностики атипичной пневмонии включает тщательный сбор анамнеза, оценку клинических проявлений заболевания и проведение физикального обследования пациента. Окончательное подтверждение диагноза осуществляется с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования.

Лабораторная диагностика предусматривает:

- общий клинический анализ крови;
- биохимическое исследование крови;
- микроскопию мокроты с окраской по Граму;
- бактериологические методы исследования;
- микробиологический анализ;
- иммуноцитологические методы;
- серологическую диагностику с определением специфических антител, включая реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и связывания комплемента (РСК);

иммуноферментный анализ для выявления бактериальных антигенов; полимеразную цепную реакцию (ПЦР).

В диагностике атипичной пневмонии широко применяются также методы экспресс-диагностики, такие как иммунохроматографические тесты и фермент-специфические реакции.

Инструментальные методы исследования включают:

- пульсоксиметрию для оценки уровня оксигенации крови;
- рентгенографию органов грудной клетки;
- компьютерную томографию, позволяющую детально оценить характер и распространённость патологических изменений в лёгких.

Диагностические ошибки встречаются в среднем у 4 из 10 пациентов с ВП [8. С. 57-61].

Значительно повышенная частота летальных случаев от респираторных патологий в первую очередь связано с низким качеством клинической диагностики, которая в свою очередь обусловлена поздней госпитализацией и довольно тяжелым течением и состоянием пациентов [21].

Довольно на низком уровне находятся этиологическая расшифровка и дифференциальная диагностика РА и АП. Клиническая и дифференциальная диагностика атипичной пневмонии у детей представляет значительные трудности из-за неспецифичности проявления и специфичности течения под маской различных симптомокомплексов. Чаще всего инфекция протекает бессимптомно. (Власов П.В. и др. 2017).

На сегодняшний день во всем мире проводится ряд научных исследований по оптимизации методов диагностики и лечения детских респираторных аллергозов и атипичных пневмоний, в том числе по следующим приоритетным направлениям: выявление особенностей клинко-иммунологического течения атипичных пневмоний, определение наличия наследственной предрасположенности к респираторным аллергозам у детей, определение биохимических и иммунологических маркеров в диагностике заболевания; определение связи количества лейкотриенов с другими маркерами при аллергической патологии, оценка состояния показателей аллергологических маркеров и цитокинов при респираторных аллергозах; совершенствование методов ранней диагностики и лечения атипичных пневмоний, оценка эффективности дифференцированных методов лечения заболевания.[4, с-29–42].

Коинфекции и суперинфекции широко распространены при респираторных вирусных инфекциях. По данным лабораторных и клинико-эпидемиологических исследований, вторичные бактериальные коинфекции могут значительно повышать уровень смертности среди инфицированных пациентов. К примеру, связанные с гриппом бактериальные коинфекции способствуют тяжелому течению заболевания и высокому уровню смертности во время эпидемий и сезонных вспышек гриппа. Некоторые виды бактерий, связанные с вирусами гриппа, включают *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus* [7.c 29-42; 9].

В последние годы была выделена новая группа респираторных вирусов, включая коронавирусы человека (HCoV), NL63, человеческий бокавирус, вирусы гриппа подтипов H1N1 и H5N1, возбудитель атипичной пневмонии, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS), а также вирус COVID-19. Наряду с этим установлена роль атипичных бактериальных патогенов, поражающих дыхательные пути, таких как *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Эти микроорганизмы способны вызывать острые респираторные инфекции различной степени тяжести — от лёгких до среднетяжёлых и тяжёлых форм [41, 44].

Диагностика подобных инфекций часто представляет значительные трудности, что связано с выраженным сходством клинических проявлений с другими заболеваниями респираторного тракта. Дифференциальная диагностика между такими возбудителями, как *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella*, основывается на незначительных клинических отличиях, а также на данных лучевых методов исследования. Диагностические методы включают серологические исследования, посевы и полимеразную цепную реакцию, каждый из которых имеет ограничения по чувствительности или специфичности. Прогноз сильно различается [41].

На сегодняшний день во всем мире проводится ряд научных исследований по оптимизации методов диагностики и лечения атипичных

пневмоний, в том числе по следующим приоритетным направлениям: выявление особенностей клинико-иммунологического течения атипичных пневмоний у детей, определение биохимических и иммунологических маркеров в диагностике заболевания; определение связи количества лейкотриенов с другими маркерами при аллергической патологии, оценка состояния показателей аллергологических маркеров и цитокинов; совершенствование методов ранней диагностики и лечения атипичных пневмоний, оценка эффективности дифференцированных методов лечения заболевания. Существует необходимость комплексной оценки эпидемических процессов ВП, стрептококковой инфекции, микоплазменной инфекции и др. Необходимо более широкое внедрение результатов научных исследований по обоснованию выбора групп риска, факторов риска, контингентов для вакцинации, наблюдения, обследования и др. [19. с.49-53] .

Г Л А В А II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Цель, научная новизна, практические результаты исследования, практическая значимость результатов исследования.

Целью разработанной монографии явилась разработка способа диагностики и дифференциальной диагностики атипичных пневмоний у детей.

Исследование проведено в 2 этапа. На первый этап был проведен проспективный анализ 240 больных детей госпитализированных в Бухарский областной детский многопрофильный центр по поводу респираторных заболеваний в периоды с 2018- по 2022 годы.

Второй этап исследования предусматривал обследование 64 пациентов и 30 практически здоровых детей, включённых в контрольную группу, с целью проведения иммунологических исследований (всего выполнено 94 обследования).

Предметом исследования являлись образцы периферической венозной крови и сыворотки крови, использованные для биохимических и иммунологических анализов, а также результаты функциональных и инструментальных исследований состояния дыхательной системы.

Методы исследования.

В работе применялись общеклинические и анамнестические методы, биохимические, иммунологические, аллергологические, микробиологические, а также статистические методы анализа данных.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

— изучена этиологическая структура респираторных заболеваний у детей с учётом возрастных особенностей и выявлено увеличение частоты сочетанной инфекции *Mycoplasma pneumoniae* с *Candida* у детей раннего возраста (31,3 %) и дошкольного возраста (28 %).

- установлено, что респираторная аллергия в 37,8% случаев ассоциируется с рецидивирующим характером течения респираторных инфекций. При этом респираторные заболевания с персистирующими

инфекциями составляет 62,2%, что в 1,64 раза больше, чем сочетание с атопией у детей;

- у детей раннего возраста установлены респираторные проявления пищевой аллергии (69,3%) с сенсibilизацией на смесь пищевых продуктов-1,6 МЕ/мл и смесь овощей-1,7 МЕ/мл.

- доказано, что для дифференциальной диагностики атипичных пневмоний у детей дошкольного возраста (3 -7 лет) более информативными индикаторами являются прокальцитонин и IL-17A, а для детей раннего возраста (1-3 года) - IL-13. При этом повышение уровня IL-13 исключает атипичную пневмонию;

- установлено, что для диагностики атипичной пневмонии (АП) у детей по матрице, достаточно определения ПКТ и IL-17A. По матрице, пороговыми значениями в пользу АП являются для ПКТ>0,02 ng/ml, для IL-17A>36,0 pg/ml. Повышение уровня ПКТ>0,1 ng/ml, IL-17A>48,0 mg/l по матрице, свидетельствуют о состоянии коморбидности при АП у детей. Случай коинфекции при АП у детей по матрице диагностируется при значениях ПКТ>0,03 ng/ml, IL-17A>59,0 pg/ml. В случае результатов анализа ПКТ=0,01 ng/ml, IL-17A=12-36 pg/ml, IL-13=11,5-32,1 pg/ml матрица определяет отсутствие АП у детей, что является основанием направлению пациента аллергологу для алергодиагностики;

-показано, что важными и надежными индикаторами дифференциации АП и РА у детей являются IgE, ПКТ, IL-8, IL-13 в сыворотке крови;

-установлено, что симптом «ночная потливость» выступает в ряд ведущих симптомов РА у детей при коинфекции, а информативными индикаторами при этом являются ПКТ, IgE и IL-13.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

- рекомендовано внедрение в стандарты диагностики матрицу и таблицу дифференциальной диагностики атипичной пневмонии у детей;

- рекомендовано определение содержания прокальцитонина и IL-17A в сыворотке крови при постановке диагноза и дифференциации атипичной

пневмонии у детей в дошкольном возрасте (3-7 лет) внедрение в практическую деятельность педиатров, пульмонологов, аллергологов и ВОП СВП, а также семейных поликлиник;

- рекомендовано внедрение изучения достоверных индикаторов (IgE, IL-13) респираторных аллергозов у детей практическую деятельность аллергологов;

- рекомендовано внедрение алгоритма диагностики респираторных аллергозов с коинфекцией (IgE, IL-13, прокальцитонин) в практическую деятельность педиатров, пульмонологов и аллергологов.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных и взаимодополняющих клинических, биохимических и иммунологических методов исследования, а также достаточной численностью обследованных пациентов. Надёжность выводов подтверждается обоснованным выбором методов статистической обработки данных, сопоставлением полученных результатов с данными отечественных и зарубежных научных исследований и их подтверждением соответствующими уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что на основании проведенного расчета достоверности и надежности изученных клинико-лабораторных показателей появилась возможность дифференциальной диагностики атипичных пневмоний у детей, а именно с коинфекцией, с атопией в коморбидности в зависимости от возраста детей.

Изучением цитокинового статуса детей, доказано, что повышение IL-17A в сыворотке крови у детей раннего возраста с атипичной пневмонией свидетельствует о высоком риске развития остеопении. При этом высокое содержание IL-17A в сыворотке крови у детей дошкольного и старшего школьного возраста объясняется развитием кариеса зубов, остаточных явлений рахита и других сопутствующих воспалительных патологических

состояний, связанных с нарушением синтеза коллагена и обмена кальция в организме.

Доказано, что клинико-лабораторные симптомы атипичной пневмонии у детей отличаются в зависимости от возраста и сопутствующей патологии. Разработаны конкретные информативные лабораторные индикаторы дифференциальной диагностики атипичных пневмоний и респираторных аллергозов с учетом коинфекции.

Практическая значимость исследования определяется тем, что разработанный диагностический алгоритм респираторных аллергозов у детей обеспечивает поэтапное проведение обследований с чётким определением специфических диагностических индикаторов. Предложенные таблицы, матрица, алгоритмы, а также показатели диагностики и дифференциальной диагностики респираторных заболеваний у детей имеют существенную ценность для практического здравоохранения. Внедрение результатов исследования в клиническую практику способствует расширению клинического мышления врачей, оптимизации диагностического и лечебного процесса, снижению государственных расходов на обследование и лечение детей с респираторными аллергозами, в том числе при их сочетании с инфекционными заболеваниями.

1.2. Нозологическая структура госпитализации детей

Анализ госпитализированных детей показал учащение случаев госпитализации детей раннего возраста по поводу обструктивного бронхита и внебольничных пневмоний (рис.1).

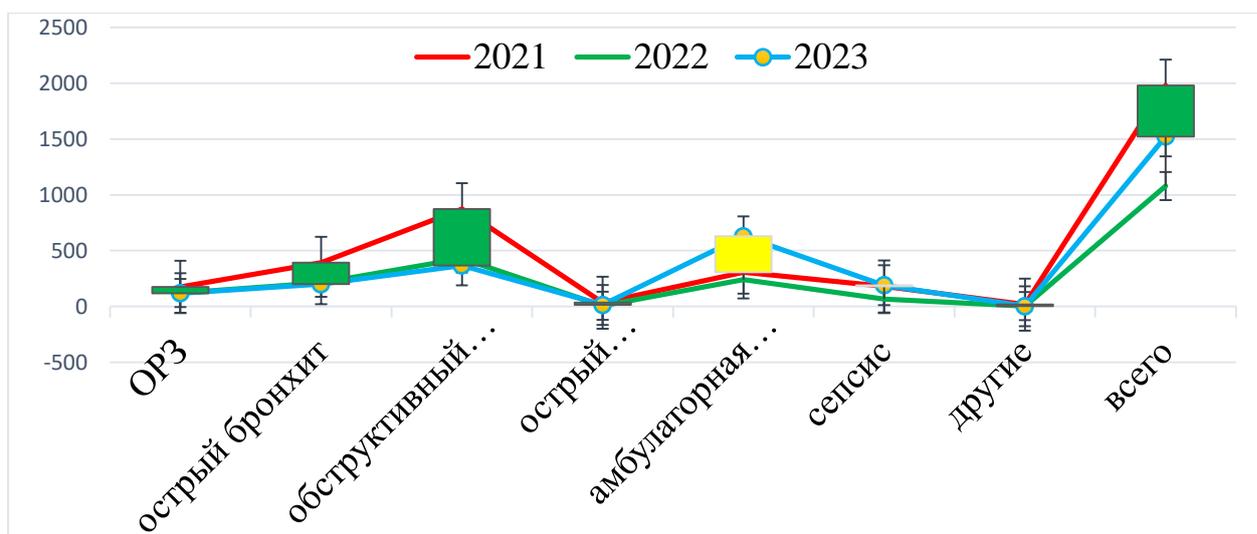


Рис. 1. Нозологическая структура госпитализации детей раннего возраста

Нозологическая структура детей раннего возраста показывает, что респираторные состояния в виде ОРЗ, бронхитов и бронхиолита составляют основной поток больных подлежащих госпитализации детей раннего возраста. Наряду с респираторными состояниями участились случаи амбулаторной внебольничной пневмонии и сепсиса (с преобладанием респираторной симптоматики).

Анализ частоты перевода больных детей с респираторными заболеваниями в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) показал динамический рост перевода по поводу дыхательной недостаточности, гипер- и гипотермии, судорожного синдрома (рис.2.).

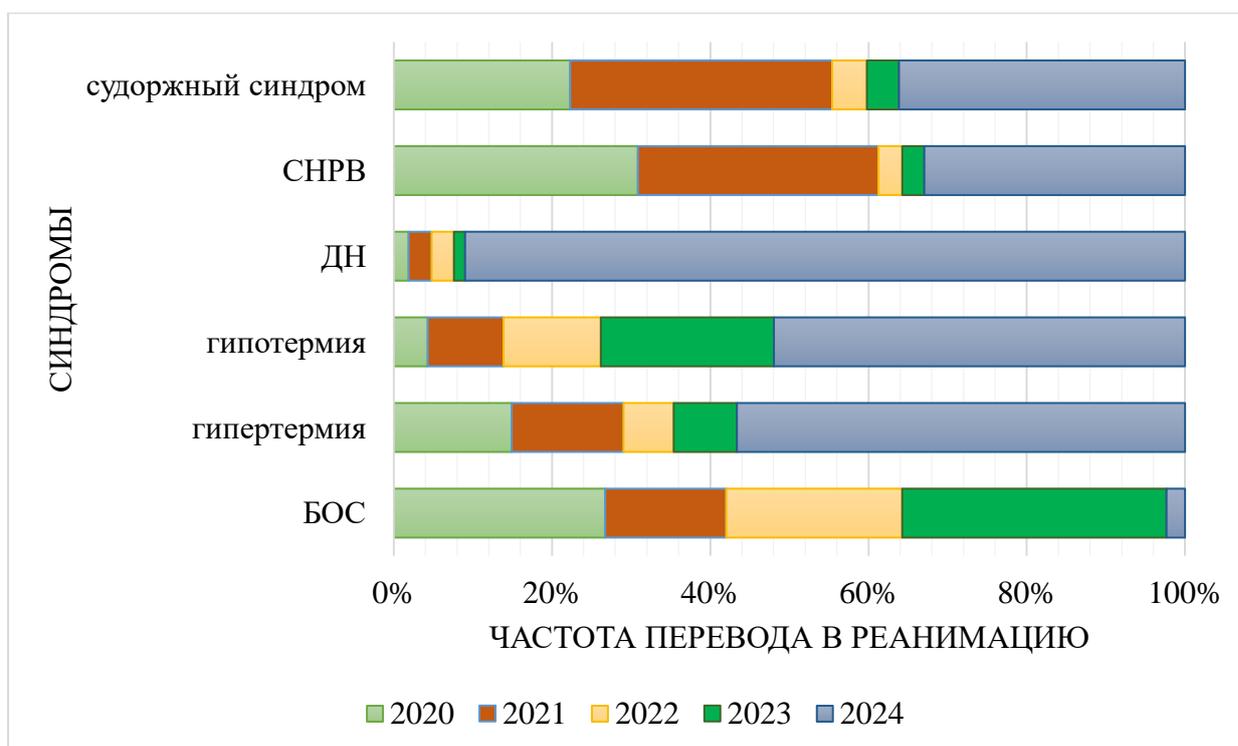


Рис. 2. Динамика перевода в реанимацию детей раннего возраста с респираторными состояниями

Данное явление демонстрирует особенности течения респираторных заболеваний у детей. В клинической картине которых отмечаются симптомы ургентных состояний, требующих неотложной помощи. Такая ситуация располагает более глубокого изучения этиологии респираторных заболеваний у детей. Необходимо исключить возможность антенатального заражения, особенно при респираторных состояниях у детей раннего возраста, являющихся показаниями к госпитализации.

Анализ структуры респираторных заболеваний у детей старше 4 лет было необходимо для выявления структурных изменений в период пандемии коронавирусной инфекции.

