

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ДО ЧЕТЫРЕХ ЛЕТ

Е. А. Козырев¹✉, И. В. Бабаченко^{1,2}, А. В. Орлов³, Э. А. Мартенс^{1,3}, Е. В. Никитина¹, Н. С. Тянь^{1,2}, Е. Д. Орлова¹

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Внебольничная пневмония (ВП) — одна из ведущих причин заболеваемости и смертности детей. В настоящее время отсутствует единый подход к определению тяжести ВП у детей, что затрудняет ее раннюю диагностику и терапию. Целью работы было определить клинико-лабораторные предикторы тяжелой ВП у детей до четырех лет. У 72 госпитализированных с ВП детей в возрасте от одного месяца до трех лет 11 месяцев проводили анализ клинических данных, показателей гемограммы, уровня С-реактивного белка с помощью непараметрических методов оценки статистических гипотез, однофакторного корреляционного анализа, кросстабуляции (Statistica 10.0), логистической регрессии и ROC-анализа (SPSS Statistics 20.0). Тяжелая ВП выявлена у 16,7% детей. Причинами тяжести были дыхательная недостаточность (ДН) II и III степени (58,3 и 16,7% случаев соответственно), сепсис (25%). Выявлены значимые клинические предикторы тяжелой ВП: наличие рвоты (отношение шансов OR — 4,2), тахипноэ (OR — 28,3), втяжение уступчивых мест грудной клетки (OR — 6), синдром бронхообструкции (БОС; OR — 4) и отсутствие ринита (OR — 0,21). Изолированная оценка показателей гемограммы и уровня С-реактивного белка не позволяла прогнозировать степень тяжести ВП. Построена модель прогнозирования тяжелой ВП у детей до четырех лет, включающая наличие ринита, тахипноэ, количество лейкоцитов (чувствительность и специфичность — 91,7%). Таким образом, на современном этапе основной причиной тяжести ВП у детей до четырех лет является ДН, в патогенезе которой преобладает БОС. Физикальное обследование с оценкой синдромов ринита и ДН остается ведущим в диагностике тяжелой ВП. Модель прогнозирования тяжелой ВП может способствовать оптимизации тактики лечения.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, оценка тяжести, прогноз, предиктор

Вклад авторов: Е. А. Козырев — набор пациентов для исследования, анализ литературы, обработка полученных данных, подготовка рукописи; И. В. Бабаченко — планирование исследования, обработка полученных данных, редактирование текста; А. В. Орлов — набор пациентов для исследования, редактирование текста; Э. А. Мартенс, Е. В. Никитина — выполнение лабораторной части исследования, редактирование текста; Н. С. Тянь, Е. Д. Орлова — набор пациентов для исследования, редактирование текста.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (протокол № 141 от 03 декабря 2020 г.) и этическим комитетом Детской городской больницы Святой Ольги (протокол № 55 от 30 марта 2021 г.). В отношении всех участников исследования родителями (законными представителями) было подписано информированное согласие на участие ребенка в исследовании.

✉ Для корреспонденции: Евгений Александрович Козырев
ул. Профессора Попова, д. 9, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия; kozyrev_zhenya@mail.ru

Статья получена: 23.07.2023 **Статья принята к печати:** 30.11.2023 **Опубликована онлайн:** 31.12.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.056

CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS OF SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN UNDER FOUR YEARS OF AGE

Kozyrev EA¹✉, Babachenko IV^{1,2}, Orlov AV³, Martens EA^{1,3}, Nikitina EV¹, Tian NS^{1,2}, Orlova ED¹

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Community-acquired pneumonia (CAP) is a major cause of pediatric morbidity and mortality. Currently, there is no common approach to determination of CAP severity in children, which hampers early diagnosis and treatment of the disease. The study was aimed to determine clinical and laboratory predictors of severe CAP in children under 4 years of age. Analysis of clinical data, parameters of complete blood count (CBC), C-reactive protein (CRP) using nonparametric methods for hypothesis testing, univariate correlation analysis, cross-tabulation (Statistica 10.0), logistic regression, and ROC analysis (SPSS Statistics 20.0) was performed in 72 children aged 1 month to 3 years 11 months admitted to hospital due to CAP. Severe CAP was diagnosed in 16.7% of children. Causes of severe CAP included respiratory distress (moderate — 58.3%, severe — 16.7% of cases) and sepsis (25%). We identified significant clinical predictors of severe CAP: vomiting (OR 4.2), tachypnea (OR 28.3), chest wall retractions (OR 6), wheezing (OR 4), and the absence of rhinitis (OR 0.21). Isolated assessment of the CBC and CRP did not allow to predict CAP severity. We have developed a prediction model predicting severe CAP in children under 4 years of age based on the presence of rhinitis, tachypnea, as well as leukocyte count (sensitivity and specificity 91.7%). Thus, currently the main cause of severe CAP in children under 4 years of age is respiratory distress, in which wheezing predominates. Physical examination with an emphasis on detection of rhinitis and respiratory distress is essential for diagnosing severe CAP. The use of a pneumonia severity prediction model may contribute to improvement of management of CAP in patients under 4 years of age.

