

24. Мочевая экскреция коллагена IV типа – ранний маркер фиброзирования почек при сахарном диабете / Бондарь И. А. и др. // Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 29–31.

25. Роль эндотелина-1 в развитии хронической обструктивной патологии легких / Воронина Л. П. и др. // Фундаментальные исследования. 2004. № 6. С. 45–46.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, проф. Бабаджан В. Д.
Дата надходження рукопису 18.09.2018*

Єрмоєнко Галина Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022

E-mail: galyna0512@ukr.net

Оспанова Тетяна Сунгашевна, доктор медичних наук, професор, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022

E-mail: t.ospanova1@gmail.com

Бездітко Тетяна Василівна, доктор медичних наук, професор, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022

E-mail: tvbezdetko@gmail.com

УДК 616.24-002-022.6/.7-07-053.4/.6

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.149295

КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО ІНФІКУВАННЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПОЗАЛІКАРНЯНУ ПНЕВМОНІЮ

© С. О. Матвієнко

Позалікарняні пневмонії – найбільша група пневмоній, з котрою щоденно доводиться зустрічатися лікарю в амбулаторній практиці та стаціонарі.

Интерес до цієї проблеми пов'язаний з тим, що в даний час не отримано заключної відповіді щодо розповсюдженості внутрішньоклітинних збудників при вказаному захворюванні, внеску герпесвірусів, мікстасоціацій, всього спектру імунopatологічних змін, викликаних персистенцією інфекції в організмі дитини. Не визначені критерії діагностики пневмонії на тлі внутрішньоклітинного інфікування з герпесвірусним персистуванням, котрі засновані на клініко-анамнестичних і параклінічних показниках.

Метою дослідження було визначення критеріїв діагностики внутрішньоклітинного інфікування у дітей, хворих на позалікарняну пневмонію з розробкою у даного контингенту алгоритму діагностики.

Методи. Було проведено комплексне обстеження 120 дітей, госпіталізованих з приводу позалікарняної пневмонії. Середній вік пацієнтів склав $6,9 \pm 0,2$ років. Верифікація діагнозу здійснювалась на підставі комплексу клініко-анамнестичних, лабораторних і рентгенологічних даних. Визначення збудників встановлювалося на підставі: бактеріологічного посіву матеріалу із зіву, носу на флору з антибіотикограмою, бактеріологічного посіву мокротиння на флору з антибіотикограмою. Шляхом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу визначали наявність *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* у мазках із зіву, носу, мокротинні. Методом імуноферментного аналізу визначали імуноглобуліни класів M і G до *Ch. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, наявність антитіл до герпесвірусів (вірусу герпесу людини 6-го типу, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барр). За показаннями шляхом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу визначали наявність ДНК *Ch. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, герпесвірусів.

За допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна були визначені діагностичні коефіцієнти (ДК) і діагностична інформативність (І) ознак з формуванням узагальненого та редукованого алгоритмів діагностики внутрішньоклітинного інфікування з герпесвірусним персистуванням у дітей, хворих на позалікарняну пневмонію.

В результаті проведеного дослідження у 38,3 % хворих встановлено перебіг позалікарняної пневмонії на тлі внутрішньоклітинного інфікування (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барр, вірусом герпесу людини 6-го типу).

Враховуючи, що всі види обстеження хворих відрізняються значущою діагностичною інформативністю, це дозволило сформуванню алгоритму діагностики внутрішньоклітинного інфікування з герпесвірусним персистуванням у дітей, хворих на позалікарняну пневмонію.

Отримані властивості алгоритмів мають позитивне значення для клінічної практики, оскільки краще оцінити несприятливу клінічну ситуацію занадто високо, ніж признати відсутність належної оцінки.

Висновки. Найбільш високою діагностичною інформативністю при діагностиці внутрішньоклітинного інфікування дітей, хворих на позалікарняну пневмонію мають: вміст моноцитів ($I=1,84$); число замін АБТ ($I=1,65$); характер адаптаційних реакцій організму ($I=1,39$); тяжкість пневмонії ($I=1,34$); розміри основної ділянки затемнення в легенях ($I=1,31$); проведення інфузійної терапії ($I=1,27$); температура тіла ($I=1,12$) і форма пневмонії ($I=1,12$).

Висока діагностична надійність запропонованого алгоритму дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування

Ключові слова: позалікарняна пневмонія, внутрішньоклітинні патогени, внутрішньоклітинна інфекція, критерії діагностики, алгоритм діагностики

1. Вступ

Позалікарняні пневмонії – найбільша група пневмоній, з котрою щоденно доводиться зустрічатися лікарю в амбулаторній практиці та стаціонарі [1]. Позалікарняна пневмонія займає одне з провідних місць у структурі захворюваності та смертності від інфекційних хвороб у розвинутих країнах [2].

Захворюваність на пневмонію коливається від 10–25 на 1000 дитячого населення в ранньому пост-натальному періоді і до 5–8 на 1000 у дітей до 5 років [3]. В структурі смертності дітей до 5-річного віку пневмонія становить в Україні 9,1 %, США – 5,6 %, Швеції – 4,8 % [4].

Незважаючи на вдосконалення профілактики, діагностики та розробки антибактеріальних препаратів, суттєвої тенденції до зниження питомої ваги пневмоній у захворюваності та смертності дітей не відмічається [5, 6]. Це підкреслює актуальність методів визначення етіології пневмонії.