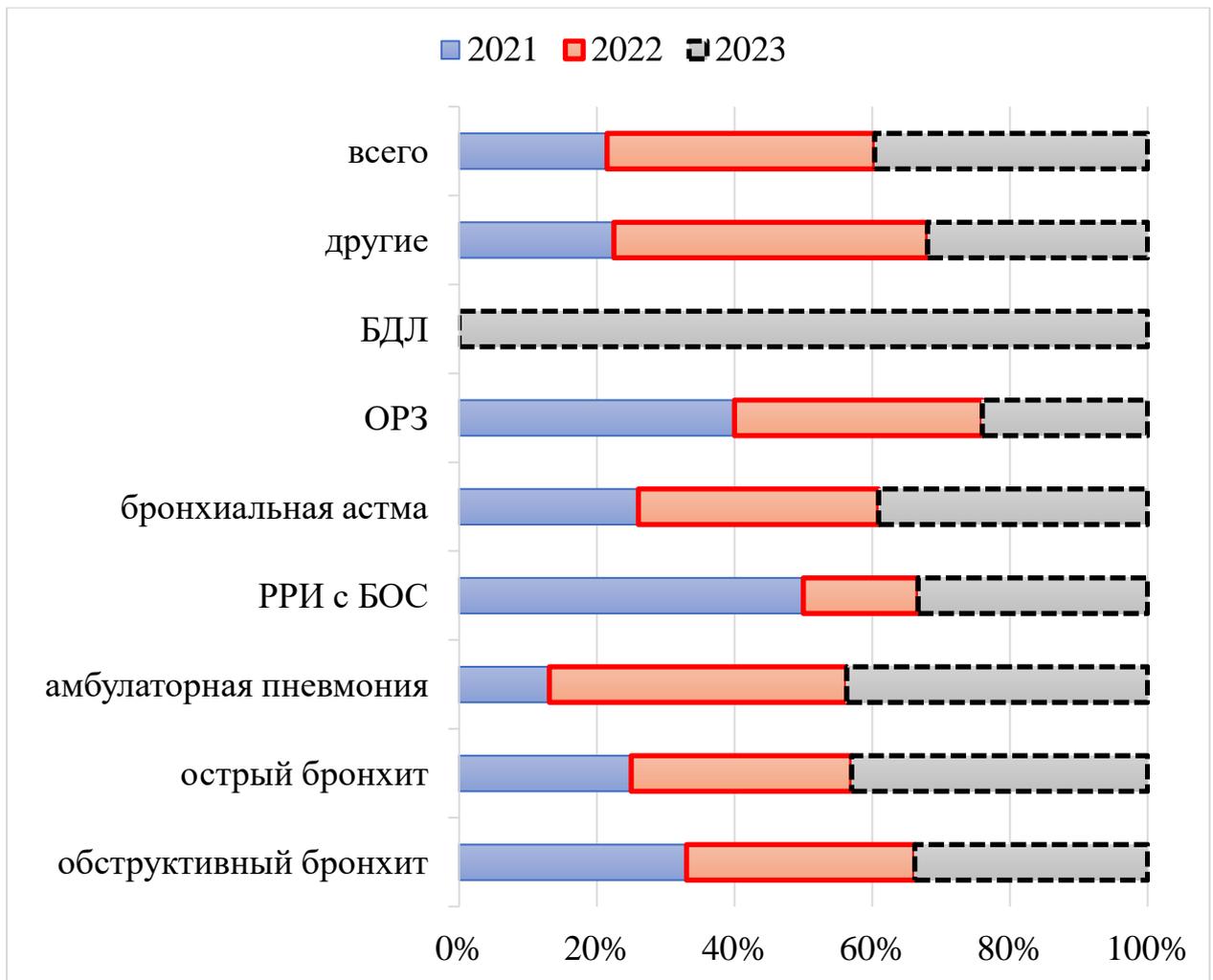


Рис. 3. Нозологическая структура госпитализации детей в возрасте от 4-х до 18 лет

Изучение структуры госпитализации детей в возрасте от 4-х до 18 лет в отделении пульмонологии показало учащение случаев госпитализации за последние 3 года по поводу бронхиальной астмы, обструктивного бронхита и пневмоний (рис.3).

Изменения в нозологической структуре респираторных заболеваний у детей требуют выявления причинных факторов и исключения сопутствующих инфекций. Для чего проводили беседу и тщательное изучение анамнеза 120 больных детей, госпитализированных в БОДММЦ. Из них 60 больные атипичной пневмонией (АП) дети были раннего возраста (1-группа), и 60 больных с АП детей в возрасте 4-7 лет составили 2-группу. Контрольную группу составили здоровые дети в возрасте 1-7 лет (30 детей).

Анализ госпитализированных детей показал учащение случаев госпитализации детей раннего возраста по поводу внебольничных пневмоний.

1.3. Методы исследования.

В исследовании использовались общеклинические, функциональные, инструментальные, аллергологические, иммунологические, биохимические, микробиологические, рентгенологические и статистические методы исследования.

Функциональные методы исследования

В результате объективного осмотра и изучения исследования здоровья детей в процессе постановке диагноза было проведено рентгенографические методы исследования.

1.3.1. Рентгенография грудной клетки

Рентген грудной клетки выполнен на самом современном рентгеновском аппарате Philips Juno DRF (Нидерланды), позволяющем многократно снизить дозу облучения за счет исключения из процесса этапа экспонирования рентгеновской пленки - изображение считывается с экрана электронно-оптического преобразователя и сохраняется в базе данных. Диагностика проведена на современном цифровом аппарате Philips Juno DRF (Нидерланды). Он объединяет возможности цифровой рентгенографии и рентгеноскопии, что позволяет проводить самый широкий круг диагностических исследований, томографию и исследования сосудов. Плоский цифровой детектор обеспечивает высокое пространственное разрешение (размер пиксела 148 микрон), а специальные алгоритмы цифровой обработки повышают качество изображения. Размеры детектора 43×43 см обеспечивают оптимальный охват при проведении различных исследований, а функция «склейки» изображений позволяет реконструировать изображения позвоночника и конечностей без геометрических искажений. Доза используемого рентгеновского излучения полностью соответствует допустимым показателям и снижается за счет использования цифрового рентгеновского аппарата экспертного уровня, а также за счет

индивидуального подбора доз в зависимости от плотности телосложения каждого пациента.

1.3.2. МСКТ грудной клетки

Компьютерная томография, в том числе мультиспиральная (МСКТ), органов грудной клетки на сегодняшний день является одним из наиболее информативных методов визуализации лёгких, плевры, трахеи и бронхов, а также структур средостения. К органам средостения относятся анатомические образования, расположенные между правой и левой плевральными полостями, включая перикард с находящимся в нём сердцем, крупные сосуды (в том числе аорту), пищевод, лимфатические узлы и другие структуры.

Мультиспиральная компьютерная томография, как и стандартная рентгенография, основана на использовании рентгеновского излучения, однако её диагностические возможности значительно превосходят традиционные методы. Современные томографы в течение короткого времени (примерно 12–15 секунд) выполняют серию тонких срезов исследуемой области, после чего высокопроизводительные компьютерные системы формируют изображения в различных плоскостях, а также трёхмерные реконструкции. МСКТ позволяет с высокой точностью визуализировать как костные элементы, так и мягкие ткани, что делает данный метод одним из ключевых в диагностике патологии органов грудной клетки.

Показания к проведению МСКТ органов грудной клетки включают:

- необходимость детальной оценки состояния лёгких и органов средостения или уточнения характера их поражения; поводом для назначения исследования могут служить такие симптомы, как нарушения дыхания (кашель, одышка) и боли в грудной клетке;
- проведение уточняющей диагностики после рентгенографического исследования грудной клетки;
- выявление и точная локализация опухолевых процессов;

- оценка последствий травм грудной клетки и определение наличия внутригрудных кровотечений.

Подготовка к исследованию.

МСКТ органов грудной клетки не требует специальной предварительной подготовки. Поскольку металлические предметы могут вызывать артефакты на изображениях, перед обследованием рекомендуется снять все металлические украшения и элементы одежды с металлическими деталями (цепочки, кулоны, бюстгальтеры с металлическими застёжками и т.п.).

Наличие металлических имплантов или электронных устройств в организме пациента не представляет опасности и не является противопоказанием для выполнения МСКТ, в отличие от магнитно-резонансной томографии, при которой такие ограничения имеют принципиальное значение.

1.4. Методы оценки иммунного статуса детей

Иммунологические исследования крови больных проводились в лаборатории «Иммунология репродукции» Института иммунологии и геномики человека АН Республики Узбекистан, в лаборатории Бухарского областного детского многопрофильного медицинского центра (БОДММЦ). Изучены показатели цитокинов сыворотки крови (IL-8, IL-13, IL-17A), иммуноглобулин E и прокальцитонин. Анализы крови взяты в течение 24 часов после поступления больного в стационар.

2.4.1. Определение цитокинов в сыворотке крови

Для определения цитокинов применены тесты набора «Цитокин» (СПб, Россия). Данные тест системы базируются на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с использованием пероксидазы как маркер фермента. Этот тест основан на методе сэндвича при использовании пероксидазы в качестве опознавателя. При завершении основной работы, за 10-15 минут до внедрения мы приготавливаем смесь субстрата хромоненной жидкости. После этого все отделы три раза промываются 300мкл изотонического раствора в каждую, в последствии 3-5 раз дистиллированной

водой с дальнейшим ее изгнанием благодаря раскачке планшета. Все ячейки заполняем 200мл раствора субстрата-хромогенной смеси. Настаивает в течении 20 мин при комнатной температуре пр иотсутствии света. Реакция заканчивается после добавления 45 мкл раствора H₂SO₄. Итоги активности, использованной пероксидазы были определены на фотометре при длине волны 430 нм. Количественный анализ результатов был выражен с помощью калибровочной прямой вручную или через программу аппарата.

Нужное оборудование:

- прецизионные микропипетки на 10, 5, 200 и 1000 мкл высокой точности;
- шейкер (встряхиватель) для микропланшетов;
- фотометр для микропланшетов с длиной волны 492 нм.

Первые МКАТ были обездвижены на внутренней стенке ячеек для ИФА. Первый ряд наполянем 100 мкл: А-0 пг/мл изучаемого цитокина, В-50 пг/мл, С-250 пг/мл Д - 500 пг/мл, Е - 1000 пг/мл, F - 2000 пг/мл цитокина. Оставшиеся ячейки напольняем 99 мкл. Внедрение проходит в 90 минут при 19С. После инкубации остатки раствора убирают пипеткой или вакуумом. 3 раза моем ячейки с помощью 300 мкл раствора для промывки. Остатки убираем пипеткой или вакуумом. Конъюгат стрепавидина с пероксидазой хрена разбавленной 1:100 буфером вводят по 99мкл во все ячейки планшетов и внедряют при 19С с постоянными трясками в течении 61 минуты. После внедрения раствор убираем пипеткой. Индикаторный механизм данного теста основан на высоком сродстве к биотину, который конъюгирован со вторыми моноклональными антителами, применяемыми в методике. После этого последовательно выполняются этапы промывания и окрашивания.

Иммуноферментные методы отличаются высокой специфичностью, быстротой выполнения (продолжительность проведения иммуноферментного анализа составляет менее 5 часов) и относительной простотой в практическом применении. Чувствительность подобных тест-систем достигает уровня 0,5 пкг/мл.

Особенно важно изучение состояния цитокинового статуса при коинфекции у детей с РА. При этом трудности диагностики РА, сложности проведения аллергодиагностики у детей грудного (до 1 года) и раннего возраста (1-3 лет), а также вирус-бактериальная ассоциация при респираторных заболеваниях, персистирующие внутриклеточные возбудители атипичных пневмоний у детей, проявляющие в разные периоды жизни ребенка с клиническими симптомами похожие на аллергию в совокупности составляют актуальную проблему, требующее свое решение.

2.4.2. Определение иммуноглобулина Е в крови

Для дифференциальной диагностики клинических одинаковых симптомов респираторной аллергии и респираторных заболеваний, вызванных атипичными возбудителями необходимо изучение цитокинов и IgE.

Норма иммуноглобулина Е у детей до 1 года находится в диапазоне от 0 до 20 МЕ IgE в 1 миллилитре крови.

У детей в возрасте 1-5 лет нормой считается 10-50 МЕ/мл, 6-14 лет – 20-60 МЕ/мл.

У подростков концентрация иммуноглобулина Е самая высокая от 100 до 200 МЕ/мл.

У взрослых норма иммуноглобулина Е 20-100МЕ/мл.

Для анализа кровь взяли утром натощак, и/или днем через 4 часа после последнего приема пищи (детям – перед очередным кормлением).

Анализ по определению уровня сывороточного иммуноглобулина Е в крови (IgE общий) проводили методом твердофазного хемилюминесцентного иммуно-ферментного анализа («сэндвич»-метод). Подготовку больных к исследованию включала следующее:

-не принимать пищу в течение 2-3 часов перед сдачей анализа, можно пить чистую негазированную воду;

-исключить физическое и эмоциональное перенапряжение в течение 30 минут до исследования.

Для исследования взяли венозную кровь. Использовали пробирки с

вакутайнером содержащий активатор свертывания крови (цвет крышки: красный с желтым кольцом).

За норму принимали референсные значения:

Новорожденные 0- 1,5 МЕ/мл

Меньше 1 года 0 - 15 МЕ/мл

1-6 лет - 0 - 60 МЕ/мл

6-10 лет - 0 - 90 МЕ/мл

10-16 лет - 0 - 200 МЕ/мл

Больше 16 лет -0 - 100 МЕ/мл.

2.4.3. Биохимические методы исследования

Биохимические анализы были проведены в лаборатории БОДММЦ.

Определение АЛТ (Alanine Aminotransferase) проводили с помощью кинетического метода определения активного АЛТ согласно экспертам IFCC (International Federation of Clinical Chemistry), без активации пиридоксальфосфата (Test «Human Gesellschaft Biochemicaund Diagnostica», Wiesbaden, Germany).

Определение АСТ (Aspartate Aminotransferase) также проводили с помощью кинетического метода определения активного АСТ согласно экспертам IFCC (International Federation of Clinical Chemistry), без активации пиридоксальфосфата (Test «Human Gesellschaft Biochemicaund Diagnostica», Wiesbaden, Germany).

Об инфицированности возбудителями персистирующих внутриклеточных инфекций (ПВИ) (herpes simplex virus, cytomegalovirus, Epstein — Barr virus, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae) судили по результатам иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА).

2.4.4. Определение прокальцитонина в сыворотке крови

Уровень ПКТ четко коррелирует с тяжестью воспалительного процесса:

- ПКТ < 0,5 нг/мл – низкий риск тяжелого сепсиса и/или септического шока.

- ПКТ от 0,5 до 2 нг/мл – умеренный синдром системного воспа-

лительного ответа (ССВО)– "серая зона". Поставить диагноз сепсиса с уверенностью нельзя, рекомендуется повторить измерение в течение 6-24 часов.

- ПКТ > 2 нг/мл – тяжелый синдром системного воспалительного ответа (ССВО), высокий риск тяжелого сепсиса и/или септического шока (чувствительность 85%, специфичность 93%).

- Уровень прокальцитонина (ПКТ) 10 нг/мл и выше свидетельствует о выраженном синдроме системного воспалительного ответа (ССВО), который в подавляющем большинстве случаев развивается на фоне тяжёлого бактериального сепсиса или септического шока. Такие показатели ПКТ нередко ассоциируются с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) и указывают на высокий риск неблагоприятного, вплоть до летального, исхода.

Определение антистрептолизина в сыворотке крови (количественный анализ)

Антистрептолизин-О – маркер инфекции, которая вызвана стрептококком группы А, или проверка крови на наличие антител, выработанных против токсина стрептолиза типа О. Важно вовремя определить количество этих веществ в крови, чтобы остановить заражение организма. Антистрептолизин-О (АСЛ-О), количественно определение – лабораторное исследование для обнаружения в организме пациента специфических антител, связывающих токсический фермент стрептолизин-О. Положительный результат фиксируется при значении выше 200 МЕ/мл – это говорит о недавнем инфицировании стрептококками группы А, что вызвало осложнения.

Подготовка к исследованию: не требуется. Рекомендовано за 20 минут до забора крови избегать физических нагрузок и стрессов.

Материал для исследования: венозная кровь.

Метод исследования: иммунотурбидиметрия, при котором исследуемое вещество подкрашивается поглощаемой им суспензией. Затем через материал пропускается световая волна и определяется результат по количеству

прошедших лучей. Метод позволяет максимально точно установить количество протеина в процентном отношении.

2.4.5. Микробиологические методы исследования

Метод бактериологического посева мазка из зева и носа

ЛОР-мазок представляет собой диагностическую манипуляцию, при которой осуществляется забор биологического материала со слизистой оболочки носовой полости и зева. Полученные образцы направляются в лабораторию для проведения бактериологического анализа. Результаты исследования используются для уточнения диагноза и выбора оптимальной тактики лечения. (Хиггинс Кристофер. Расшифровка клинических лабораторных анализов. Лаборатория знаний, 2022 г.)

Техника выполнения процедуры.

Забор мазков осуществляется в специально оборудованных кабинетах лечебных учреждений или лабораторий и проводится медицинской сестрой. Для получения материала из полости рта пациента просят широко открыть рот и слегка отклонить голову назад. С помощью стерильного ватного тампона берут слизь с задней стенки глотки и поверхности нёбных миндалин. Затем тампон помещают в стерильную пробирку со специальной транспортной питательной средой, герметично закрывают, маркируют и направляют в лабораторию для исследования [6].

Перед взятием мазка из носовой полости носовые ходы предварительно очищают от корочек. После этого стерильный тампон поочерёдно вводят в правую и левую ноздри, аккуратно проводя по слизистой оболочке. Полученный материал помещают в пробирку, плотно закрывают, маркируют и отправляют на лабораторное исследование.

Существует несколько методов анализа мазков из носа и зева, выбор которых определяется клиническими показаниями.

Микроскопическое исследование.

Образцы биоматериала наносят на предметное стекло и окрашивают с применением специальных красителей. После этого препарат изучают под

микроскопом, фиксируя выявленные микроорганизмы и оценивая их количественное содержание.