Keywords: community-acquired pneumonia, children, severity assessment, prognosis, predictor

Author contribution: Kozyrev EA — patient enrollment, literature review, data processing, manuscript writing; Babachenko IV — study planning, data processing, manuscript editing; Orlov AV — patient enrollment, manuscript editing; Martens EA, Nikitina EV — laboratory tests, manuscript editing; Tian N, Orlova ED — patient enrollment, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of FMBA of Russia (protocol № 141 dated 03 December 2020) and the Ethics Committee of the St.Olga City Children's Hospital (protocol № 55 dated 30 March 2021). The informed consent in clinical research was obtained in all cases.

✉ **Correspondence should be addressed:** Evgeny A. Kozyrev
Professora Popova, 9, Saint Petersburg, 197022, Russia; kozyrev_zhenya@mail.ru

Received: 23.07.2023 **Accepted:** 30.11.2023 **Published online:** 31.12.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.056

Внебольничная пневмония (ВП) остается ведущей инфекционной причиной заболеваемости и смертности у детей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), до пандемии новой коронавирусной инфекции в мире регистрировали около 150 млн случаев ВП у детей в возрасте до 5 лет. Тяжелое течение отмечено в 7–13% случаев ВП, что ежегодно обуславливает до 20 млн госпитализаций и до 1 млн летальных исходов. Наибольшему риску развития пневмонии тяжелой степени тяжести подвержены дети до года, особенно в странах Южной Азии и Африки [1, 2]. В России в 2019 г., по данным Роспотребнадзора, заболеваемость ВП составила 518,9 на 100 тыс. населения с наибольшими показателями у детей — 977,5 на 100 тыс.; смертность при ВП — 3,73 на 100 тыс. населения, в том числе у детей — 0,28 на 100 тыс. [3]. До настоящего времени показатели средней многолетней заболеваемости и смертности при ВП не имели тенденции к снижению, что связано с высокой изменчивостью респираторных патогенов и повышением удельного веса детей групп риска по развитию ВП (недоношенность, наличие врожденных пороков развития, органической патологии центральной нервной системы и др.) [4]. Появление новых этиопатогенов оказывает значимое влияние на эпидемиологические показатели ВП и клиническую манифестацию заболевания, в том числе степень его тяжести. Так, в первый год пандемии новой коронавирусной инфекции (2020) число летальных случаев увеличилось почти в 12 раз и составило 44,45 на 100 тыс. населения [3, 5].

В настоящее время отсутствует единый подход к определению тяжести ВП у детей. Этому способствуют полиморфизм клинических проявлений заболевания, существенное влияние реактивности детского организма на характер инфекционного процесса, а также изменение этиологической структуры ВП с течением времени. Убедительно показанное возрастание удельного веса вирусных пневмоний у детей до 5 лет и снижение частоты локальных осложнений (эмпиема плевры, деструкция легочной ткани) обуславливают необходимость переоценки вклада различных симптомов в тяжесть заболевания [6, 7]. Предложены различные критерии тяжести ВП у детей. Согласно ВОЗ тяжелую ВП диагностируют при отказе ребенка от питья, наличии повторной рвоты, судорог, летаргии, стридора или тяжелой белково-калорийной недостаточности. Британское торакальное общество (BTS) предложило 12 критериев тяжести пневмонии у детей, Общество детских инфекционных заболеваний/Американское общество инфекционных заболеваний (PIDS/IDSA) — четыре больших и 11 малых критериев, но их диагностическая ценность требует уточнения [8, 9]. Так, более половины детей, которые по критериям PIDS/IDSA имели тяжелую ВП, не требовали госпитализации [10]. По мнению большинства авторов, гипоксемия, нарушенный ментальный статус, возраст ребенка менее 3–6 месяцев, одышка, мультилобарные инфильтраты и плевральный выпот на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) являются чувствительными, но малоспецифичными предикторами тяжелого течения ВП [9].

Диагностическое значение лабораторных биомаркеров при тяжелой ВП у детей изучено недостаточно, а имеющиеся данные противоречивы. В ряде работ убедительно показано, что изолированный лейкоцитоз является достоверным предиктором тяжелой ВП у детей [11, 12]. Выявлена ассоциация лейкопении менее 4×10^9 кл/л с осложненным течением ВП и повышенной смертностью

(отношение шансов OR — 6,5; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,7–15,6) [13]. Показано, что абсолютное количество нейтрофилов (ANC) может быть предиктором системных осложнений, в том числе бактериемии, при ВП у детей. Повышение концентрации С-реактивного белка (CRP) и прокальцитонина сыворотки ассоциировано с тяжелым течением ВП, в том числе развитием осложнений (эмпиемы плевры, деструкции легочной ткани, бактериемии), только при типичной бактериальной этиологии заболевания [14, 15]. При этом не выявлена взаимосвязь CRP и прокальцитонина сыворотки с тяжестью ВП, в том числе развитием гипоксемии, одышки и тахикардии [16].