Бактериологический посев.

Данный метод применяется для более точной оценки состава микрофлоры и выявления патогенных микроорганизмов. Материал засевают на питательные среды и инкубируют в термостате. Через несколько суток отмечается рост бактериальных колоний, которые при необходимости окрашивают и исследуют микроскопически. В ходе бактериологического анализа может проводиться определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам и/или бактериофагам, что позволяет подобрать наиболее эффективную терапию [42, с. 1588–1593].

ПЦР-диагностика.

Полимеразная цепная реакция является одним из наиболее распространённых и удобных методов исследования. Она позволяет выявить до 95 % различных микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы и простейшие, а также определить их количественное содержание. [10. С 29-32].

Обнаружение патогенных или условно-патогенных микроорганизмов в ходе лабораторного исследования свидетельствует о поражении слизистых оболочек соответствующими возбудителями. Окончательный диагноз определяется видом выявленной инфекции и её клинико-лабораторными особенностями. [9.]

2.5. Статистический метод исследования

Статистическую обработку данных осуществляли в два этапа:

- 1) подготовка к статистическому анализу;
- 2) собственно статистический анализ.

Результаты, полученные в ходе выполнения данного научного исследования, обрабатывались с использованием персонального компьютера Pentium IV и программного пакета Microsoft Office Excel 2012. В статистическом анализе применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчётом среднего арифметического

значения (M), среднего квадратического отклонения (s), стандартной ошибки среднего (m), а также относительных показателей (частота, %).

2.5.1. Определение t -критерия Стьюдента

Статистическую значимость различий при сравнительном анализе средних величин оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. При этом рассчитывали вероятность ошибки (p), предварительно проверяя нормальность распределения данных с помощью критерия эксцесса, а также равенство генеральных дисперсий по F -критерию Фишера. Значения при $p < 0,05$ рассматривались как статистически достоверные.

Статистическую значимость различий качественных показателей определяли с применением χ^2 -критерия и Z -критерия в соответствии с общепринятыми методическими рекомендациями (Glantz S., 1998; Aviva Petrie, Caroline Sabin, 2009) по соответствующей формуле.

$$z = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{p(1-p) \cdot (n_1 + n_2)}}$$

где $p_1 = \mu_1/n_1$ и $p_2 = \mu_2/n_2$ сравниваемые опытные частоты, а $p = (\mu_1 + \mu_2)/(n_1 + n_2)$, Сведения считали достоверными при условии, когда $t \geq 2$, а $P < 0,05$.

2.5.2. Оценка точного критерия Фишера

Критерий Фишера (F) опирается на аналогичные методологические подходы, что и критерий Стьюдента, и включает оценку средних показателей и дисперсий в сравниваемых выборках. Наиболее часто он применяется при анализе выборок, различающихся по объёму и численности. В сравнении с критерием Стьюдента данный метод считается более строгим, в связи с чем его использование целесообразно в ситуациях, когда возникают сомнения в достоверности выявленных различий, например при случаях, когда по критерию Стьюдента различия признаются статистически значимыми на

нулевом уровне значимости, но не подтверждаются на первом уровне значимости.

Формула Фишера выглядит следующим образом:

$$F = \frac{n_x \cdot n_y}{n_x + n_y} \cdot \frac{d^2}{\sigma_z^2},$$
$$\sigma_z^2 = \frac{\sigma_x^2(n_x - 1) + \sigma_y^2(n_y - 1)}{n_x + n_y - 2}.$$

Точный критерий Фишера используется для определения того, существует ли значительная связь между двумя категориальными переменными.

Критерий Фишера используют в качестве проверки равенства (однородности) дисперсий двух выборок, в том числе проверки значимости модели регрессии. Критерий Фишера находится по формуле:

$$F_{\text{набл.}} = \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2}$$

при $\sigma_1 > \sigma_2$

σ_1 – большая дисперсия выборки;

σ_2 – меньшая дисперсия выборки.

2.5.3. Определение χ^2 -квадрат Пирсона

Использование критерия χ^2 Пирсона и критерия λ Колмогорова для оценки различий между двумя выборками. Использование критерия χ^2 для оценки соответствия экспериментальных распределений теоретическим (нормальному или равномерному). Тот же критерий может использоваться и для сравнения двух эмпирических распределений на предмет достоверности различий между ними.

Критерий χ^2 основан на сравнении между собой эмпирических (экспериментальных) частот исследуемого признака и теоретических частот нормального распределения.

Г Л А В А III. КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

3.1 Оценка клинико-лабораторных признаков при атипичной пневмонии у детей с учетом возраста

В практической деятельности педиатров и детских аллергологов достаточно часто возникает необходимость дифференциальной диагностики респираторной аллергии и инфекционных заболеваний дыхательных путей, особенно при атипичных формах бронхита и пневмонии у детей раннего возраста. Это обусловлено тем, что ряд клинических проявлений, характерных для респираторной аллергии, может наблюдаться и при атипичных респираторных инфекциях. Детальное изучение для постановки точного диагноза занимает длительное время и больших финансовых расходов, а порой процесс остается неопознанным и под другим диагнозом больные дети находятся под диспансерным наблюдением у педиатра и/или аллерголога. Поэтому возникла необходимость в разработке четких клинико-лабораторных показателей для дифференциации респираторных аллергозов и респираторных атипичных инфекций.

На сегодняшний день в современном мире, одной из наиболее актуальных проблем считается коинфицирование, так как около 16,7% населения земного шара поражена данной сочетанной патологией. К таксономической группе коинфицирующих микроорганизмов и паразитов относятся вирусы, бактерии, простейшие, грибы, гельминты. В 53,4% случаев коинфицирование происходит вследствие бактерий, а в 34,7% случаев из-за вирусов [10. С.-29-32].

Для правильной постановки диагноза и дифференциальной диагностики респираторных аллергических заболеваний поставили задачу изучить особенности атипичной пневмонии у детей раннего возраста.

Изменения в нозологической структуре респираторных заболеваний у детей требуют выявления причинных факторов и исключения сопутствующих

инфекций. Для чего проводили беседу и тщательное изучение анамнеза 120 больных детей, госпитализированных в БОДММЦ. Из них 60 больные атипичной пневмонией (АП) дети были раннего возраста (1-группа), и 60 больных с АП детей в возрасте 4-7 лет составили 2-группу. Контрольную группу составили здоровые дети в возрасте 1-7 лет (30 детей).

Изучение анамнеза, беседа с родителями и анализ крови больных детей на специфические иммуноглобулины М и G, позволила уточнить спектр этиологических факторов у госпитализированных детей 1-й группы (60 больных) по поводу пневмонии:

- микоплазменная инфекция-12 (20%);
- хламидия-6 (10%);
- цитомегаловирус-17 (28,3%);
- герпесвирусная инфекция-11 (18,3%);
- рубелла-6 (10%);
- сочетание микоплазмы и Candida-8 (13,3%);
- ЦМВ+герпес инфекция-10 (16,7%), рис.4.

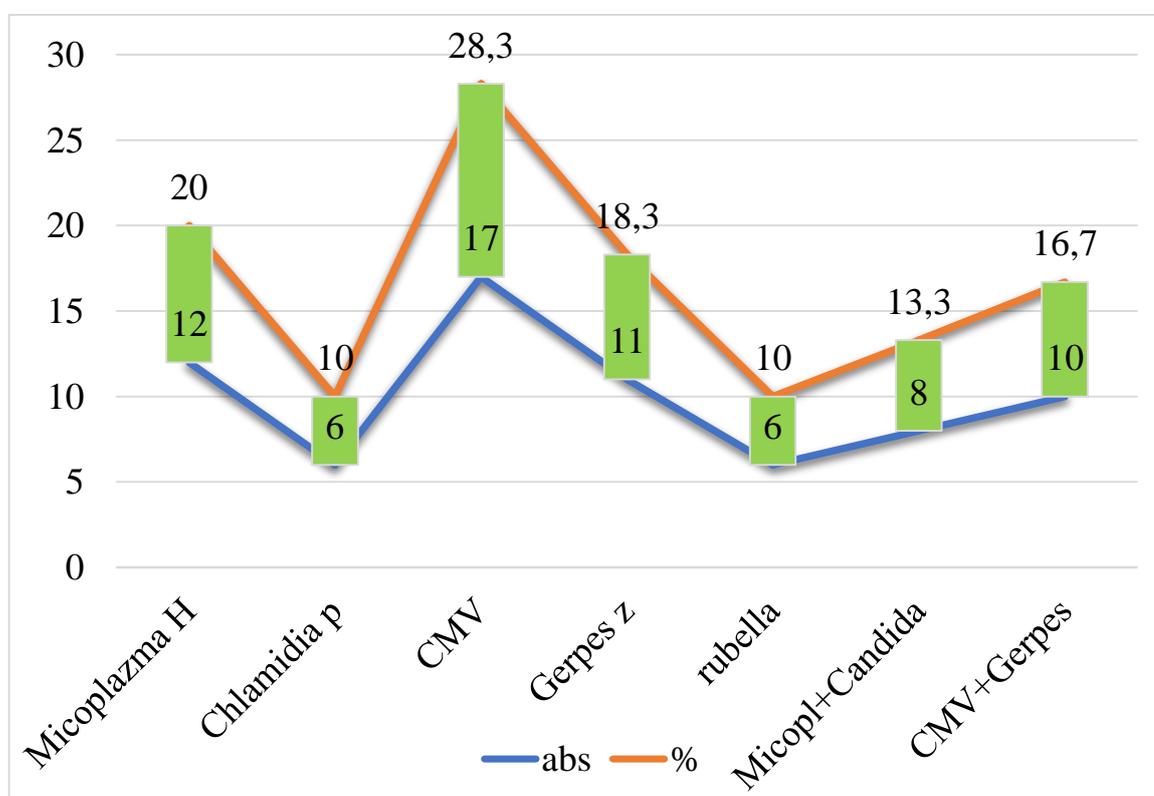


Рис-4. Возбудители атипичной пневмонии у детей

На сегодняшний день в современном мире, одной из наиболее актуальных проблем считается коинфицирование, так как около 16,7% населения земного шара поражена данной сочетанной патологией. К таксономической группе коинфицирующих микроорганизмов и паразитов относятся вирусы, бактерии, простейшие, грибы, гельминты. В 53,4% случаев коинфицирование происходит вследствие бактерий, а в 34,7% случаев из-за вирусов [4. С-29–42].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, от 33 до 48% случаях можно выявить более одного возбудителя, частота выявления атипичных и типичных возбудителей коинфекции составляет 33–71% [16. С-398-409].

Коинфекционные процессы наиболее часто реализуются в форме суперинфекции, когда первичное заболевание развивается вследствие инфицирования одним микроорганизмом, а затем происходит присоединение другого возбудителя иного вида или штамма [11, с. 185–192]. Известно, что патогены, участвующие в коинфекции, способны взаимодействовать между собой как напрямую, так и опосредованно — через иммунную систему организма-хозяина.

У детей, в отличие от взрослых, недостаточно сформирована способность к быстрому интерфероновому ответу на вирусную нагрузку, что приводит к более выраженной антигенной стимуляции и снижению эффективности адаптивного иммунного ответа [1]. Респираторные инфекции в детском возрасте нередко протекают с развитием осложнений, включая воспалительные процессы в бронхах, лёгких и околоносовых пазухах, а также способствуют частым и продолжительным обострениям уже существующей хронической патологии, в частности бронхиальной астмы. [7, 10. С.-29-32.].

В условиях амбулаторной поликлиники были обследованы больные дети и проведен анализ крови на специфические иммуноглобулины, а также были взяты мазки из носоглотки для бактериологического посева с определением

чувствительности к антибиотикам. В результате были установлены случаи коинфекции в зависимости от возраста детей, рис.5-6.

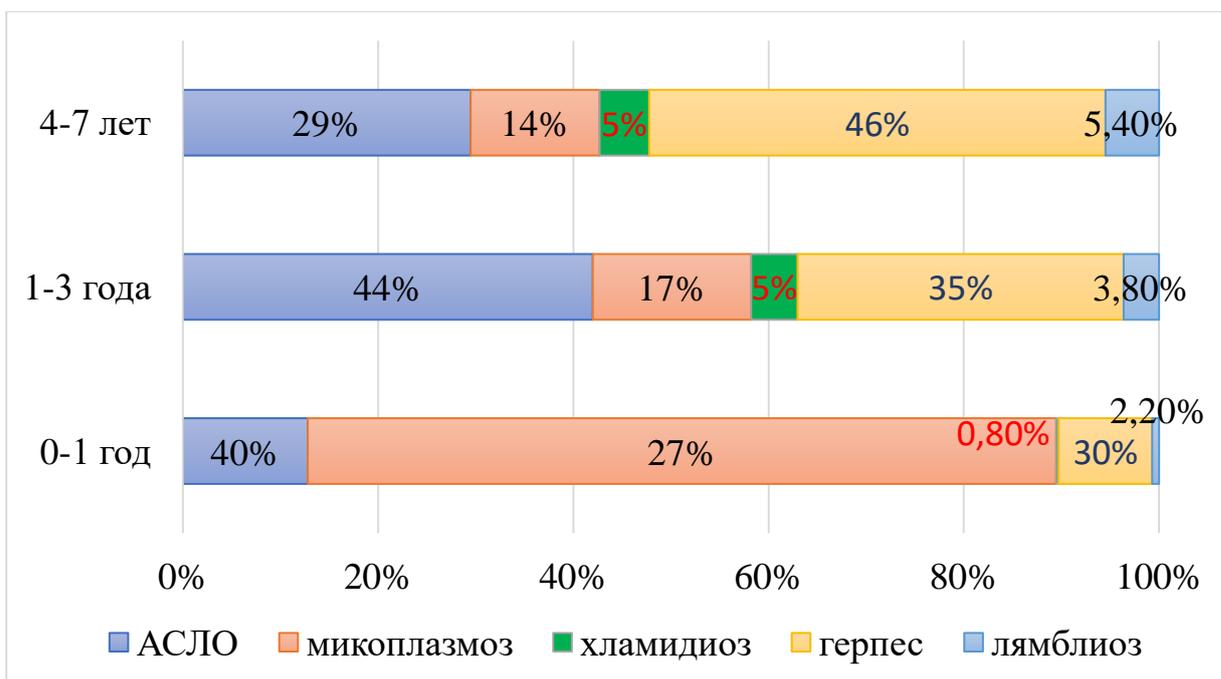


Рис- 5. Коинфекции при респираторных заболеваниях у детей

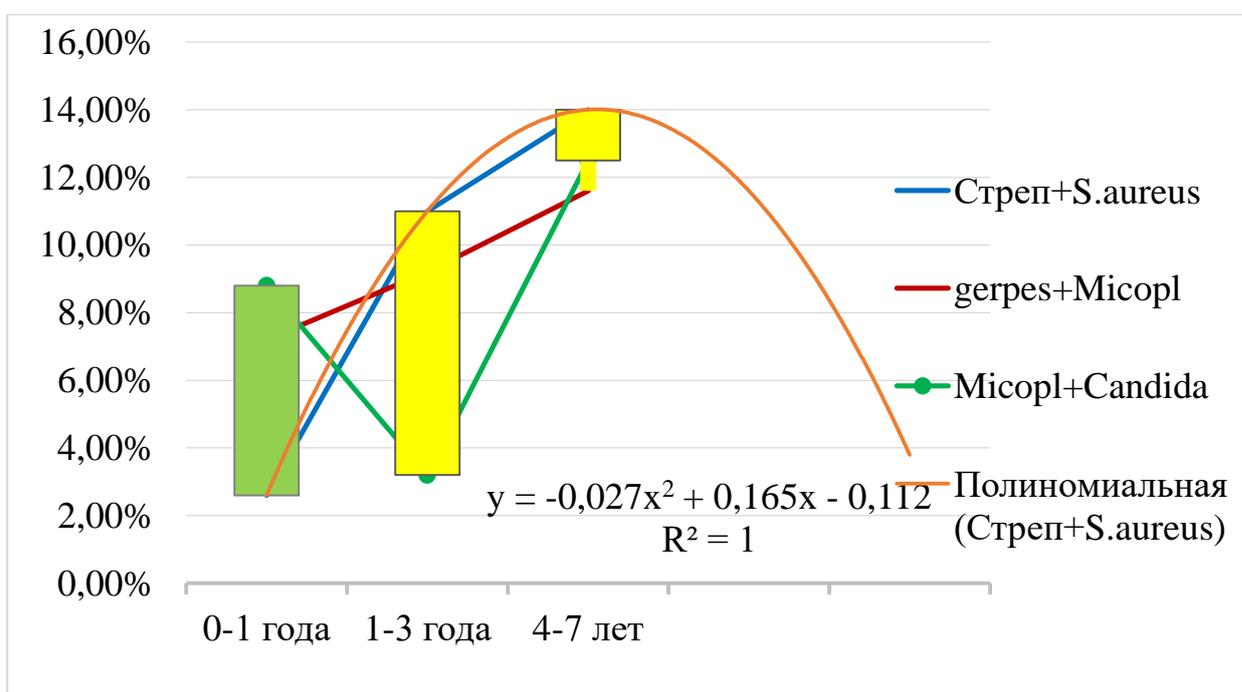


Рис-6. Частота вирус-бактериальных ассоциаций при респираторных заболеваниях у детей

Выявили характерный подъем случаев респираторных заболеваний у детей с возрастом: 0-1 года-2,6%, 1-3 года-11% и 4-7лет-14%, в виде ассоциации Streptococcus gemolyticus + Staphylococcus aureus.

При этом ассоциация герпес вирусной инфекции с микоплазменной встречается у детей в возрасте: 0-1года-7,2%, 1-3 года-9,2% и 4-7 лет-11,6%, что показывает снижение частоты такой ассоциации у детей дошкольного возраста.