Цель исследования — определить клиничко-лабораторные предикторы тяжелой ВП у детей до четырех лет.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с января 2021 г. по июнь 2022 г. на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ДНКиБ ФМБА России) и Детской городской больницы Святой Ольги (ДГБ Св. Ольги) проведено клиническое наблюдение 72 детей с внебольничной пневмонией (ВП). Критерии включения: возраст пациентов от одного месяца до 3 лет 11 месяцев 29 дней; наличие клиничко-анамнестических и объективных данных, позволяющих заподозрить пневмонию; выявление инфильтрации на рентгенограммах ОГК; соответствие пневмонии критериям внебольничной (возникла вне стационара или в первые 72 ч с момента госпитализации); длительность антибактериальной терапии на момент поступления в стационар не более 24 ч. Критерии исключения: наличие хронической соматической патологии (в том числе заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, сахарного диабета, подтвержденного иммунодефицита и др.); факт предшествующей госпитализации в течение 14 дней; положительный результат анализа отделяемого носо- и ротоглотки на новый коронавирус SARS-CoV-2 методом ПЦР. Медиана и межквартильный размах (Me (IQR)) возраста детей составили 2,53 (1,71–2,99) лет, соотношение мальчики/девочки — 1,17/1. Me (IQR) времени до поступления в стационар составили 3 (2–4) суток. Критерии тяжелой пневмонии — нарушение витальных функций с необходимостью перевода ребенка в отделение интенсивной терапии: тяжелая прогрессирующая дыхательная недостаточность (ДН), нарушение сознания, периферической микроциркуляции и системной гемодинамики, которые определяли совместно с врачом-реаниматологом.

При поступлении в стационар проводили стандартный сбор жалоб и анамнеза болезни (длительность заболевания, наличие и характер лихорадки, кашля, катаральных изменений со стороны верхних дыхательных путей (ВДП), явлений интоксикации, одышки, рвоты, диареи, болей в животе, грудной клетке), уточняли факт применения антибактериальных средств на амбулаторном этапе, наличие вакцинации против пневмококковой, гемофильной инфекций и гриппа. При физикальном обследовании оценивали наличие и выраженность синдромов лихорадки, интоксикации, ДН, локальных изменений в легких по данным перкуссии и аускультации, бронхообструктивного синдрома (БОС), катаральных изменений со стороны ВДП (по данным осмотра оториноларинголога), лимфопролиферативного синдрома, гепато- и спленомегалии. Состояние периферической

микроциркуляции определяли на основании времени капиллярного наполнения (ВКН), нормой считали ВКН < 2 с. Симптомами ДН были тахипноэ, диспноэ (затруднение дыхания, раздувание крыльев носа, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, хрипящее дыхание, втяжение уступчивых мест грудной клетки), цианоз, снижение сатурации крови (SpO₂) до значений менее 96% при дыхании атмосферным воздухом. Использовали возрастные критерии тахипноэ согласно рекомендациям ВОЗ: у детей в возрасте до 2 месяцев частота дыхательных движений ≥ 60/мин, в возрасте от 2 до 12 месяцев – ≥ 50/мин, старше 12 месяцев – ≥ 40/мин [1]. БОС диагностировали при выслушивании удлиненного выдоха с обилием двусторонних свистящих хрипов. Синдром интоксикации включал ряд симптомов, которые рассматривали по отдельности: снижение аппетита, общей активности, раздражительность, отказ от еды и питья, сонливость, необычный характер плача, отсутствие глазного контакта, нарушение сознания [17]. При наличии тошноты, рвоты, диареи ($n = 17$) исключали течение кишечной инфекции при исследовании кала методом ПЦР на наличие бактерий родов *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, диареегенных эшерихий, ротавируса группы А, норовирусов 2-го генотипа, астровирусов, аденовирусов группы F (набор «АмплиСенс® ОКИ-скрин-FL»; ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия; формат детекции FRT). Всем детям проводили пульсоксиметрию, рентгенографию ОГК в двух проекциях, общий анализ крови и определяли концентрацию CRP сыворотки. Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex XP-300 (Sysmex; Япония) с оценкой следующих параметров: число лейкоцитов (WBC), эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов (PLT), средний объем и ширина распределения тромбоцитов по объему, коэффициент крупных тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов. При микроскопии мазка крови определяли относительное содержание различных видов лейкоцитов (сегментоядерные, палочкоядерные нейтрофилы, миелоциты, метамиелоциты, эозинофилы, базофилы, лимфоциты (Lym), плазматические клетки). Абсолютное число сегментоядерных (ANC) и палочкоядерных нейтрофилов (ABC) рассчитывали с учетом общего содержания лейкоцитов и данных лейкоцитарной формулы.

Концентрацию CRP сыворотки определяли на автоматическом анализаторе Taurus (Instrumentation Laboratory; Италия) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) и BioSystems (Испания).