Ассоциация микоплазменной инфекции с кандидозной чаще встречается у детей при респираторных заболеваниях в возрасте 4-7 лет-12,5% сравнительно детей в возрасте 0-1 года- 8,8% и 1-3 года -3.2%.

С учетом учащения случаев атипичной пневмонии на фоне коморбидности проводили исследование по изучению цитокинов. Для удобства и точности расчета показателей крови, больных отобрали по возрасту. В группу здоровых детей включали детей с отрицательными результатами анализа крови на возбудители атипичных пневмоний.

Для разработки алгоритма дифференцировки атипичных пневмоний у детей проводили исследование по изучению цитокинов с учетом возраста детей. Для удобства и точности расчета показателей крови, больных отобрали по возрасту. В группу здоровых детей включали детей с отрицательными результатами анализа крови на возбудители атипичных пневмоний. Распределили больных детей по группам (всего 94 детей):

- 1-группа больных детей с АП в возрасте 1-3 года (32 больных детей);
- 2-группа больных детей с АП в возрасте 4-6 лет (32 больных детей);
- контрольную группу составили 30 здоровых детей в возрасте 1-6 лет.

Результаты исследования показали повышение синтеза ИЛ-8:

- у детей раннего возраста с АП в 2,3 раза;
- у детей с АП в возрасте 4-6 лет в 3,0 раза ($P<0,05$), по отношению показателей здоровых детей (табл.1).

Отмечается также повышение уровня ИЛ-13 в крови у пациентов:

- 1-группы в 1,29 раза;
- 2-группы в 1,1 раза ($P<0,05$), по отношению показателей здоровых детей (табл.1).

Таблица 1.

Показатели цитокинового статуса при атипичных пневмониях у детей

Показатели	контрольная группа (n=30)		1-группа (n=32)		2-группа (n=32)	
	среднее	min-max	среднее	min-max	среднее	min-max
IL-8, пг/мл	23,0±1,53	9,7-38,6	51,7± 6,54*	10,95-110,2	68,9± 8,02*	21,62-173,27
IL-13, пг/мл	22,7±0,81	11,47-32,1	29,3±1,11*	21,8-45,0	25,4± 0,52*	20,81-32,1
IL-17A, пг/мл	25,8± 1,5	12,0-36,0	78,1±2,8***	59,21-113,53	104,0±10,7*	48,36-343,53

Примечание: * Значения достоверны по отношению к здоровой группе (*P<0,05, ***P<0,001)

В ходе исследования установлено также повышение уровня IL-17A:

-у пациентов 1-группы в 3,0 раза, P<0,001;

-у пациентов 2-группы в 4,0 раза, P<0,05.

Таким образом, результаты свидетельствуют о коморбидном течении АП у детей не зависимо от возраста.

В настоящее время известно, что IL-17A является цитокином костной резорбции. IL-17 обладает способностью индуцировать экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-6, которые в условиях воспаления характеризуются выраженным деструктивным потенциалом. Одновременно IL-17 стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ, в частности ММР-9, что приводит к процессам тканевого ремоделирования и высвобождению продуктов деградации коллагена II типа. Кроме того, установлена значимая роль IL-17 в регуляции функциональной активности хондроцитов и синовиоцитов, а также в усилении гранулопоэза [19, с. 49–53].

Участвуя на различных этапах иммунного ответа, IL-17 способствует индукции продукции хемокинов и направленной миграции нейтрофилов в очаг воспаления. Его способность стимулировать выработку широкого спектра цитокинов и медиаторов воспаления, включая IL-8, IL-6, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), IL-1 и простагландин E₂ (ПГЕ-2), относится к ключевым биологическим эффектам данного цитокина и имеет существенное

значение в патогенезе заболеваний костно-суставной системы [37, 33, с. 32–37].

Th17-клетки играют важную роль в формировании иммунной системы и развитии ряда иммуновоспалительных заболеваний, в том числе псориатического артрита. IL-17 выполняет значимую физиологическую функцию в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций. Продукция IL-17 возможна различными иммунокомпетентными клетками, включая нейтрофилы, дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки и естественные киллерные клетки. В качестве клеток-мишеней для IL-17 выступают кератиноциты, синовиоциты, фибробласты и эпителиальные клетки. [28. С-15–20].

Более высокое повышение IL-17А в крови отмечается при АП у детей раннего возраста, что позволяет диагностике остеопении на фоне рахита у детей раннего возраста. А высокое содержание его у детей 4 года и старше объясняется развитием кариеса зубов, остаточных явлений рахита и других сопутствующих воспалительных патологических состояний, связанных с нарушением синтеза коллагена и обмена кальция в организме. [28. С-15–20].

С целью выявления основных клинико-лабораторных показателей атипичной пневмонии с учетом возраста и клинической картины оценили 21 клинических и 10 лабораторно инструментальных признаков характерных для атипичных пневмоний у детей. Рассчитали одновременно Хи квадрата, двустороннего критерия Фишера, нормированное значение коэффициента Пирсона и силу связи для матрицы два на два в онлайн калькуляторе (табл.2).

Таблица 2.

Оценка достоверности встречаемости клинико-лабораторных признаков при атипичной пневмонии у детей раннего возраста

Клинико-лабораторные признаки	X^2	Р-уровень значим	F-точный критерий Фишера	Р-уровень значимости	С-нормированное значение коэф.	Сила связи
-------------------------------	-------	------------------	--------------------------	----------------------	--------------------------------	------------

		ости			Пирсона	
Лихорадка 38° и выше	19,44	<0,001	0,000008	<0,05	0,528	сильная
Кашель	0,96	0,328	0,34163	>0,05	0,126	слабая
Кашель с кровохарканьем	1,046	0,307	0,32210	>0,05	0,131	слабая
Насморк/заложенность носа	23,177	<0,001	0,000002	<0,05	0,569	Отн. сильная
Ринорея	14,400	<0,001	0,00014	<0,05	0,463	Отн. сильная
Одышка	8,711	=0,004	0,00345	<0,05	0,368	средняя
Шумное дыхание	16,416	<0,001	0,00005	<0,05	0,491	Отн. сильная
Высыпание на теле	34,286	<0,001	0,00000	<0,05	0,667	сильная
Носовые кровотечения	6,72	=0,010	0,01046	<0,05	0,326	средняя
Беспокойство/крик и плач	5,400	=0,021	0,02193	<0,05	0,293	средняя
Цианоз периоральный	18,15	<0,001	0,00003	<0,05	0,513	Отн. сильная
Отказ от груди/еды	7,500	=0,007	0,00675	<0,05	0,343	средняя

Влажные хрипы в легких	12,626	<0,001	0,00068	<0,05	0,436	Отн. сильная
Перкуторный звук легких без изменений	10,812	=0,002	0,00178	<0,05	0,407	Относительно сильная
Приглушение тонов сердца	19,749	<0,001	0,00001	<0,05	0,532	Относительно сильная
Белые «кольца» на языке	9,130	=0,003	0,00272	<0,05	0,376	средняя
Задержка прибавки веса/снижение веса	7,673	=0,006	0,00942	<0,05	0,347	средняя
Ночная потливость	50,139	<0,001	0,00000	<0,05	0,768	сильная
Боль в ухе/отомикоз	11,109	<0,001	0,00095	<0,05	0,412	Отн. сильная
Боль в груди	9,025	=0,003	0,00295	<0,05	0,374	средняя
Снижение сатурации SPO ₂	1,534	=0,216	0,22492	>0,05	0,159	слабая
Лейкоцитоз	7,673	=0,006	0,00619	<0,05	0,347	средняя
лимфоцитоз	19,749	<0,001	0,00001	<0,05	0,532	Отн. сильная

Легочный узель на рентгенограмме	50,719	<0,001	0,00000	<0,05	0,771	сильная
Симптом «ореола или серпа» на МСКТ легких	14,070	<0,001	0,00014	<0,05	0,458	Относительно сильная
Повышение IgE (g/l)	14,803	<0,001	0,00022	<0,05	0,469	Отн сильная
Повышение прокальцитонина	43,248	<0,001	0,000000	<0,05	0,728	сильная
Повышение IL-8	9,859	=0,002	0,00185	<0,05	0,390	средняя
Повышение IL-13	0,240	=0,625	0,63511	>0,05	0,063	нет
Повышение IL -17A	25,350	<0,001	0,000000	<0,05	0,591	Отн сильная
Повышение ЛДГ	0,834	0,362	0,36926	>0,05	0,117	слабая

В результате расчёта получили достоверные информации о том, что для атипичной пневмонии у детей раннего возраста характерны клинические признаки с высокой силой связи с коинфекцией:

- Лихорадка 38° и выше - X^2 -19,44;
- высыпания на теле - X^2 -34,286;
- ночная потливость- X^2 -50,134.

Из параклинических показателей с высокой сильной связью с коинфекцией при АП у детей раннего возраста оказались:

- легочный узел на рентгенограмме- X^2 -50,719;
- повышение прокальцитонина в крови - X^2 -43,248.

Выявили клинические признаки относительно сильной связью с коинфекцией при АП у детей раннего возраста:

- насморк/заложенность носа- X^2 -23,177;
- ринорея- X^2 -14,400;
- шумное дыхание- X^2 -16,416;
- цианоз периоральный- X^2 -18,15;
- влажные хрипы в легких- X^2 -12,626;
- перкуторный звук легких без изменений- X^2 -10,812;
- приглушение тонов сердца- X^2 -19,749;
- боль в ухо/отомикоз- X^2 -11,109.

Из всех изученных лабораторных показателей с относительно сильной связью выступили:

- лимфоцитоз- X^2 -19,749;
- симптом «ореола или серпа» на МСКТ легких - X^2 -14,070;
- повышение IgE в крови- X^2 -14,830;
- повышение IL -17A в крови - X^2 -25,350, табл.2.

Далее на второй этап работы для сравнительной оценки изученных показателей с учетом возраста детей, отобрали 60 больных детей в возрасте 4-7 лет с АП без коинфекции и 60 больных детей в возрасте 4-7 лет с АП в коинфекции. Оценили 21 клинических и 10 лабораторно инструментальных признаков характерных для атипичных пневмоний у детей. Рассчитали одновременно Хи квадрата, двустороннего критерия Фишера, нормированное значение коэффициента Пирсона и силу связи для матрицы два на два в онлайн калькуляторе (табл.3).

Таблица 3

**Оценка достоверности встречаемости клинико-лабораторных признаков
при атипичной пневмонии у детей в возрасте 3-7 лет**

Клинико-лабораторные признаки	χ^2	Р-уровень значимости	F-точный критерий Фишера	Р-уровень значимости	С-нормированное значение коэф. Пирсона	Сила связи
Лихорадка 38° и выше	43,248	<0,001	0,00000	<0,05	0,728	сильная
Кашель	0,977	0,323	0,33239	>0,05	0,127	слабая
Кашель с кровохарканьем	6,806	0,010	0,00998	<0,05	0,328	средняя
Насморк/заложенность носа	6,0	=0,015	0,01583	<0,05	0,309	средняя
Ринорея	0,556	=0,457	0,46398	>0,05	0,096	нет
Одышка	6,720	=0,010	0,01046	<0,05	0,326	средняя
Шумное дыхание	13,468	<0,001	0,00027	<0,05	0,449	Отн. сильная
Высыпания на теле	20,886	<0,001	0,00001	<0,05	0,545	Отн. сильная
Носовые кровотечения	12,102	<0,001	0,00049	<0,05	0,428	Отн. сильная
Беспокойство	3,8400	=0,051	0,08464	>0,05	0,249	средняя
Цианоз периоральный	18,039	<0,001	0,00002	<0,05	0,511	Отн. сильная
Отказ от еды	0,455	=0,501	0,51125	>0,05	0,087	нет
Влажные хрипы в легких	0,152	=0,697	0,71949	>0,05	0,050	нет
Перкуторный звук легких без	0,223	=0,638	0,64686	>0,05	0,061	нет

изменений						
Приглушение тонов сердца	1,745	0,187	0,20848	>0,05	0,169	слабая
Белые «кольца» на языке	2,828	=0,093	0,10056	>0,05	0,215	средняя
снижение веса	0,586	=0,444	0,45240	>0,05	0,099	нет
Ночная потливость	11,760	<0,001	0,00102	<0,05	0,423	Отн. сильная
Боль в ухо/ отомикоз	0,150	=0,699	0,70409	>0,05	0,05	нет
Боль в груди	13,811	<0,001	0,00019	<0,05	0,454	Отн сильная
Снижение сатурации SPO ₂	4,261	=0,039	0,6224	>0,05	0,262	средняя
Лейкоцитоз	1,861	=0,173	0,24208	>0,05	0,175	слабая
лимфоцитоз	7,350	=0,007	0,00738	<0,05	0,340	средняя
Легочный узел на рентгенограмме	37,136	<0,001	0,00000	<0,05	0,688	сильная
Симптом «ореола или серпа» на МСКТ легких	5,873	=0,017	0,02764	<0,05	0,303	средняя
Повышение IgE (g/l)	9,219	=0,003	0,00240	<0,05	0,378	средняя
Повышение про-кальцитонина	71,810	<0,001	0,00000	<0,05	0,865	Очень сильная
Повышение IL-8	4,261	=0,039	0,06224	>0,05	0,262	средняя
Повышение IL-13	2,844	=0,092	0,13929	>0,05	0,215	средняя
Повышение IL -17A	45,384	<0,001	0,00000	<0,05	0,741	сильная

Повышение ЛДГ	0,862	=0,354	0,36140	>0,05	0,119	слабая
---------------	-------	--------	---------	-------	-------	--------

Сравнительная оценка силы связи с коинфекцией изученных клинико-лабораторных показателей позволили выявить особенности клинических симптомов у детей дошкольного возраста (3-7 лет). Установлено, что для атипичной пневмонии у детей дошкольного возраста характерны клинические признаки с сильной связью:

- Лихорадка 38° и выше - χ^2 -43,248;
- шумное дыхание - χ^2 -13,468;
- высыпания на теле - χ^2 -20,886;
- носовые кровотечения- χ^2 -12,102;
- цианоз периоральный- χ^2 -18,039;
- ночная потливость – χ^2 -11,760;
- боль в груди - χ^2 -13,811.

Из всех изученных лабораторных показателей с очень сильной связью при АП у детей дошкольного возраста выступает повышение уровня прокальцитонина в крови, при этом χ^2 составляет -71,810. За прокальцитонином выступают с сильной связью IL-17A (χ^2 -45,384) и легочный узел на рентгенограмме легких у пациентов дошкольного возраста - χ^2 - 37,136, (табл.3).

Таким образом, результаты проведённого исследования показали, что у детей раннего возраста с атипичной пневмонией такие клинические проявления и лабораторные показатели, как ночная потливость, кожные высыпания на фоне лихорадки 38 °С и выше, повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови, а также наличие лёгочного узелка на рентгенограмме, обладают высокой степенью ассоциации с развитием коинфекции.

К симптомам, имеющим сходство с аллергическими проявлениями, относятся насморк и ринорея, шумное дыхание, периоральный цианоз,

приглушённость сердечных тонов, влажные хрипы в лёгких, боль в ухе или отомикоз. Повышение уровней IgE и IL-17A в сыворотке крови при этом демонстрирует относительно выраженную связь с коинфекцией при атипичной пневмонии у детей раннего возраста.

У детей дошкольного возраста были выявлены клинические признаки атипичной пневмонии, имеющие сильную связь с коинфекцией, к которым относятся лихорадка 38 °C и выше, шумное дыхание, кожные высыпания, носовые кровотечения, периоральный цианоз, ночная потливость и болевой синдром в грудной клетке. Среди всех анализируемых лабораторных и инструментальных показателей у данной возрастной группы наибольшую диагностическую значимость и очень сильную связь с коинфекцией при атипичной пневмонии имеют повышение уровня прокальцитонина в крови, увеличение концентрации IL-17A и выявление лёгочного узла на рентгенограмме лёгких.

Установлены особенности клинико- лабораторных показателей при АП у детей дошкольного возраста, которые заключаются в отсутствие таких симптомов как ринорея, отказ от пищи, влажные хрипы в легких, нормальный перкуторный звук, потеря веса и боль в ухо/отомикоз.

3.2. Цитокиновый профиль у детей с атипичными пневмониями

С целью разработки алгоритма дифференцировки атипичных пневмоний у детей проводили исследование по изучению цитокинов с учетом возраста детей.

Для удобства и точности расчета показателей крови, больных отобрали по возрасту. В группу здоровых детей включали детей с отрицательными результатами анализа крови на возбудители атипичных пневмоний.

Распределили больных детей по группам (всего 124 детей):

- 1-группа больных детей с АП в возрасте 1-3 года (32 больных детей);
- 2-группа больных детей с АП в возрасте 3-7 лет (32 больных детей);

- контрольную группу составили 60 здоровых детей, из них 30 были в возрасте 1-3 года и 30 детей 4-7 летнего возраста.

Результаты исследования показали повышение синтеза ИЛ-8:

- у детей раннего возраста с АП в 2,3 раза;

- у детей с АП в возрасте 4-6 лет в 3,0 раза ($P < 0,05$), по отношению показателей здоровых детей.

В настоящее время доказано, ИЛ-8 является индикатором вирусно-бактериальных инфекций.

Установленное повышение уровня ИЛ-8 при АП у детей свидетельствует о сочетании вирусно-бактериальных инфекций у детей не зависимо от возраста. (рис.7).