Статистическую обработку проводили в пакете Statistica 10.0 (TIBCO; США) для проверки количественных данных на нормальность (критерий Шапиро–Уилка), расчета Me, IQR. При описании экстенсивных показателей вычисляли 95% ДИ методом Уилсона. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критериев

Манна–Уитни (количественные данные), точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона (качественные данные). Взаимосвязь между количественными данными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r), между номинальными переменными в четырехпольной таблице — с помощью критерия ϕ — с расчетом OR, между ординальными переменными в таблицах сопряженности — с помощью асимметричного критерия Сомера. Показателями диагностического теста были чувствительность (Se), специфичность (Sp), а также отрицательная (NPV) и положительная (PPV) прогностические значимости. Для анализа связи между независимыми и зависимой переменными применяли метод бинарной логистической регрессии в пакете SPSS Statistics версия 20.0 (IBM; США); использовали прямую селекцию предикторов на основании функции правдоподобия, критерии шагового отбора (включение — 0,05, исключение — 0,1) при уровне значимости $p < 0,05$. Пороговые значения непрерывных показателей определяли с помощью ROC-анализа согласно требованию максимальной суммарной Se и Sp. Качество бинарного классификатора оценивали по площади под ROC-кривой (AUC). При всех видах статистического анализа использовали критическое значение уровня значимости $p \leq 0,05$ [18, 19].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние 12 детей (16,7%; 95% ДИ: 9,8–26,9%) при поступлении в стационар было расценено как тяжелое. У 9 из 12 детей (75%) тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью: ДН II — 7 пациентов (58,3%), ДН III — 2 пациента (16,7%). 3 пациента из 12 (25%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии с тяжелой ВП в связи с развитием осложнений — сепсиса ($n = 3$; 25%) и эмпиемы плевры ($n = 1$; 8,3%).

При тяжелых ВП возраст пациентов был достоверно меньшим (Me (IQR) = 1,66 (0,96–2,59) лет) по сравнению со среднетяжелыми ВП (Me (IQR) = 2,6 (2,02–3,11) лет); $p = 0,008$. Логистический регрессионный анализ позволил установить, что при увеличении фактора возраста на единицу вероятность развития тяжелой ВП уменьшается в 2,6 раза ($p = 0,009$; OR 0,39, 95% ДИ: 0,19–0,78).

При анализе жалоб пациентов на момент госпитализации для некоторых из них выявлены значимые различия в зависимости от тяжести пневмонии (табл. 1).

Гендерные характеристики, особенности течения антенатального периода, продолжительность грудного вскармливания, показатели физического развития детей (при рождении и при поступлении в стационар), а также вакцинальный статус в отношении пневмококковой, гемофильной инфекций и гриппа не влияли на риск тяжелого течения ВП ($p > 0,2$). Отсутствовала также взаимосвязь степени тяжести ВП со степенью подъема

Таблица 1. Распределение жалоб пациентов со значимыми различиями в зависимости от тяжести ВП

Симптом	Тяжесть ВП				OR (95% ДИ)	Уровень значимости <i>p</i>
	среднетяжелая		тяжелая			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Ринорея	52	86,7	7	58,3	0,21 (0,05–0,8)	0,02
Одышка	21	35	8	66,7	3,71 (1,01–13,8)	0,04
Рвота	15	25	7	58,3	4,2 (1,2–15,2)	0,02
Отказ от питья	2	3,3	3	25	9,7 (1,4–66)	0,03

Таблица 2. Распределение физикальных изменений со значимыми различиями в зависимости от тяжести ВП

Симптом	Тяжесть ВП				OR (95% ДИ)	Уровень значимости (p)
	среднетяжелая		тяжелая			
	n	%	n	%		
Любые явления ДН	29	48,3	11	91,7	11,8 (1,4–96,8)	0,005
Тахипноэ	9	15	10	83,3	28,3 (5,3–151,3)	<0,001
Втяжение уступчивых мест грудной клетки	20	33,3	9	75	6 (1,5–24,6)	0,007
SpO ₂ < 96%	18	30	8	66,7	4,7 (1,2–17,5)	0,02
Акроцианоз	0	0	2	16,7	–	0,02
Влажные среднепузырчатые хрипы локально	18	30	0	0	–	0,03
Диффузные двусторонние сухие свистящие хрипы (БОС)	14	33,3	8	66,7	4 (1,07–14,9)	0,03

температуры тела, продолжительностью сохранения лихорадки, явлением интоксикации и кашля.

При проведении физикального обследования для ряда симптомов выявлены значимые различия в зависимости от тяжести пневмонии (табл. 2).

Установлена достоверная, прямая и относительно сильная корреляция степени ДН с тяжестью ВП у детей (критерий Сомера — 0,68; $p < 0,001$). Была проанализирована взаимосвязь БОС с развитием ДН различной степени в зависимости от тяжести ВП. Установлено, что при тяжелой ВП вклад БОС в развитие ДН достоверно выше (8 из 11 случаев; 72,7%) по сравнению с когортной среднетяжелой ВП (14 из 29 случаев; 48,3%), $p = 0,03$. Наличие БОС значимо ассоциировалось со степенью ДН (критерий Сомера — 0,49; $p < 0,001$), причем сила корреляции была существенно выше в когорте тяжелой ВП (критерий Сомера — 0,53; $p = 0,005$) по сравнению со среднетяжелыми ВП (критерий Сомера — 0,25; $p = 0,03$). Лабораторные показатели, для которых установлены статистически значимые различия в зависимости от тяжести ВП, представлены в табл. 3.