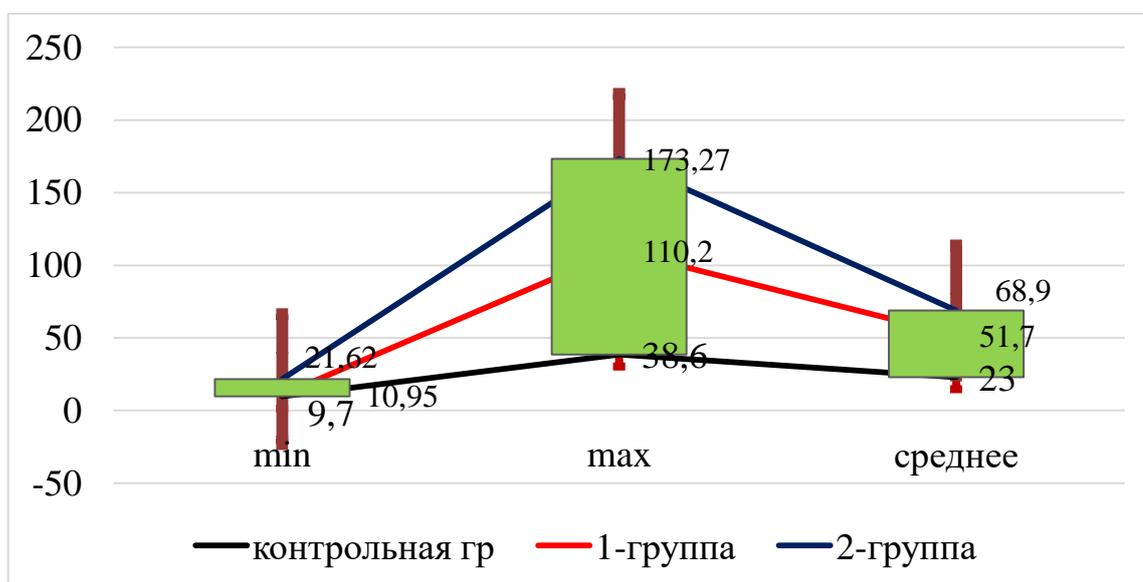


Рис. 7. Интерлейкин-8 при атипичной пневмонии у детей

Отмечается также повышение уровня ИЛ-13 в крови у пациентов 1-группы в 1,29 раза; -2-группы в 1,1 раза ($P < 0,05$), по отношению показателей здоровых детей (рис.8., табл.4).

Таблица 4.

Показатели цитокинового статуса при атипичных пневмониях у детей ($M \pm m$)

Показатели	контрольная группа (n=30)		1-группа (n=32)		2-группа (n=32)	
	среднее	min-	среднее	min-	среднее	min-

		max		max		max
IL-8, пг/мл	23,0±1,53	9,7- 38,6	51,7± 6,54*	10,95- 110,2	68,9± 8,02*	21,62- 173,27
IL-13, пг/мл	22,7±0,81	11,47- 32,1	29,3±1,11*	21,8- 45,0	25,4± 0,52*	20,81- 32,1
IL-17A, пк/мл	25,8± 1,5	12,0- 36,0	78,1±2,8***	59,21- 113,53	104,0±10,7*	48,36- 343,53

Примечание: * Значения достоверны по отношению к здоровой группе (*P<0,05, ***P<0,001)

В настоящее время доказано, что IL-13 участвует в аллергическом воспалении, повышении гиперчувствительности бронхов, уровня эозинофилов и продукции IgE В-клетками. Результаты показали достоверное повышение уровня IL-13 у пациентов обеих групп.

В настоящее время доказано, что IL-13 участвует в аллергическом воспалении, повышении гиперчувствительности бронхов, уровня эозинофилов и продукции IgE В-клетками.

Повышение IL-13 в сыворотке крови при АП у детей свидетельствует о наличии атопии, точнее состояния коморбидности при АП.

Следовательно, повышенное содержание IL-13 при АП у детей подтверждает персистенцию воспаления и дает возможность прогноза формирования с одной стороны фиброза легких и деструкции бронхов при АП, с другой стороны развития гиперреактивности бронхов с переходом в БА или ХОБЛ.

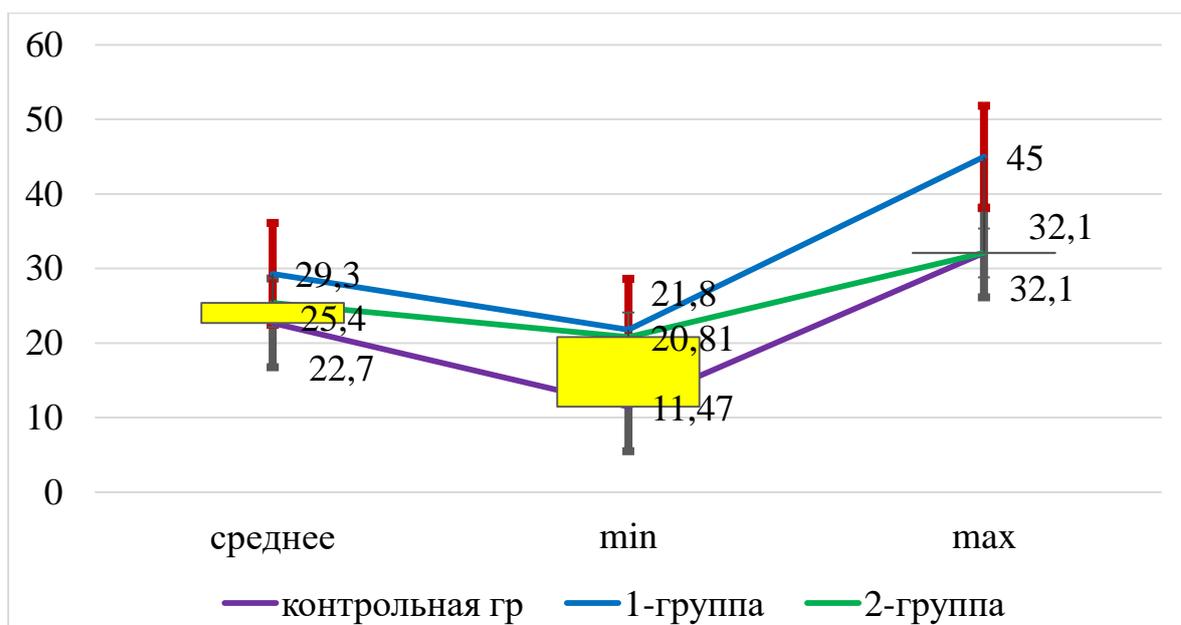


Рис. 8. Интерлейкин-13 при атипичной пневмонии

В ходе исследования установлено также повышение уровня ИЛ-17А у пациентов 1-группы в 3,0 раза, $P < 0,001$; -у пациентов 2-группы в 4,0 раза, $P < 0,05$, рис.9.

Известно, что синтез ИЛ-17Е активируется в ответ на воздействие аллергенов, а его постоянная экспрессия клетками эпителия дыхательных путей рассматривается как один из механизмов реализации симптомов бронхиальной астмы. Эозинофилы и базофилы, являясь источниками ИЛ-17Е, способствуют активации Th2-иммунного ответа и усиливают функциональную активность аллерген-специфических Т-лимфоцитов. [60. С-451-462]

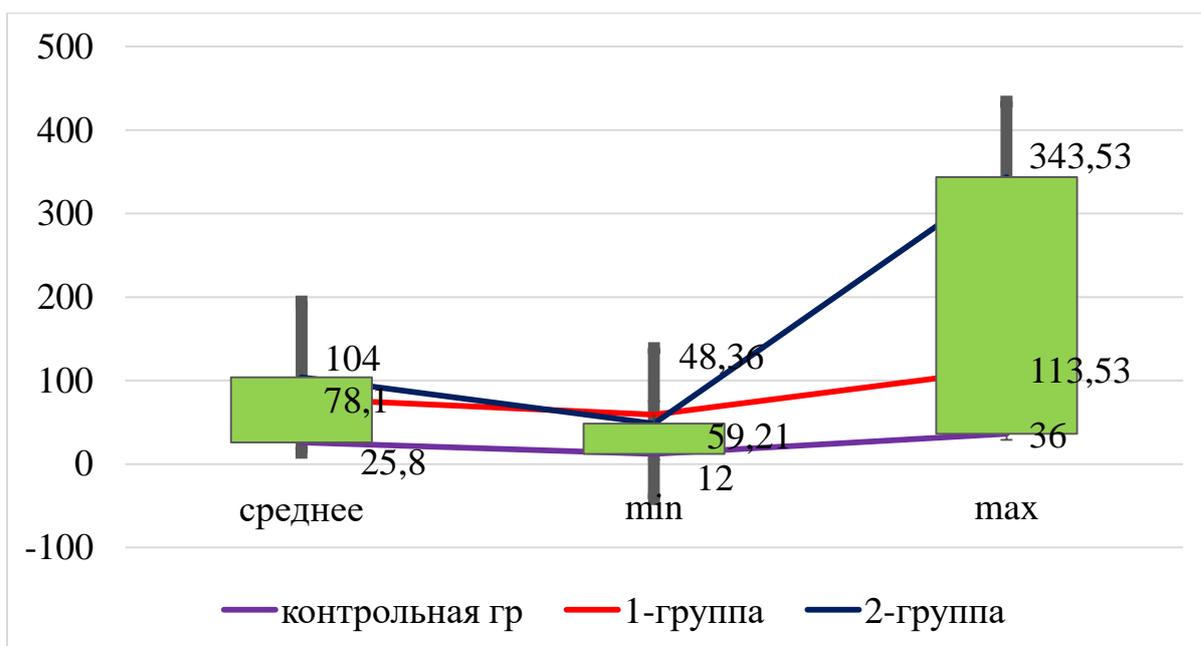


Рис- 9. Интерлейкин-17А при атипичной пневмонии

В настоящее время известно, что ИЛ-17А является цитокином костной резорбции. В последние годы семейство интерлейкина-17 (ИЛ -17) привлекло интерес исследователей. ИЛ-17А является наиболее широко изученным цитокином в семействе ИЛ-17, участвующим в различных острых и хронических воспалительных заболеваниях. Растущее количество доказательств указывает на роль ИЛ-17А в патогенезе атипичной пневмонии. Однако провоспалительный и проангиогенный эффект ИЛ-17А при АП до сих пор не рассматривался. Получение понимания провоспалительной роли ИЛ -17А и того, как ИЛ -17А контролирует/влияет на пути ангиогенеза в легких, углубит наше понимание того, как ИЛ -17А способствует патогенезу АП [28. С-17-20. 61.с 2017;3:e000284].

Интерлейкин-17 относится к числу провоспалительных цитокинов и принимает участие на различных этапах иммунного ответа. Он индуцирует синтез хемокинов и тем самым способствует направленной миграции нейтрофилов в очаг воспаления. Одним из ключевых биологических эффектов ИЛ-17, имеющих важное значение в патогенезе заболеваний костно-суставной системы, является его способность стимулировать выработку широкого спектра цитокинов и хемокинов с плейотропным воздействием на различные

клеточные популяции, включая IL-8, IL-6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), IL-1, а также простагландин E₂ (ПГЕ-2). [61] .

Интерлейкин (IL)-17A, цитокин, экспрессируемый на ранней стадии воспалительного процесса, глубоко влияет на судьбу альвеол легких, тем самым способствуя гомеостазу респираторной системы. Хотя IL -17A может влиять на мезенхимальные стволовые клетки (МСК), чтобы они стали ранними ангиогениторными клетками, он также может подавлять формирование капилляров. Однако причины этих двойных ролей еще не полностью изучены [28. С-15–20, 59.с s12887-021].

Более высокое повышение IL-17A в крови отмечается при АП у детей раннего возраста, что позволяет диагностике остеопении на фоне рахита у детей раннего возраста. А высокое содержание его у детей дошкольного возраста, объясняется развитием кариеса зубов, остаточных явлений рахита и других сопутствующих воспалительных патологических состояний, связанных с нарушением синтеза коллагена и обмена кальция в организме. [37. С-124].

Таким образом, в результате изучения провоспалительных цитокинов при АП у детей, установлено повышение уровня IL-8, что свидетельствует о сочетании вирусно-бактериальных инфекций при этом у детей не зависимо от возраста. Также выявили, у детей раннего возраста IL-8 повышается в 2,3 раза, IL-13 в 1,29 раза, IL-17A в 3,0 раза ($P < 0,001$). Отмечается более высокий подъем у детей дошкольного возраста. При АП у детей дошкольного возраста IL-8 повышается в 2,9 раза, IL-13 в крови в 1,1 раза, IL-17A в 4,0 раза. Активный синтез провоспалительных цитокинов с повышением содержания IL-8 в сыворотке крови пациентов с АП свидетельствует о состоянии коинфекции, повышение IL-13 при АП показывает состояние сенсibilизации к аллергенам и развитие БА, а повышение IL-17A отмечается при коморбидном течении АП у детей с такими заболеваниями как, кариес зубов, мочекаменная болезнь, рахит, гельминтоз и др. Все полученные результаты показывают важность учета сопутствующих заболеваний и коинфекции при АП у детей.

Следовательно, изучением провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-13, IL-17A) при АП у детей получилась возможность диагностики как основного заболевания, так и сопутствующих заболеваний, а также дифференциальной диагностики АП с коинфекцией и с коморбидностью. [37. С-125].

Таким образом, результаты свидетельствуют о коморбидном течении АП у детей не зависимо от возраста.

Г Л А В А IV. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГОЗОВ И АТИПИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ С УЧЕТОМ КОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

4.1. Таблица дифференциальной диагностики атипичной пневмонии у детей

В ходе исследования резюмируя результаты получилась возможность разработки конкретных клинико-лабораторных индикаторов для точной постановки диагноза и дифференциальной диагностики респираторных симптомов и состояний. Тщательный анализ, расчеты достоверности и надежности клинических, лабораторных, биохимических и иммунологических показателей при АП у детей помогут разработке индикаторов для точной постановки диагноза ВОП, педиатрами и аллергологами.

В наших исследованиях полученные показатели и расчеты достоверности и надежности изученных параметров для дифференциальной диагностики АП у детей, в зависимости от возраста показали особенности клинического проявления и лабораторных сдвигов. Все это в результате позволили составлению таблицу клинико-лабораторных показателей с учетом возраста (табл.5).

Разработанная таблица удобна для внедрения в практику педиатров и ВОП семейных поликлиник. Степень интенсивности клинических и лабораторных показателей оценивается количеством «+» значков.

Таблица 5.

Клинико-лабораторные показатели атипичной пневмонии у детей

Клинические симптомы и показатели крови	Атипичная пневмония у детей в возрасте	
	1-3 года	>3 года
Лихорадка 38° и выше	+++	+++
Непродуктивный кашель	+	+

Кашель с кровохарканьем	+	++
Насморк/заложенность носа	+++	++
ринорея	+++	-
одышка	++	++
Шумное дыхание	+++	+++
Высыпание на теле	+++	+++
Носовые кровотечения	++	+++
Беспокойство	++	++
Цианоз периоральный	+++	+++
Отказ от еды	++	-
Влажные хрипы в легких	+++	-
Перкуторный звук легких без изменений	+++	-
Приглушение тонов сердца	+++	+
Белые «кольца» на языке	++	++
Потеря веса	++	-
Ночная потливость	+++	+++
Боль в ухе/отомикоз	+++	-
Боль в груди	++	+++
Снижение сатурации SPO ₂	+	++
лейкоцитоз	++	+
лимфоцитоз	+++	++
Легочный узел на рентгенограмме	+++	+++
Симптом «ореола или серпа» на МСКТ легких	+++	++
Повышение IgE (g/l)	+++	++
Повышение прокальцитонина	+++	++++
Повышение IL-8	++	++

Повышение ИЛ-13	-	++
Повышение ИЛ -17А	+++	+++
Повышение ЛДГ	+	+

Интерпретация связи клинико-лабораторных показателей с интенсивностью проявления: + слабая; ++ средняя; +++ сильная; ++++ очень сильная; - нет

Разработанная таблица показывает, что для детей раннего возраста при АП не характерно повышение ИЛ-13. В отличие от детей раннего возраста, для детей дошкольного возраста при АП характерны отсутствие ринореи, снижение аппетита, потеря веса, влажные хрипы в легких, нормальный перкуторный звук легких и боль в ухо или отомикоз.

Учет клинико-лабораторных показателей разработанной таблицы позволяет постановки точного диагноза и своевременной дифференциальной диагностики АП у детей.

Внедрение разработанную таблицу в практическую деятельность врачей общей практики СВП и семейных поликлиник, а также педиатров и аллергологов многопрофильных медицинских центров и центральных районных поликлиник способствует усовершенствованию методов диагностики и дифференциальной диагностики АП у детей, а также снижению частоты заболеваемости, госпитализации, осложнений.

Для дифференциальной диагностики клинических одинаковых симптомов респираторной аллергии и респираторных заболеваний, вызванных атипичными возбудителями необходимо изучение цитокинов, прокальцитонина (ПКТ) и IgE.

Проводили сравнительный анализ полученных результатов для дифференциации РА и пневмонии вызванные атипичными возбудителями при коинфекции *Streptococcus gemolyticus* + *Staphylococcus aureus* у детей.

Результаты анализа изученных параметров крови у пациентов с АП и РА в сравнительном аспекте позволили выявлению характерных сдвигов изученных параметров у детей.

Сравнительный анализ уровня общего IgE сыворотке крови в зависимости от нозологии и возраста детей показал статистически значимые различия в виде подъема в 1,75 раза у детей (2-группы) с АП, табл.6.

Таблица 6.