При проведении ROC-анализа определены точки отсечения для данных лабораторных показателей, которые позволяют оптимально дифференцировать тяжелые ВП от среднетяжелых (табл. 4).

Для определения рациональности комбинированной оценки клинико-лабораторных показателей в диагностике тяжелой ВП выполнили логистический регрессионный анализ, в котором зависимой переменной была тяжесть ВП, независимыми переменными — рассмотренные выше клинические и гематологические показатели со значимыми различиями в зависимости от тяжести заболевания. Построена статистически значимая ($p < 0,001$) регрессионная модель прогнозирования тяжелой ВП у детей до 4 лет, которая имеет вид:

$$y = 1 + e^{\frac{1}{(4,86 + 2,69 \cdot X_1 - 4,99 \cdot X_2 - 0,17 \cdot X_3)}}$$

где y — вероятность тяжелой ВП; X_1 — ринорея (нет — 0, есть — 1); X_2 — тахипноэ (нет — 0, есть — 1); X_3 — WBC ($\cdot 10^9/\text{л}$). В табл. 5 представлена характеристика независимых переменных регрессионной модели.

Методом ROC-анализа определено наилучшее разделяющее значение вероятности $y \geq 0,305$: при удовлетворении данному неравенству прогнозируется тяжелая ВП с показателями Se — 91,7%, Sp — 91,7%, PPV — 68,9%, NPV — 98,2% (AUC — 0,947; 95% ДИ: 0,889–1). При $y < 0,305$ прогнозируется среднетяжелая ВП с — Se 91,7%, Sp — 91,7%, PPV — 98,2%, NPV — 68,9%. На итоговом третьем шаге построения прогностическая модель имеет следующие статистические характеристики: -2Log правдоподобия = 30,2 ($p < 0,001$), коэффициент R^2 Нэйджелкерка — 0,64 ($p < 0,001$), критерий согласия Хосмера–Лемешова — 0,82 ($p = 0,66$). Установлено отсутствие мультиколлинеарности между предикторами ($|r|_{\text{наиб.}} = 0,5$), а также близкое к нормальному распределение остатков (критерий Шапиро–Уилка — 0,76; $p = 0,05$), что свидетельствует о корректности проведенного анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выявленное распределение ВП по степени тяжести у детей до 4 лет в целом согласуется с литературными данными. Частота тяжелой ВП в исследовании (16,7%) несколько превышает соответствующие показатели в общей педиатрической популяции — 7–13% [20], по другим данным — не менее 3% [21]. Это подтверждает значимое влияние возрастного фактора на вероятность развития ВП тяжелой степени тяжести и наибольшее медико-социальное значение данной проблемы у детей грудного

Таблица 3. Значимые различия показателей гемограммы у детей в зависимости от тяжести ВП

Лабораторный показатель (ед. измерения)	Тяжесть ВП		OR (95% ДИ)*	Уровень значимости (p)
	среднетяжелая Me (IQR)	тяжелая Me (IQR)		
WBC ($\cdot 10^9/\text{л}$)	10 (7,6–15,1)	14,5 (11,2–22,9)	1,08 (1,004–1,17)	0,01
ANC ($\cdot 10^9/\text{л}$)	5 (3,1–7,6)	9,9 (4,6–15,1)	1,12 (1,01–1,24)	0,02
ABC ($\cdot 10^9/\text{л}$)	0,24 (0,08–0,94)	0,9 (0,3–2,5)	1,4 (1,01–2,1)	0,01
Lym (%)	31,5 (20–44,5)	19 (7–36)	0,94 (0,9–0,99)	0,02
PLT ($\cdot 10^9/\text{л}$)	280 (223–335)	428 (270,5–549)	1,009 (1,003–1,015)	0,02

Примечание: *при возрастании значения лабораторного показателя на единицу.

Таблица 4. Диагностическая способность лабораторных показателей в выявлении тяжелой ВП

Лабораторный показатель (единицы измерения)	Точка отсечения	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC (95% ДИ)
WBC (*10 ⁹ /л)	≥11,05	83,3	61,7	30,4	94,9	0,732 (0,6–0,86)
ANC (*10 ⁹ /л)	≥8,31	58,3	78,3	35	90,4	0,71 (0,56–0,86)
ABC (*10 ⁹ /л)	≥0,3	83,3	53,3	26,3	94,1	0,729 (0,6–0,86)
Lym (%)	≤22	66,7	71,7	32,1	91,5	0,711 (0,53–0,89)
PLT (*10 ⁹ /л)	≥423,5	58,3	90	53,9	91,5	0,714 (0,53–0,89)

и раннего возрастных периодов [22, 23]. Установлено, что на современном этапе тяжесть большинства ВП у детей до 4 лет не обусловлена особенностями течения ранних этапов онтогенеза и состоянием питания, что может быть связано с улучшением качества жизни населения, в том числе снижением подверженности детей бытовым поллютантам (биотопливо для приготовления пищи, пассивное курение и др.) [24]. В настоящем исследовании наличие вакцинации против пневмококковой, гемофильной инфекций и гриппа значимо не влияло на тяжесть ВП у детей, что не согласуется с имеющимися литературными данными [9, 24]. Можно предположить, что данное наблюдение отражает изменение этиологической структуры ВП у детей с возрастанием удельного веса первичных вирусных пневмоний [6, 7].