Показатели крови у детей с респираторными заболеваниями, (M ±m)

Показатели	1-группа n=60	2-группа n=60	1а-группа n=60	2а-группа n=60
IgE, МЕ/мл	30,67± 0,1	53,67±0,12***	55,7±0,3***	58,9±0,12***

Примечание: * Значения достоверны по отношению к 1-группе (*P<0,05 -**0,01-***0,001)

При этом у детей с РА независимо от возраста IgE был высоким против 1-группы в 1,8 - 1,9 раза, что подтверждает данные Мачарадзе Д.Ш. (2017) и важность учета сочетанного течения РА с заболеваниями, связанные с вирусами, гельминтами, поллютантами и др.

В исследовании проведенная оценка по критерию Фишера показала надежность и важность определения IgE для дифференциации РА и АП при коинфекции- $R^2 = 0,9667$, (рис.10).

Таким образом, изучение IgE для дифференциации респираторных состояний является важным и надежным.

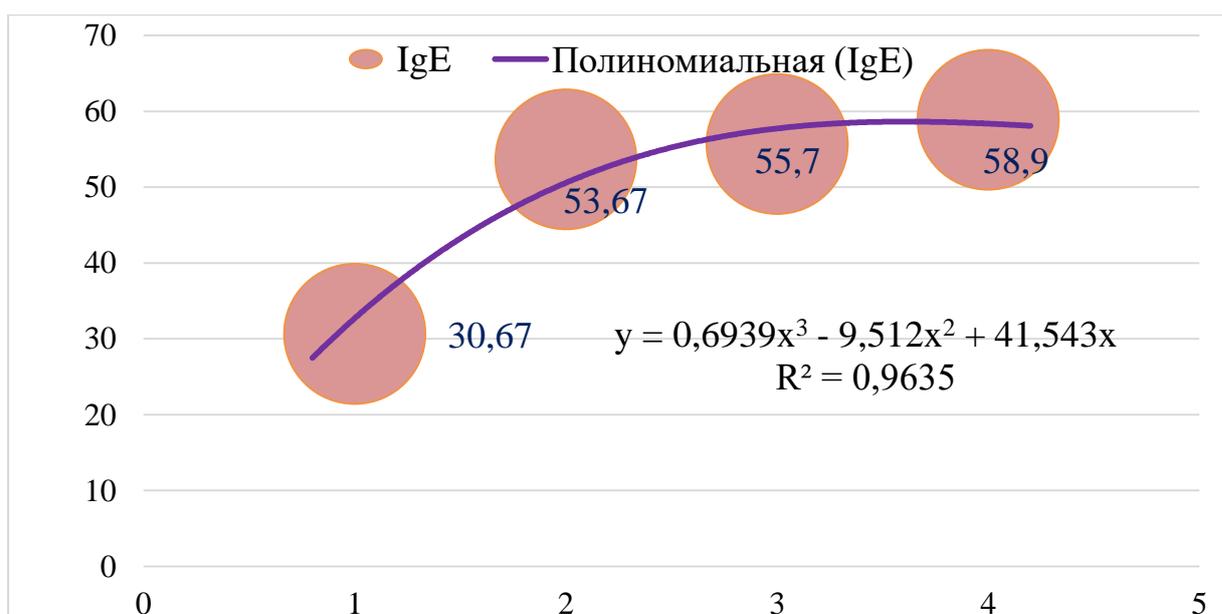


Рис. 10. Достоверность определения IgE в крови при дифференциации респираторных заболеваний у детей

Для определения показаний к назначению антибиотиков и эффективности антимикробной терапии при АП провод Таким образом, изучение IgE для дифференциации респираторных состояний является важным и надежным.и анализ по определению ПКТ в крови.

Результаты сравнивали во всех четырех группах пациентов. Оказалось, что ПКТ у детей 2-й, 1а и 2а- группы имеет тенденцию к повышению, то есть у детей с АП при коинфекции высокая склонность к бактериальному инфицированию: до $0,29 \pm 0,4$ пг/мл, $0,41 \pm 0,6$ пг/мл и $0,37 \pm 0,30$ пг/мл, соответственно, по отношению к показателям 1-группы- $0,04 \pm 0,02$ пг/мл, табл.7.

Таблица 7.

Показатели крови у детей с респираторными заболеваниями, (M ± m)

Показатель	1-группа, n=60	2-группа, n=60	1а-группа, n=60	2а-группа, n=60
ПКТ пг/мл	$0,04 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,4$	$0,41 \pm 0,6$	$0,37 \pm 0,30$

Примечание: * Значения достоверны по отношению к 1-группе (*P<0,05 - **0,01-***0,001)

Хотя полученные результаты значений ПКТ у больных в сравнительном аспекте, не имеют достоверную значимость, точная оценка критерия Фишера при этом позволила определить надежность и важность учета уровня ПКТ для проведения дифференциальной диагностики при постановке диагноза детям с атипичными респираторными симптомами.

Для глубокого анализа и дифференциации схожих респираторных симптомов на межклеточном уровне нами было проведено изучение состояния синтеза цитокинов с учетом возраста и респираторной нозологии у детей.

Среди всех выше приведенных клинико-лабораторных показателей при диагностике и дифференциальной диагностике АП у детей в возрасте 3 -7 лет, более информативным являются определение ПКТ и IL-17A в крови.

Как важный член семейства интерлейкина-17 (IL-17), провоспалительный цитокин IL-17 (также известный как IL-17A) вырабатывается клетками Т-хелперов 17, а сигнализация IL-17 опосредуется

семейством рецепторов IL-17. Недавние исследования показали, что IL-17 и связанная с IL-17 сигнализация жизненно важны для защиты хозяина от легочных бактериальных патогенов, таких как *K. pneumoniae*. Кроме того, IL-17 использовался в качестве нового молекулярного адъюванта для повышения иммуногенности специфических антигенов и улучшения защитной эффективности различных вакцин [62].

Повышение уровня IL-17 предполагает потенциальную роль этого цитокина в защите хозяина от *M. pneumoniae* и в воспалительной реакции в легких. Кроме того, повышенные уровни IL-17 были связаны с тяжестью заболевания и клиническими исходами, что указывает на возможную прогностическую ценность измерения IL-17 при МРР у детей. Подобно другим биомаркерам, таким как IL-6 и С-реактивный белок (СРБ), циркулирующий в плазме IL-17 можно легко обнаружить с помощью иммуноферментного анализа, который является стандартным методом обнаружения. У здоровых людей и пациентов без инфекции или фоновых аутоиммунных заболеваний уровни IL-17, как правило, низкие по сравнению с МПП [156. С67-78].

Таким образом, изучение прокальцитонина и IL-17А при атипичной пневмонии у детей позволяет ранней диагностике, дифференциальной диагностике респираторных состояний у детей. Среди всех выше приведенных клинико-лабораторных показателей при диагностике и дифференциальной диагностике АП у детей в возрасте 3 -7 лет, более информативным являются определение ПКТ и IL-17А в крови. А для детей раннего возраста при этом более информативным лабораторным иммунологическим индикатором является IL-13, повышение его уровня исключает атипичную пневмонию у детей раннего возраста. При этом важен учет клинических симптомов и надежности определения цитокинов IL-17А и ПКТ для дифференциальной диагностики респираторных заболеваний с учетом возраста детей.

Для детей раннего возраста при этом более информативным лабораторным иммунологическим индикатором является IL-13, повышение

его уровня исключает атипичную пневмонию у детей раннего возраста в пользу РА. (табл. 7).

С учетом клинико-лабораторных показателей у пациентов с АП разработали алгоритм действия ВОП на первичном звене здравоохранения.

Разработанная циклическая матрица служит для отображения связи с постановкой диагноза в ходе обследования больных. Каждая из четырех первых строк с показателем ПКТ и IL-17A соответствует отдельному сектору, а предварительный диагноз отображается в прямоугольных фигурах сбоку от секторов. Неиспользуемый текст не отображается, но остается доступным при смене макета. (рис.10).

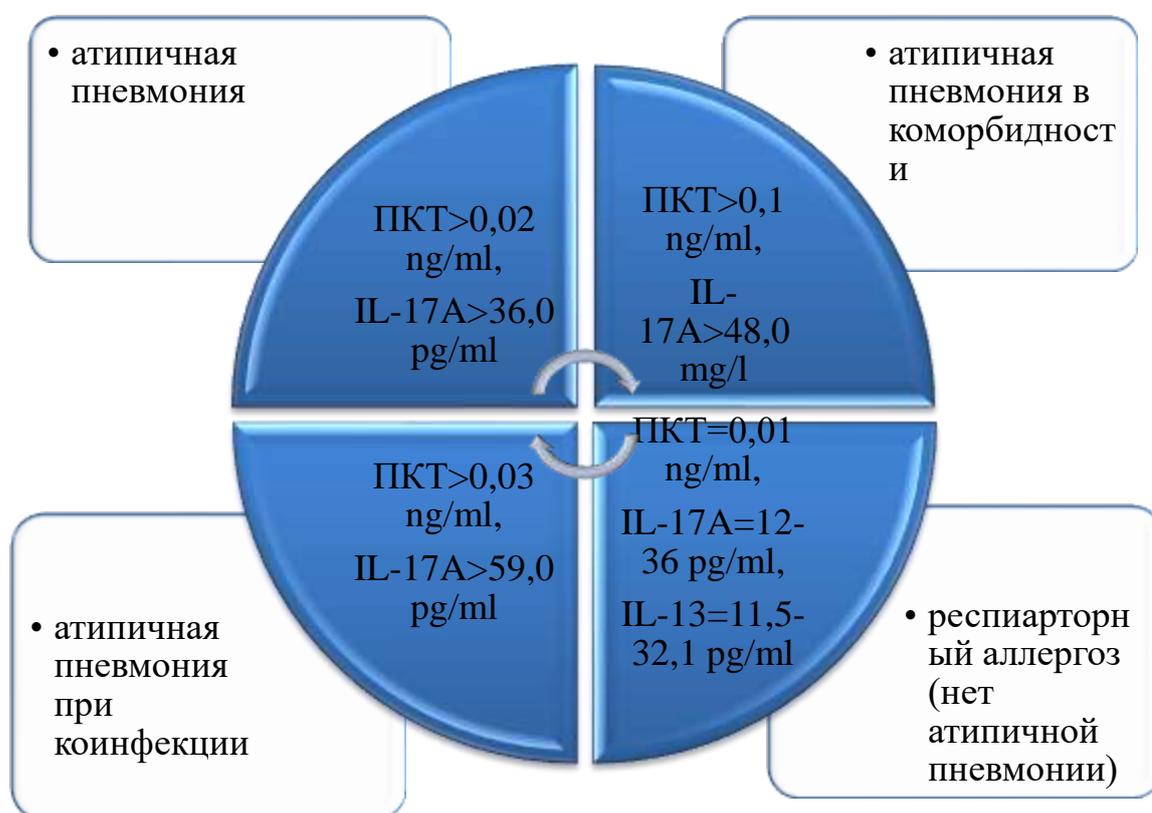


Рис. 11. Матрица дифференциальной диагностики атипичной пневмонии у детей

Таким образом, изучение прокальцитонина и IL-17A при атипичной пневмонии у детей позволяет ранней диагностике, дифференциальной диагностике респираторных состояний у детей. Среди всех выше приведенных клинико-лабораторных показателей при диагностике и дифференциальной

диагностике АП у детей в возрасте 3 -7 лет, более информативным являются определение ПКТ и IL-17A в крови. А для детей раннего возраста при этом более информативным лабораторным иммунологическим индикатором является IL-13, повышение его уровня исключает атипичную пневмонию у детей раннего возраста. При этом важен учет клинических симптомов и надежности определения цитокинов IL-17A и ПКТ для дифференциальной диагностики респираторных заболеваний с учетом возраста детей. (рис.11).

Установлено, что для диагностики АП у детей по матрице, достаточно определения ПКТ и IL-17A. По матрице, пороговыми значениями в пользу АП являются для ПКТ $>0,02$ ng/ml, для IL-17A $>36,0$ pg/ml.

Повышение уровня ПКТ $>0,1$ ng/ml, IL-17A $>48,0$ mg/l по матрице, свидетельствуют о состоянии коморбидности при АП у детей.

Случай коинфекции при АП у детей по матрице диагностируется при значениях ПКТ $>0,03$ ng/ml, IL-17A $>59,0$ pg/ml.

В случае результатов анализа ПКТ=0,01 ng/ml, IL-17A=12-36 pg/ml, IL-13=11,5-32,1 pg/ml матрица определяет отсутствие АП у детей, что является основанием направлению пациента аллергологу для аллергодиагностики.

А также повышение ПКТ более 0,02 ng/ml, IL-17A на уровне от12- до36 pg/ml, IL-13-от11,5- до32,1 pg/ml свидетельствует о коинфекции при РА у детей.

Таким образом, разработанная матрица диагностики АП у детей дает возможность дифференциальной диагностики РА и АП у детей. Матрица удобна для внедрения в практику ВОП, педиатров и аллергологов, пульмологов, как настольный инструмент служит точной и правильной постановке диагноза и учета состояния коинфекции и коморбидности при АП у детей.(рис.11).

4.2. Разработка достоверных индикаторов алгоритма дифференциальной диагностики респираторных аллергозов и атипичных пневмоний с учетом коинфекции

Для практикующих врачей особую значимость имеют прикладные рекомендации, направленные на раннюю диагностику и определение оптимальной тактики ведения пациентов с респираторной патологией.

С целью разработки алгоритма дифференциальной диагностики респираторных аллергозов и атипичных пневмоний с учётом коинфекции у детей были отобраны две группы пациентов: 50 детей с респираторными аллергозами без коинфекции и 50 детей с респираторными аллергозами в сочетании с коинфекцией. В ходе исследования проанализированы 14 клинических и 9 лабораторно-инструментальных признаков, характерных для респираторных аллергозов в детском возрасте. Для оценки статистической значимости и степени взаимосвязи показателей одновременно рассчитывали значения χ^2 -критерия, двустороннего критерия Фишера, нормированного коэффициента корреляции Пирсона и силу связи для матрицы «два на два» с использованием онлайн-калькулятора.(табл.8).

Таблица 8.

Оценка достоверности встречаемости клиничко-лабораторных признаков при респираторных аллергозах у детей с коинфекцией

Клиничко-лабораторные признаки	χ^2	Р-уровень значимости	F-точный критерий Фишера	Р-уровень значимости	С-нормированное значение коэф. Пирсона	Сила связи
Лихорадка 38° и выше	45,019	<0,001	0,00000	<0,05	0,778	Сильная
Непродуктивный кашель	1,268	0,261	0,36782	>0,05	0,158	Слабая
Насморк/заложенность носа	4,882	0,028	0,03034	<0,05	0,305	Средняя

ринорея	16,23	<0,001	0,00011	<0,05	0,529	Отн сильная
Одышка	5,319	0,022	0,03530	<0,05	0,318	Средняя
Шумное дыхание	9,301	0,003	0,00259	<0,05	0,413	Отн сильная
Высыпание на теле	9,033	0,003	0,00300	<0,05	0,407	Отн. сильная
Цианоз периоральный	0,162	0,688	0,69317	>0,05	0,57	Нет
Сухие свистящие хрипы в легких	41,227	<0,001	0,00000	<0,05	0,764	Сильная
Перкуторный звук легких коробочный	21,374	<0,001	0,00000	<0,05	0,593	Отн сильная
Приглушение тонов сердца	2,250	0,134	0,14458	>0,05	0,210	Средняя
Белые «кольца» на языке	9,007	=0,003	0,00491	<0,05	0,407	Отн сильная
Ночная потливость	48,167	<0,001	0,00000	<0,05	0,806	Очень сильная
экзоотит/отомикоз	4,596	0,033	0,03524	<0,05	0,296	Средняя
Снижение сатурации SPO ₂	8,507	0,004	0,00398	<0,05	0,396	Средняя
лейкоцитоз	8,575	=0,004	0,00367	<0,05	0,397	Средняя
лимфоцитоз	23,040	<0,001	0,00000	<0,05	0,612	Сильная
синуситы на рентгенограмме	28,268	<0,001	0,00000	<0,05	0,664	Сильная
Повышение IgE (g/l)	0,211	0,647	0,68109	>0,05	0,065	Нет
Повышение прокальцитонина	21,007	<0,001	0,00000	<0,05	0,589	Отн сильная

Повышение IL-8	7,853	0,006	0,00571	<0,05	0,382	Средняя
Повышение IL-13	1,131	0,288	0,39516 (>0,05)	<0,05	0,150	Слабая
Повышение IL -17A	5,769	=0,017	0,01806 (<0,05)	>0,05	0,330	Средняя

Проведённые расчёты выявили единственный клинический признак с **очень высокой силой связи** с респираторными аллергиями (РА) у детей при наличии коинфекции — **ночную потливость** ($\chi^2 = 48,167$). Таким образом, симптом ночной потливости может рассматриваться как один из ведущих признаков РА у детей при коинфекционном процессе.

Статистическая обработка полученных данных позволила получить достоверные результаты, свидетельствующие о наличии выраженной связи между клиническими и параклиническими проявлениями респираторных аллергозов при коинфекции и коморбидных состояниях. Были установлены клинические признаки РА у детей, имеющие **сильную ассоциацию с коинфекцией**:

- лихорадка 38 °С и выше ($\chi^2 = 45,019$);
- сухие свистящие хрипы в лёгких ($\chi^2 = 41,227$);
- лимфоцитоз ($\chi^2 = 23,040$);
- признаки синусита на рентгенограмме ($\chi^2 = 28,268$).

Также выявлены клинические признаки, демонстрирующие **относительно сильную связь** с коинфекцией:

- ринорея ($\chi^2 = 16,234$);
- шумное дыхание ($\chi^2 = 9,301$);
- кожные высыпания ($\chi^2 = 9,033$);

- коробочный перкуторный звук над лёгкими ($\chi^2 = 21,374$);
- «белые кольцевидные пятна» на языке ($\chi^2 = 9,007$);
- повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови ($\chi^2 = 21,007$) (табл. 8).

Установлено, что непродуктивный кашель и периоральный цианоз не являются значимыми диагностическими признаками респираторных аллергозов у детей. Кроме того, уровни IgE и IL-13 в сыворотке крови не могут рассматриваться как надёжные лабораторные маркёры коинфекции при РА, поскольку их повышение характерно преимущественно для атопических состояний без инфекционного компонента.

Полученные результаты имеют существенное практическое значение для системы здравоохранения, способствуют расширению клинического мышления практикующих врачей и позволяют оптимизировать государственные затраты на диагностику и лечение детей с респираторными аллергозами, особенно при их сочетании с инфекциями.

Таким образом, на основании достоверных расчётов иммунобиохимических показателей крови была подтверждена возможность разработки алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики респираторных заболеваний у детей с учётом атопии и коинфекции. (рис.12).

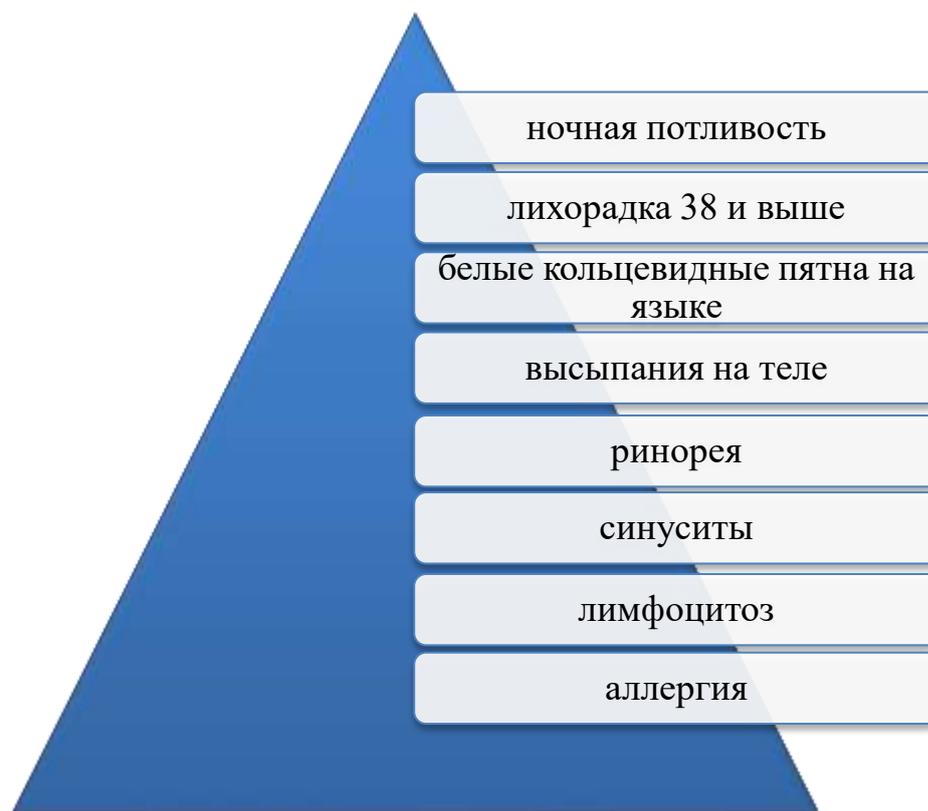


Рис. 12. Клинико-лабораторные показатели респираторных аллергозов с коинфекцией

Разработанный диагностический алгоритм респираторных аллергозов у детей обеспечивает поэтапное проведение лабораторных исследований с чётким определением конкретных диагностических индикаторов.

По результатам проведённых исследований наиболее информативными маркерами респираторных аллергозов в детском возрасте являются прокальцитонин (ПКТ), иммуноглобулин Е (IgE) и интерлейкин-13 (IL-13).

На первом этапе диагностики рекомендуется определение уровней IgE и IL-13 в сыворотке крови. При получении положительных результатов целесообразно проведение аллергопанельных исследований для выявления спектра сенсibilизации и оценки степени реактивности организма к причинно значимым аллергенам. (рис.13.)

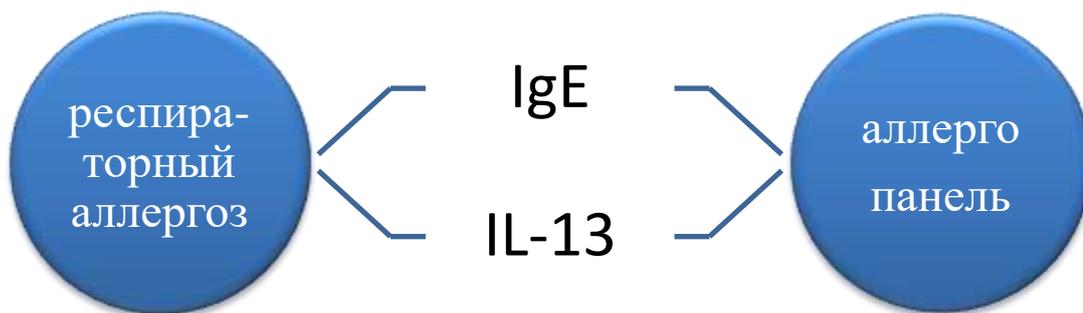


Рис.13. Достоверные индикаторы респираторных аллергозов у детей

При обследовании пациентов повышение уровня прокальцитонина (ПКТ) расценивается как признак наличия сопутствующего инфекционного процесса на фоне атопии. В связи с этим алгоритм диагностики респираторных аллергозов предусматривает обязательное определение в сыворотке крови уровней IgE, ПКТ и IL-13 как ключевых лабораторных индикаторов.(рис.14).

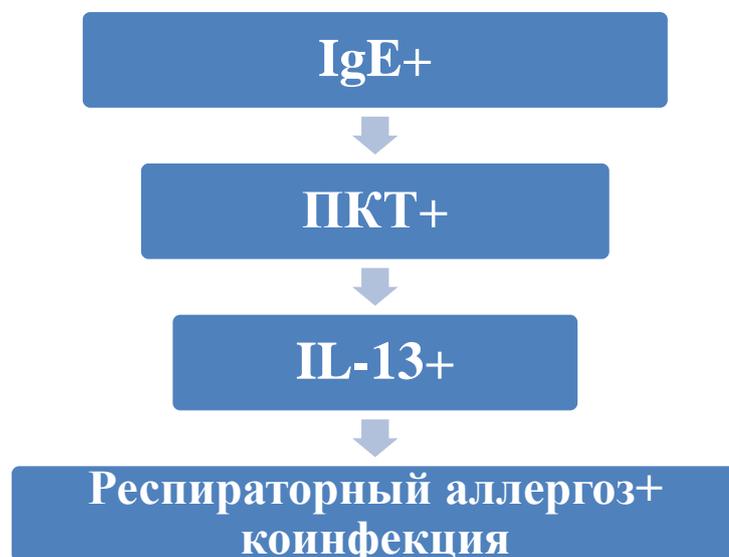


Рис. 14. Алгоритм диагностики респираторных аллергозов с коинфекцией

Согласно разработанному алгоритму, существует возможность диагностики как изолированной аллергии, так и её сочетания с коинфекцией. Положительные результаты лабораторных исследований в пользу коинфекции при аллергическом процессе подтверждают её наличие, тогда как

отрицательный уровень прокальцитонина (ПКТ) позволяет исключить коинфекцию.

Таким образом, точная верификация диагноза респираторных аллергозов, протекающих на фоне коинфекции, обеспечивает обоснованный выбор тактики ведения и лечения детей данной группы. На основании одновременного применения χ^2 -критерия, двустороннего критерия Фишера, нормированного коэффициента корреляции Пирсона и оценки силы связи для матрицы «два на два» были выявлены особенности клинического течения респираторных аллергозов у детей при коинфекции и коморбидных состояниях.

Установлено, что симптом **«ночная потливость»** относится к числу ведущих клинических признаков респираторных аллергозов у детей при коинфекции. В то же время непродуктивный кашель и периоральный цианоз не имеют существенной диагностической значимости при данной патологии. Также показано, что повышение уровней IgE и IL-13 в сыворотке крови характерно преимущественно для атопии без инфекционного компонента.

В ходе исследования подтверждено, что наиболее информативными лабораторными индикаторами респираторных аллергозов, протекающих с коинфекцией у детей, являются ПКТ, IgE и IL-13 в сыворотке крови.

Следовательно, на основании полученных данных были определены ведущие клиничко-лабораторные показатели респираторных аллергозов с коинфекцией, разработаны достоверные диагностические индикаторы и сформирован алгоритм диагностики данной патологии у детей. Выделение наиболее информативных маркёров имеет важное практическое значение, особенно для их внедрения на уровне первичного звена здравоохранения.

ГЛАВА V. СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Атипичные пневмонии и респираторные аллергозы у детей являются актуальной проблемой для многих государств и ее медико-социальная значимость в настоящее время возрастает. Ранняя диагностика и профилактика осложнений АП и РА позволяет снизить заболеваемость и инвалидность.

Симптоматическое проявление респираторных заболеваний влияют на качество жизни пациентов, а вместе с тем значительно повышают затраты на здравоохранение из-за назначения ненужных, иногда дорогостоящих исследований. Это связано с тем, что врачи-терапевты не имеют достаточно знаний о причинах и механизмах расстройств, которые возникают у пациентов с РА и АП.

Разработанные методические рекомендации по дифференциальной диагностике АП в зависимости от аллергической сенсibilизации у детей, способствуют улучшению качества превентивной аллергологической и педиатрической службы с последующим снижением заболеваемости и инвалидности, а также усовершенствует преемственность ведения пациентов педиатрами, пульмологами и аллергологами на этапе первичного звена здравоохранения.

5.2. Экономическая эффективность

В последнее время, особое внимание в области оказания медицинских услуг направлено на использование анализа стохастической границы (АСГ), которая объясняется ростом интереса к измерению эффективности в области здоровья и здравоохранения в целом, а также совершенствованием методов моделирования и ростом производительности вычислительной техники.

Общепринятый подход к распределению ресурсов основан на предположении, что лица, принимающие управленческие решения, стремятся к максимальному повышению эффективности в условиях ограниченного бюджета системы здравоохранения. Именно это положение послужило

основой для разработки широкого спектра методов, объединяемых под понятием анализа экономической эффективности (АЭЭ), которые используются для обоснования приоритетов в здравоохранении. Данные подходы широко применяются, в частности, в деятельности Национального института здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE) и ряде других организаций.

Анализ экономической эффективности является одной из форм экономической оценки и на сегодняшний день выступает ключевым инструментом формирования политики во многих системах здравоохранения (Tam & Smith, 2008). Он предназначен для оказания помощи регулирующим органам и управленцам, располагающим ограниченными ресурсами, в сравнении программ, приводящих к различным результатам. При заданном уровне ресурсов здравоохранения основная задача заключается в выборе такого сочетания возможных программ, которое обеспечивает наибольшее суммарное улучшение показателей здоровья населения.

Абсолютную экономическую эффективность определяют с помощью соотношений результата или эффекта к величине вложенных затрат или ресурсов, которые могут быть определены в отдельности или в совокупности.

В других секторах экономики анализ потребительских предпочтений позволяет получать важную информацию о рыночных ценах и механизмах их формирования. В сфере здравоохранения, напротив, постоянно выявляются проблемы рыночного регулирования, свидетельствующие о неэффективности традиционных рыночных механизмов. Отсутствие адекватных программных и регулирующих мер нередко приводит к снижению качества и объёма медицинской помощи при сохранении высокого уровня стоимости услуг.

Техническая эффективность (ТЭ) характеризует степень минимизации использования ресурсов, необходимых для достижения заданных промежуточных результатов, вне зависимости от социальной значимости этих результатов.

Эффективность распределения ресурсов (ЭРР) отражает соответствие ценности ожидаемых результатов их максимальной общественной значимости, а также позволяет оценить, являются ли затраты на используемые ресурсы экономически обоснованными и минимально допустимыми.

Анализ среды функционирования (АСФ) и анализ стохастической границы (АСГ) являются двумя основными методами измерения величин.

Среди наиболее широко применяемых методов оценки эффективности в сфере здравоохранения анализ стохастической границы (АСР) занимает лидирующую позицию и использовался в медицинской области более 400 раз.

Метод анализа стохастической границы опирается на инструменты линейного программирования для оценки соотношения используемых ресурсов и получаемых промежуточных результатов деятельности медицинских организаций. Такая оценка позволяет определить, насколько эффективно конкретное учреждение использует свои ресурсы по сравнению с другими учреждениями, входящими в анализируемую выборку.

В наиболее простом варианте, когда рассматриваются один вид ресурса и один результат деятельности, показатель технической эффективности (ТЭ) может быть представлен следующим образом:

ТЭ = ресурсы / результаты.

Чем выше значение данного показателя, тем больший объём результата достигается на единицу затраченных ресурсов.

При этом принципиально важно присваивать каждому виду ресурсов и результатов соответствующие весовые коэффициенты. Эти веса подбираются таким образом, чтобы значение показателя ТЭ находилось в интервале от 0 до 1. В случае, если весовые коэффициенты являются полностью гибкими, техническая эффективность каждой организации определяется как отношение

взвешенной суммы полученных результатов к взвешенной сумме использованных ресурсов.

В области оказания медицинских услуг использование АСГ становится все более популярным. Это частично связано с расширением внимания к измерению эффективности в области здоровья и здравоохранения в целом, а также с улучшением методов моделирования и улучшением производительности вычислительной техники.

Общепринятый подход к распределению ресурсов утверждает, что в условиях ограниченного бюджета системы здравоохранения руководители стремятся максимизировать эффективность. В результате этого предположения были разработаны различные методы, которые используются для определения приоритетов и называются анализом экономической эффективности (АЭЭ). Учреждения, такие как британский Национальный институт по высоким стандартам в области здравоохранения (NICE), широко используют их.

Таким образом, необходимо поощрять больше людей использовать ретроспективный анализ ЭРР. Например, он может быть использован для определения параметров, отражающих количество неправильно оказанной помощи. Эти параметры могут быть экономически неэффективными или выходящими за рамки выбранных показателей улучшения здоровья. Похожие количественные оценки могут показывать неправильное лечение или неправильное лечение для определенных групп пациентов. Показатели ЭРР могут помочь определить идеальный баланс между общими направлениями деятельности, такими как профилактика, ведение болезней, лечебная и амбулаторная помощь, на общесистемном уровне (5).

Абсолютная экономическая эффективность определяется путем сравнения результата или эффекта с суммой вложенных затрат или ресурсов, которые могут быть определены индивидуально или в целом.

Сравнительная экономическая эффективность рассчитывается для сопоставления вариантов технических или хозяйственных решений с целью выбора наилучшего из них.

В качестве критерия сравнительной экономической эффективности, наибольшее распространение получили показатель срока окупаемости дополнительных капитальных вложений. Также, используют коэффициент сравнительной экономической эффективности капитальных вложений и показатель минимума приведенных затрат.

С учетом социально-экономического характера заболеваемости, целесообразно внедрение в практическую деятельность педиатров, детских аллергологов разработанную шкалу клинико-лабораторной дифференциальной диагностики АП и аллергии у детей.

Внедрением данных рекомендаций в районных медицинских объединениях Бухарского, Гиждуванского и Каганского района Бухарской области, а также БОДММЦ Навоинской области, в БОДММЦ Самаркандской области рассчитали экономическую эффективность исходя из государственных затрат при каждом конкретном случае обращения пациента и госпитализации по поводу аллергии и/или пневмонии. С учетом социально-экономического характера заболеваемости, целесообразно внедрение в практическую деятельность педиатров, детских аллергологов, инфекционистов разработанную шкалу лабораторной дифференциальной диагностики АП и аллергии у детей.

Анализ приращений является базовым способом применения анализа экономической эффективности в системах здравоохранения. Как правило, АЭЭ характеризует медицинские технологии или мероприятия в сфере здравоохранения через соотношение дополнительного объема затрат к дополнительной единице полученной пользы для здоровья. Данный показатель обозначается как ICER — коэффициент предельной (дополнительной) эффективности затрат.

Такой подход позволяет отразить различия между эффектами внедряемой новой технологии и уже применяемой практики для конкретной

популяции, выраженные в виде прироста пользы, а также сопоставить их с разницей в затратах между сравниваемыми технологиями, то есть приростом расходов.

С учетом социально-экономического характера заболеваемости, мы проводили оценку государственных финансовых расходов на диагностику и стационарное диагностика одного больного с аллергией и диагностика одного больного с пневмонией.

На каждом конкретном случае обращения в поликлинику больных в Бухарский областной детский многопрофильный медицинский центр проводили анализ экономической эффективности исходя из государственных затрат в периоды 2021-2023 годы. Составили калькуляцию проводимых процедур при аллергии и пневмонии на одного пациента при первом посещении к врачу.

В результате анализа эффективности затрат или стоимости анализа эффективности получают соотношение «стоимость/эффективность». Данные соотношения вычисляли по формуле (Fillips S., Thompson G., 1999):

$C/\mathcal{E}=(C2-C1): (\mathcal{E}2-\mathcal{E}1) \times 100$, где

C/\mathcal{E} - стоимость/эффективность

$C2$ и $C1$ - общая стоимость соответственно первого и второго вмешательства,

$\mathcal{E}2$ и $\mathcal{E}1$ - эффективность соответственно первого и второго вмешательства, выраженная в отношении шансов желательных и не желательных исходов,

100- коэффициент расчета.

Анализ эффективности применения существующего стандарта диагностики показал необходимую сумму финансовых затрат 569000 сум на одного пациента.

Анализ экономической эффективности внедрения в практическую деятельность педиатра программу дифференциальной диагностики РА и АП у детей при обращении больного в поликлинике позволил определить тактику

ведения пациентов данной категории: госпитализация в отделение детской аллергологии, или в отделение детей раннего возраста и пульмонологии.