Установлено, что на современном этапе основной причиной тяжести ВП у детей до 4 лет является дыхательная недостаточность II–III степени (75%), в патогенезе которой достоверно преобладает синдром бронхообструкции (72,7%). Ведущее значение БОС в патогенезе тяжелых пневмоний, вероятно, связано с преобладанием респираторных вирусов в этиологии ВП у детей раннего возраста [6, 7]. Анамнестическое указание на одышку было слабым предиктором тяжести ВП, что можно объяснить нечетким пониманием родителями данного термина. Напротив, выявление при физикальном обследовании возраст-зависимого тахипноэ (согласно критериям ВОЗ) и втяжения уступчивых мест грудной клетки достоверно и многократно повышало шансы тяжелого течения заболевания (в 28,3 и 6 раз соответственно).

Диспептические расстройства в виде рвоты вносили существенный вклад в генез тяжелой ВП, повышая ее шансы в среднем в 4 раза. Возможным патогенетическим обоснованием данного наблюдения может быть возникновение рефлексорной рвоты в структуре эндогенной интоксикации, а также более быстрое развитие эксикоза у детей раннего возраста. Наличие рвоты входит в критерии тяжести ВП согласно BTS [8, 9], что подтверждает значимость оценки данного симптома при пневмонии у детей.

Обращает на себя внимание факт, что некоторые симптомы, предложенные ранее в качестве критериев

тяжелой пневмонии, в настоящем исследовании встречались редко (отказ от питья — 25%, акроцианоз — 16,7%) или отсутствовали (раздувание крыльев носа, отказ от еды, цианоз, апноэ и крахтенье у грудных детей, повышение ВКН, нарушение сознания) [9]. Синдром ринита и выслушивание при аускультации локальных среднепузырчатых хрипов были отрицательными предикторами тяжелой ВП. Данное наблюдение представляет интерес и может отражать преимущественное поражение верхних отделов дыхательных путей и бронхов среднего калибра при нетяжелых пневмониях.

Из лейкоцитарных показателей потенциальными предикторами тяжести были абсолютные количества лейкоцитов, сегменто- и палочкоядерных нейтрофилов, относительное содержание лимфоцитов. При изучении диагностической ценности лабораторных биомаркеров во всех случаях выполнялось неравенство $0,7 < AUC < 0,8$, что свидетельствует об их хорошей дискриминационной способности [19]. Установлено, что исследование данных лейкоцитарных показателей не улучшает выявление случаев тяжелой пневмонии (положительная прогностическая значимость $< 50\%$), но позволяет с высокой вероятностью исключить ее течение (отрицательная прогностическая значимость $> 90\%$). Стоит отметить, что при тяжелых ВП количество тромбоцитов было достоверно более высоким (в 1,52 раза) по сравнению со среднетяжелыми ВП. Активация тромбоцитарного звена гемостаза при тяжелых ВП может быть связана с более существенным вовлечением в патологический процесс легких, которые являются основным сайтом образования кровяных пластинок [25]. Остальные показатели гемограммы, в том числе относительное содержание молодых клеток нейтрофильного ряда (палочкоядерные нейтрофилы, метамиелоциты), а также концентрация CRP не являлись предикторами тяжести пневмонии.

Методом бинарной логистической регрессии построена статистически значимая модель прогнозирования тяжелой ВП у детей до 4 лет. Это позволило обосновать целесообразность комплексной оценки клинико-гематологических показателей при обследовании детей с ВП с целью ранней диагностики случаев тяжелой пневмонии и оптимизации терапевтической тактики. Статистический

Таблица 5. Признаки, включенные в логистическую регрессионную модель прогнозирования тяжелой ВП у детей до 4 лет

№ п/п	Наименование и градация предикторов	Код	Коэффициент (Bi)	Ст. ошибка (Si)	Критерий Вальда (Wi)	Уровень значимости (p)	Отношение шансов (95% ДИ)
1	Ринорея: нет — 0; есть — 1.	X1	-2,69	1,33	4,05	0,04	0,68 (0,005–0,931)
2	Тахипноэ: нет — 0; есть — 1.	X2	4,99	1,51	10,9	0,001	147 (7,6–2851)
3	WBC, *10 ⁹ кл./л	X3	0,17	0,07	5,4	0,02	1,19 (1,03–1,38)
4	Константа	–	-4,86	1,97	6,1	0,01	–