В результате внедрения разработанной программы дифференциальной диагностики респираторных состояний у детей, за счет сокращения расходов на диагностику, получили достижение экономической эффективности в сумме 2 688 800 сум финансовых затрат на одного пациента:

$$C/\text{Э} = (569000 - 327000) : (14 - 5) \times 100 = 2\,688\,800 \text{ сум};$$

Таким образом, использование программы дифференциальной диагностики респираторных состояний у детей в практическую деятельность педиатров, аллергологов, пульмонологов и ВОП позволили экономить с государственного бюджета 2 688 800 сум на одного больного в стационаре.

ВЫВОДЫ

1. Для атипичных пневмоний у детей характерна ассоциация *Streptococcus gemolyticus* + *Staphylococcus aureus* и подъем случаев респираторных заболеваний с возрастом: 1-2 года-2,6%, 3-6 лет-11% и 7-10 лет-14%. Ассоциации герпес вирусной инфекции с микоплазменной инфекцией встречается у детей в возрасте: 1-2 года-7,2%, 3-6 лет-9,2% и 7-10 лет-5,6%. Ассоциация микоплазменной инфекции с кандидозной чаще встречается у детей при респираторных заболеваниях в возрасте 3-6 лет-12,5% сравнительно детей в возрасте 1-2 года- 8,8% и 7-10 лет-3.2%.

2. Установлено, что важными и надежными индикаторами дифференциации АП и РА у детей являются IgE, ПКТ, IL-8, IL-13 в сыворотке крови.

3. Установлено повышение синтеза IL-8 в 2,3-3,0 раза, IL-13 в 1,3 раза, IL-17A в 3,0-4,0 раза при коморбидном течении АП у детей. Для дифференциальной диагностики АП у детей дошкольного возраста (3-7 лет), более информативными индикаторами являются ПКТ и IL-17A, а для детей раннего возраста (1-3 года)- IL-13.

4. Степень интенсивности клинических и лабораторных симптомов атипичных пневмоний у детей, а также важность их изучения определяется по таблице клинико-лабораторных показателей атипичных пневмоний с учетом возраста.

5. Для диагностики атипичных пневмоний в зависимости от коморбидности и коинфекции разработана матрица дифференциальной диагностики атипичных пневмоний и респираторных аллергозов.

6. Установлено, для атипичной пневмонии у детей раннего возраста характерны клинические признаки с высокой силой связи с коинфекцией:

- лихорадка 38° и выше - χ^2 -19,44;
- высыпания на теле - χ^2 -34,286;
- ночная потливость- χ^2 -50,134,
- легочный узел на рентгенограмме- χ^2 -50,719;
- повышение прокальцитонина в крови - χ^2 -43,248.

7. Информативными индикаторами дифференциальной диагностики атипичной пневмонии у детей дошкольного возраста являются ПКТ в крови χ^2 -71,810, IL-17A- χ^2 -45,384 и легочный узел на рентгенограмме легких - χ^2 -37,136.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней постановки диагноза профилактики осложнений атипичной пневмонии у детей рекомендуется внедрение в практику шкалу дифференциальной диагностики атипичной пневмонии у детей с учетом возраста.

2. При постановке диагноза и дифференциации респираторных состояний рекомендуется учет информации о том, что содержание прокальцитонина и IL-17A в крови, легочный узел на рентгенограмме легких являются информативными индикаторами дифференциации атипичной пневмонии у детей дошкольного возраста.

3. Рекомендуется использование в практическую деятельность ВОП СВП и семейных поликлиник разработанную циклическую матрицу с показателями ПКТ, IL-17A и IL-13 для дифференциальной диагностики атипичных пневмоний у детей при коинфекции и ассоциации с аллергией.

4. Рекомендуется учет информации при постановке диагноза и дифференциальной диагностике атипичной пневмонии у детей раннего возраста характерные клинические признаки: - лихорадка 38° и выше; - высыпания на теле; -ночная потливость, -легочный узел на рентгенограмме; -повышение прокальцитонина в крови.

5. С целью сохранения преемственности во ведении больных с атипичными пневмониями на этапе первичного звена здравоохранения ВОП и на 2-й этап в областных и централизованных специализированных центрах педиатрами, аллергологами и пульмонологами рекомендуется внедрение в стандарты диагностики пневмонии определение прокальцитонина и IL-17A в крови.

6. Для ранней постановки диагноза и профилактики осложнений атипичной пневмонии у детей рекомендуется внедрение в практику ВОП, пульмонологов, педиатров, а также в учебный процесс медицинских ВУЗов таблицу дифференциальной диагностики атипичной пневмонии у детей с учетом возраста.

7. С целью дифференциальной диагностики респираторных аллергозов и атипичных пневмоний у детей с учетом возраста и коинфекции, на этапе первичного звена здравоохранения ВОП и на 2-й этап в областных и централизованных специализированных центрах педиатрами, аллергологами и пульмонологами рекомендуется внедрение в стандарты диагностики пневмонии определение IgE, прокальцитонина, IL-8, IL-13 и IL-17A в крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимova X. П., Алибекова М. Б. Полиоргaнная недостаточность: проблемы и современные методы лечения // Вестник экстренной медицины. 2019. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/poliorgannaya-nedostatochnost-problemy-i-sovremennye-metody-lecheniya>.
2. Анганова Е. В., Ветохина А. В., Распопина Л. А. и др. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*. Журнал микробиология. 2017. № 5. С. 70–77.
3. Атоева М.А., Хайитов А.Х. Острые респираторные вирусные инфекции в период пандемии Central Asian Journal of medica and natural sciences. mar-apr 2023,vol 04, 184-189
4. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. Вестн. Российского университета дружбы народов. Медицина. 2018; 22 (1): 29–42.
5. Белевский А.С. Двойная блокада ил-4 и ил-13 Дупилумабом, антителом к ИЛ-4ra, необходима для комплексного подавления воспаления 2-го типа // Астма и аллергия. 2020. №1.
6. Бисенова Н. М., Тулеубаева Э. А., Трофимчук Е. В. Микробиологическое исследование респираторного тракта амбулаторных пациентов // Медицина и экология. 2021. №2 (99).
7. Булатова Е. М., Нестеренко З.В. Внебольничные пневмонии у детей с бронхиальной астмой и разной длительностью стероидной терапии // Педиатр. 2019. №2.
8. Горбич, О. А. Атипичная пневмония - значимая проблема детского возраста / О. А. Горбич // Медицинский журнал. - 2016. - № 3. - С. 57-61.

9. Грин А.Е., Поттенгер С., Монши М.С., Бартон Т.Е., Фелан М., Нил Д.Р. Метаболическое профилирование дыхательных путей во время инфекции *Streptococcus pneumoniae* идентифицирует аминокислоты с разветвленной цепью как признаки колонизации верхних дыхательных путей. *PLoS Pathog.* 2023;19(9):e1011630

10. Диагностические и лечебные методы при внебольничной пневмонии с атипичной этиологией у детей Ибрагимов М.Ф., Шавазы Н.М., Лим М.В., Атаева М.С. *Вестник врача №4(101)-2021.* -С.-29-32.

11. Зайцева О.В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? *Педиатрия.* 2015; 94 (32): 185–192.

12. Интерлейкин-8 способен поддерживать провоспалительную активность моноцитов (макрофагов) человека М.Е. Меняйло, В.В. Малащенко, В.А. Шмаров, Н.Д. Газатова, О.Б. Мелашенко, А.Г. Гончаров, Г.В. Селедцова, В.И. Селедцов// *Гены & Клетки Том XIII, №1, 2018-с.65-69*

13. Ирсалиева Ф. Х., Современные аспекты оптимизации специфической иммунотерапии при респираторных аллергиях в Узбекистане // докторская диссертация // 14.00.36 – Аллергология и иммунология (медицинские науки). Ташкент, 2016. с. 77.

14. Коронавирусная инфекция у детей. Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А., Ртищев А. Ю., Шамшева О. В., Пшеничная Н. Ю. *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 270–278

15. Калил АС и Томас ПГ, «Критические заболевания, связанные с вирусом гриппа: патофизиология и эпидемиология», *Critical Care* 23, № 1 (2019): 258, 10.1186/s13054-019-2539-x

16. Канту-Флорес К., Ривера-Альфарао Г., Муньос-Эскаланте Х.К., Нойола Д.Э. Глобальное распределение инфекций респираторно-синцитиального вируса А и В: систематический обзор. *Pathog Glob Health.* 2022;116(7):398-409.

17. Ким К., Юнг С., Ким М., Парк С., Ян Х.Дж., Ли Э. Глобальные тенденции в доле инфекций, вызванных микоплазмой пневмонии, устойчивой к макролидам : систематический обзор и метаанализ. JAMA Netw Open. 2022;5:e2220949.

18. Коронавирусная инфекция у детей. Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А., Ртищев А. Ю., Шамшева О. В., Пшеничная Н. Ю. Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2020; 99 (2): 270–278

19. Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика микоплазменной инфекции у детей Лесина О.Н., Карнеева Ж.Н., Шишова Е.О., Кондратюк Н.Л., Мартынова Н.В. //инфекционные болезни: новости, мнения, обучение №3 2016.-с.-49-53.

20. Клинико-эпидемиологические особенности микоплазменных пневмоний у детей. Лесина О.Н., Баранова И.П., Краснова Л.О., Зыкова О.А. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2015. № 2 (34). С. 75-80.

21. Кумар С., Кумар С. *Mycoplasma pneumoniae* : один из самых мелких бактериальных патогенов с большой клинической значимостью у детей. Indian J Med Microbiol. (2023) 46:100480.

22. Мачарадзе. Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE. Педиатрия. 2017; 96 (2): 121–127.

23. Микоплазменная инфекция. BMJ Best Practice, Jun 09. 2020 <https://bestpractice.bmj.com/topics/ru-ru/605>.

24. Невская Л.В., Лавренчик Е.А., Жданова М.Ю. Аллергены на основе рекомбинантных белков. Иммунология. 2018; 39(4): 239-242. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-239-242>

25. Омори Р., Наката Й., Тессмер Х.Л., Сузуки С., Сибаяма К. Детерминанта периодичности заболеваемости *Mycoplasma pneumoniae*:

понимание с помощью математического моделирования. *Sci Rep.* 2015;5:14473. doi: 10.1038/srep14473.

26. Очилова 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.

27. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И., Леписева И.В., Майкова И.Д., Свинцицкая В.И., Лешик М.В., Короид Н.В., Дубовец Н.Ф. // РМЖ. Мать и дитя. 2023. №1.

28. Просекова Е.В., Турянская А.И., Долгополов М.С.. Семейство интерлейкина-17 при атопии и аллергических заболеваниях//Pacific Medical Journal, 2018, №. 2, p. 15–20. DOI: 10.17238/PmJ1609 1175.2018.2.15–20

29. Прогнозирование развития пневмонии у детей при вспышке респираторного микоплазмоза. Кокорева С.П., Разуваев О.А., Ahunbaeva. 2016; (2): 45-49.

30. Рачина, С.А., Бобылев А.А. Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидемиологии к особенностям диагностики и лечения // Практическая пульмонология. 2016. №2.

31. Саатова Г.М., Михайлова В.В., Кабаева Д.Д. Факторы риска развития осложнений при пневмонии у детей // Бюллетень науки и практики. 2020. №12.

32. Сатер П.М., Тейлер М., Бютчер М., Зайлер М., Вайбель Л., Бергер С. Частая и клиническая инфекция, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*, у детей с эмоциональный подъем. *JAMA Dermatol.* 2020;156:144-150.

33. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(1):32-37. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37.

34. Современная оценка цитокинового статуса детей с внебольничной пневмонией затяжного течения Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Таджиханова Д.П., Шамсиева Л.А., Шарипова Н.П. // Academic research in educational sciences Volume 2 | issue 9 | 2021 issn: 2181-1385 Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723 Directory Indexing of International Research Journals-CiteFactor 2020-21: 0.89 DOI: 10.24412/2181-1385-2021-9-1020-1025.

35. Татаурщикова Н.С. Часто и длительно болеющий ребенок: в фокусе персонализированная иммунотерапия. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 4: 42–45.

36. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей – проблемы и решения. Рос вестн перинатол и педиатр 2021.-66:(1): 9–21. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–9–21.

37. Тураев Т.Т. Дифференциальная диагностика респираторных аллергозов и атипичных пневмонии при коинфекции: клиническо- лабораторные, иммунологические индикаторы. Диссертация на соискание ученой степени доктора (DSC) медицинских наук. Бухара. 2025 г

38. Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года №ПФ-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» (Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли “2022 -2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони).

39. Чубукова О.А., Шкарин В.В. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний с сочетанной этиологией. Медицинский альманах. 2017. № 4 (49). С. 149-156.

40. Alosaimi B., Naеem A., Nаmed ME и др., «Коинфекция гриппа, связанная с тяжестью течения и смертностью у пациентов с COVID-19», Virology Journal 18, № 1 (2021): 127, 10.1186/s12985-021-01594-0.

41. Baeton ML, Zhang XS, Uldum SA, Bébéar C, DumkeR, Gullsby K, and others. ESCMID Study Group for Mycoplasma and Chlamydia Infections (ESGMAC) are members of the Mycoplasma pneumoniae subgroup, not listed as individual authors. Mycoplasma pneumoniae infections, 11 European countries and Israel, 2011-2016. Euro Surveill. 2020;25:1900112.

42. Baroudy N.R.E., Refay A.S.E., Hamid T.A.A. et al. Respiratory viruses and atypical bacteria co-infection in children with acute respiratory infection. // Open Access Maced J Med Sci. – 2018. – 6. – P. 1588–1593.,

43. Bakaletz L.O. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. // Curr Opin Microbiol. – 2017. – 35. – P. 30–35.

44. Bordi L., Nicastrì E., Scorzolini L. et al. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. // Eurosurveillance. – 2020. – 25. - 2000170.

45. Chen J, Zhang J, Lu Z, Chen Y, Huang S, Li H и др. Mycoplasma pneumoniae среди китайских амбулаторных детей с легкими инфекциями дыхательных путей во время пандемии коронавирусной болезни 2019 г. Microbiol Spectr. 2022;10:e0155021. doi: 10.1128/spectrum.01550-21.

46. Finkelman F. Identification of IgE as the AllergyAssociated Ig Isotype. J. Immunol. 2017; 198: 3–4.

47. Hamilton R, Matsson P, Chan S, et al. Analytical Performance Characteristics, Quality Assurance and Clinical Utility of Immunological Assays for Human Immunoglobulin E (IgE) Antibodies of Defined Allergen Specificities; Approved Guideline—Third Ed. CLSI document I/LA20-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, 2016.

48. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181(2):271–280.

49. Lee SY, Park YM, Yoo HJ, Hong SJ. Metabolomic pathways in food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024 May;35(5):e14133. doi: 10.1111/pai.14133. PMID: 38727629

50. Liu JR, He RX, Zhang XY, Zhao F, Liu LY, Wang H и др. Клинические особенности и «ранние» результаты лечения кортикостероидами пневмонии у детей, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.* (2023) 13:10. 10.3389/fcimb.2023.1135228.

51. Bakaletz L.O. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. // *Curr Opin Microbiol.* – 2017. – 35. – P. 30–35.

52. Baroudy N.R.E., Refay A.S.E., Hamid T.A.A. et al. Respiratory viruses and atypical bacteria co-infection in children with acute respiratory infection. // *Open Access Maced J Med Sci.* – 2018. – 6. – P. 1588–1593.

53. Brown R.J., Nguipdop-Djomo P., Zhao H., Stanford E., Spiller O.B., Chalker V.J. *Mycoplasma pneumoniae* epidemiology in England and Wales: a national perspective. *Front Microbiol.* 2016. № 7. P. 157.

54. Mao S, Wu L. Coinfection of viruses in children with community-acquired pneumonia. *BMC Pediatr.* 2024 Jul 16;24(1):457.

55. Morozumi M, Tajima T, Sakuma M, Shouji M, Meguro H, Saito K и др. Изменения типа последовательности, связанные с уменьшением устойчивости *Mycoplasma pneumoniae* к макролидам. *Japan Emerg Infect Dis.* 2020;26: 2210–2213.

56. Shankar A., McAlees JW, Lewkowich IP Модуляция сигнализации цитокинов IL-4/IL-13 в контексте аллергических заболеваний. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022;150:266–276. doi: 10.1016/j.jaci.2022.06.012.

57. Wang H, Zhao M, Liu S, Wang X. Эффективность и безопасность инъекций редуниг в сочетании с азитромицином при лечении

микоплазменной пневмонии у детей: систематический обзор и метаанализ. Фитомедицина. 2022;106:154402. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154402.

58. Zhang Y, Huang Y, Ai T, Luo J, Liu H. Влияние COVID-19 на детскую инфекцию *Mycoplasma pneumoniae* в Чэнду. China BMC Pediatr. 2021;21:202. doi: 10.1186/s12887-021-02679-z.

59. Zhang Y, Huang Y, Ai T, Luo J, Liu H. Влияние COVID-19 на детскую инфекцию *Mycoplasma pneumoniae* в Чэнду. China BMC Pediatr. 2021;21:202. doi: 10.1186/s12887-021-02679-z.

60. AlMuhsen S., Johnson J.R., Hamid Q. Remodeling in asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 128, No. 3. P. 451–462.

61. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of Inflammatory arthritis and implication for clinical practice RMD Open 2017;3:e000284. doi:10.1136/rmdopen-2016-000284].

62. Segovia J.A., Chang T.H. et.al. Cell Response during *Mycoplasma pneumoniae* Infection. Infect Immun. 2017. № 86 (1). pii: e00548-17