анализ показал хорошее качество приближения модели к гипотетически реальной, отсутствие значимых различий между наблюдаемыми и предсказанными значениями фактора-отклика и его высокую долю дисперсии, объясняемую моделью. Преимуществом модели является доступность и простота оценки предложенной комбинации показателей, что позволяет в ранние сроки и эффективно прогнозировать степень тяжести ВП у детей до 4 лет.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования была достигнута поставленная цель: выявлены и проанализированы клиничко-лабораторные предикторы тяжелого течения ВП у детей до 4 лет. На современном этапе основной причиной тяжести пневмоний является дыхательная недостаточность, в

патогенезе которой преобладает БОС. В диагностике тяжелой ВП у детей ведущей является клиническая оценка состояния больного с акцентом на выявление синдромов ринита и ДН, в том числе возраст-зависимого тахипноэ и втяжения уступчивых мест грудной клетки. Изолированная оценка гематологических показателей и CRP сыворотки не позволяет прогнозировать тяжесть пневмонии. Предложена модель раннего прогнозирования степени тяжести ВП у детей до 4 лет, использование которой может способствовать совершенствованию терапевтической тактики. Учитывая ограниченный объем статистической выборки в настоящей работе (72 пациентов) и отсутствие консенсуса относительно критериев диагностики тяжелой ВП по данным литературы, необходимы дальнейшие исследования с перспективой создания валидированной количественной системы оценки тяжести пневмонии у детей.

Литература

1. World Health Organization. Revised WHO Classification and Treatment of Childhood Pneumonia at Health Facilities: Evidence Summaries. Geneva: World Health Organization, 2014; 34 p.
2. World Health Organization. Pneumonia in children [cited 2023 Jul 07]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 368 с.
4. Горбич О. А. Эпидемиологическая характеристика и профилактика внебольничных пневмоний у детей [диссертация]. Минск, 2018.
5. Нестеренко З. В., Прокопьева Н. Э., Маталыгина О. А., Шестакова М. Д., Полунина А. В. Внебольничная пневмония у детей в период коронавирусной эпидемии. Медицина: теория и практика. 2021; 6 (4): 12–20.
6. O'Brien KL, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, Hammit LL, Higdson MM, et al. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019; 394 (10200): 757–79.
7. Bénet T, Picot VS, Messaoudi M, Chou M, Eap T, Wang J, et al. Global Approach to Biological Research, Infectious diseases and Epidemics in Low-income countries (GABRIEL) Network. Microorganisms Associated With Pneumonia in Children <5 Years of Age in Developing and Emerging Countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (4): 604–12.
8. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee. 2011. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011; 66: ii1–ii23.
9. Dean P, Florin TA. Factors Associated With Pneumonia severity in children: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7 (4): 323–34.
10. Florin TA, Brokamp C, Mantyla R, DePaoli B, Ruddy R, Shah SS, et al. Validation of the PIDS/IDSA severity criteria in children with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2018; 67 (1): 112–9.
11. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 53 (7): e25–76.
12. Williams DJ, Hall M, Auger KA, Tieder JS, Jerardi KE, Queen MA, et al. Association of white blood cell count and C-reactive protein with outcomes in children hospitalized for community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34 (7): 792–3.
13. Araya S, Lovera D, Zarate C, Apodaca S, Acuña J, Sanabria G, et al. Application of a prognostic scale to estimate the mortality of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35: 369–73.
14. Fernandes CD, Arriaga MB, Costa MCM, Costa MCM, Costa MHM, Vinhaes CL, et al. Host inflammatory biomarkers of disease severity in pediatric community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6 (12): 520.
15. Barak-Corren Y, Horovits Y, Erlichman M, Picard E. The prognostic value of C-reactive protein for children with pneumonia. *Acta Paediatr*. 2021; 110 (3): 970–6.
16. Agnello L, Bellia C, Di Gangi M, Lo Sasso B, Calvaruso L, Bivona G., et al. Utility of serum procalcitonin and C-reactive protein in severity assessment of community-acquired pneumonia in children. *Clin Biochem*. 2016; 49: 47–50.
17. Таточенко В. К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (1): 9–21.
18. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: Изд-во ВМедА, 2002; 266 с.
19. Григорьев С. Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н. В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. Журнал инфектологии. 2016; 8 (4): 36–45.
20. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ*. 2004; 82 (12): 895–903.
21. Legg J, Rampton C. British Thoracic Society paediatric pneumonia audit 2016/2017 Report. British Thoracic Society [Internet]. 2018 Jan [cited 2023 Jul 08]; 13 p. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/clinical-audit/bts-national-audit-reports/>.
22. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020; 96 (Suppl 1): 29–38.
23. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet*. 2020; 396 (10253): 786–98.
24. Ледяев М. Я., Шефатова Е. И., Жукова Ю. А., Светлова Л. В. Клиничко-анамнестический анализ течения внебольничных пневмоний у детей в целях оптимизации лечения и профилактики. Лекарственный вестник. 2021; 15 (4): 35–41.
25. Серебряная Н. Б., Шанин С. Н., Фомичева Е. Е., Якуцени П. П.

Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики

тромбоцитов как воспалительных клеток. Медицинская иммунология. 2018; 20 (6): 785–96.

References

- World Health Organization. Revised WHO Classification and Treatment of Childhood Pneumonia at Health Facilities: Evidence Summaries. Geneva: World Health Organization, 2014; 34 p.
- World Health Organization. Pneumonia in children [cited 2023 Jul 07]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
- Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2022 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka; 368 s.
- Gorbich OA. Jepidemiologicheskaja harakteristika i profilaktika vnebol'nichnyh pnevmonij u detej [dissertacija]. Minsk, 2018. Russian.
- Nesterenko ZV, Prokopeva NJe, Matalygina OA, Shestakova MD, Polunina AV. Vnebol'nichnaja pnevmonija u detej v period koronavirusnoj jepidemii. Medicina: teorija i praktika. 2021; 6 (4): 12–20. Russian.
- O'Brien KL, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, Hammit LL, Higdon MM, et al. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. Lancet. 2019; 394 (10200): 757–79.
- Bénet T, Picot VS, Messaoudi M, Chou M, Eap T, Wang J, et al. Global Approach to Biological Research, Infectious diseases and Epidemics in Low-income countries (GABRIEL) Network. Microorganisms Associated With Pneumonia in Children <5 Years of Age in Developing and Emerging Countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case-Control Study. Clin Infect Dis. 2017; 65 (4): 604–12.
- Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee. 2011. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax. 2011; 66: ii1–ii23.
- Dean P, Florin TA. Factors Associated With Pneumonia severity in children: a systematic review. J Pediatric Infect Dis Soc. 2018; 7 (4): 323–34.
- Florin TA, Brokamp C, Mantyla R, DePaoli B, Ruddy R, Shah SS, et al. Validation of the PIDS/IDSA severity criteria in children with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2018; 67 (1): 112–9.
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011; 53 (7): e25–76.
- Williams DJ, Hall M, Auger KA, Tieder JS, Jerardi KE, Queen MA, et al. Association of white blood cell count and C-reactive protein with outcomes in children hospitalized for community-acquired pneumonia. Pediatr Infect Dis J. 2015; 34 (7): 792–3.
- Araya S, Lovera D, Zarate C, Apodaca S, Acuña J, Sanabria G, et al. Application of a prognostic scale to estimate the mortality of children hospitalized with community-acquired pneumonia. Pediatr Infect Dis J. 2016; 35: 369–73.
- Fernandes CD, Arriaga MB, Costa MCM, Costa MCM, Costa MHM, Vinhaes CL, et al. Host inflammatory biomarkers of disease severity in pediatric community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2019; 6 (12): 520.
- Barak-Corren Y, Horovits Y, Erlichman M, Picard E. The prognostic value of C-reactive protein for children with pneumonia. Acta Paediatr. 2021; 110 (3): 970–6.
- Agnello L, Bellia C, Di Gangi M, Lo Sasso B, Calvaruso L, Bivona G., et al. Utility of serum procalcitonin and C-reactive protein in severity assessment of community-acquired pneumonia in children. Clin Biochem. 2016; 49: 47–50.
- Tatochenko VK. Vnebol'nichnye pnevmonii u detej — problemy i reshenija. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2021; 66 (1): 9–21. Russian.
- Junkero V, Grigorev SG. Matematiko-statisticheskaja obrabotka dannyh medicinskih issledovanij. SPb.: Izd-vo VMedA, 2002; 266 s. Russian.
- Grigorev SG, Lobzin JuV, Skripchenko NV. Rol' i mesto logisticheskoy regressii i ROC-analiza v reshenii medicinskih diagnosticheskikh zadach. Zhurnal infektologii. 2016; 8 (4): 36–45. Russian.
- Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. Bull World Health Organ. 2004; 82 (12): 895–903.
- Legg J, Rampton C. British Thoracic Society paediatric pneumonia audit 2016/2017 Report. British Thoracic Society [Internet]. 2018 Jan [cited 2023 Jul 08]; 13 p. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/clinical-audit/bts-national-audit-reports/>.
- Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. J Pediatr (Rio J). 2020; 96 (Suppl 1): 29–38.
- de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. Lancet. 2020; 396 (10253): 786–98.
- Ledjaev MJa, Shefatova EI, Zhukova JuA, Svetlova LV. Kliniko-anamnesticheskij analiz techenija vnebol'nichnyh pnevmonij u detej v celjah optimizacii lechenija i profilaktiki. Lekarstvennyj vestnik. 2021; 15 (4): 35–41. Russian.
- Serebrjanaja NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Jakuceni PP. Trombocit kak aktivator i reguljator vospalitel'nyh i immunnyh reakcij. Chast' 1. Osnovnye harakteristiki trombocitov kak vospalitel'nyh kletok. Medicinskaja immunologija. 2018; 20 (6): 785–96. Russian.