Слабкою ланкою у вивченні проблеми етіопатогенезу пневмонії є етіологічна розшифровка діагнозу [7], насамперед в останні роки, коли відмічається тенденція до зміни етіологічного спектру позалікарняних пневмоній у дітей (збільшився вплив внутрішньоклітинних збудників) [8].

Результати мета-аналізу даних етіології свідчать про зміну профілю патогенів з посиленням визнання того, що клінічно пневмонія викликана послідовною або одночасною взаємодією декількох організмів. Обтяженість захворювання частіше спричинюється численними патогенами [9].

В результаті досліджень, проведених у країнах Європи, була виявлена особливий вплив *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*), і *Chlamydomphila pneumoniae* (*Ch. pneumoniae*) в розвитку пневмонії у дітей від 2 до 14 років. Мікоплазмова інфекція була діагностована у 21 % дітей у віці 2–4 років, у 41 % дітей у віці 5–7 років і у 60 % дітей старше 7 років. Хламідофільна інфекція була діагностована у 10 % дітей у віці 2–4 років, у 19 % – 5–7 років і у 21 % дітей старше 7 років [10]. Проте, жоден із сучасних методів ідентифікації *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae* не забезпечує виявлення збудника у 100 % випадків [11, 12].

Крім того, багато респіраторних патогенів, які як відомо, викликають позалікарняну пневмонію, також виявляються у дітей без наявності симптомів

захворювання, тому справжній внесок цих патогенів залишається не визначеним [13].

Дослідження впливу герпесвірусного персистування, на тлі якого перебігає позалікарняна пневмонія у дітей, її зв'язку з іншими внутрішньоклітинними патогенами можуть забезпечити додаткове розуміння тягаря поєднаної інфекції при цьому захворюванні.

У зв'язку з цим назріла необхідність уточнення і вдосконалення критеріїв діагностики позалікарняної пневмонії у дітей на тлі внутрішньоклітинного інфікування та герпесвірусного персистування, з визначенням критеріїв діагностики, заснованих на клініко-анамнестичних і параклінічних показниках.

2. Обґрунтування дослідження

В останні роки відмічається тенденція до зміни етіологічного спектру позалікарняних пневмоній у дітей. Загальновизнано, що суттєво збільшилася роль внутрішньоклітинних збудників (хламідій, мікоплазм, вірусів).

Враховуючі, особливо актуальну для сучасної педіатрії, проблему персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій, які можуть тривалий час перебувати в організмі людини в латентному стані, без клінічної маніфестації, власна позиція з приводу визначення особливостей перебігу позалікарняної пневмонії у дітей на тлі внутрішньоклітинного інфікування (*M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, *герпесвіруси*) представляє особливий науковий і практичний інтерес.

Проте за матеріалами доступної нам літератури в даний час не отримано остаточної відповіді щодо розповсюдженості внутрішньоклітинних збудників при вказаному захворюванні, внеску герпесвірусів, мікст-асоціацій, всього спектру імунопатологічних змін, викликаних персистенцією інфекції в організмі дитини. Відсутні дані про вплив внутрішньоклітинних герпесвірусів: цитомегаловірусу, вірусу герпесу людини 6-го типу, вірусу Ебштейна-Барр на перебіг позалікарняної пневмонії у дітей.

Також не встановлений зв'язок між внутрішньоклітинним інфікуванням з герпесвірусним персистуванням та клініко-анамнестичними характеристиками пневмонії. Не визначені критерії діагностики пневмонії на тлі внутрішньоклітинного інфікування з герпесвірусним персистуванням, котрі

засновані на клініко-анамнестичних і параклінічних показниках.

Все вищевикладене і стало підставою для виконання цього дослідження.

3. Мета дослідження

Визначити критерії діагностики внутрішньоклітинного інфікування у дітей, хворих на позалікарняну пневмонію і розробити у даного контингенту алгоритм діагностики.

4. Матеріали та методи

У процесі реалізації поставленої мети було проведено комплексне обстеження 120 дітей віком від 2 до 17 років, госпіталізованих з приводу позалікарняної пневмонії на базі КЗОЗ «Харківська міська дитяча клінічна лікарня № 24» та педіатричного відділення Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 філії «Центр Охорони Здоров'я» ПАТ «Українська залізниця» у 2015–2018 рр. Середній вік пацієнтів склав $6,9 \pm 0,2$ років. Всі пацієнти поступали до стаціонару на 2–30 день захворювання (в середньому $6,7 \pm 0,3$). Тривалість перебування дітей у стаціонарі коливалася від 6 до 26 діб (в середньому $11,1 \pm 0,1$). Серед обстежених було 63 хлопчика (52,5 %) та 57 дівчаток (47,5 %). Контрольну групу склали 15 дітей, середній вік пацієнтів склав $7,3 \pm 0,4$ років.

Критерієм включення в дослідження була наявність бактеріальної позалікарняної пневмонії I, II та III ступеню тяжкості (за Fine et al., 1997) які не вимагали госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, віком від 2 до 17 років з наявністю та відсутністю інфікування *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae* та герпесвірусного персистування вірусом герпесу людини 6-го типу, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барр. Критеріями виключення – позалікарняна пневмонія, викликана групою респіраторних вірусів, позалікарняна пневмонія на тлі персистування герпесвірусів людини I, 2 типів, деструкція легень, наявність важких фонових захворювань, вад розвитку.

Після отримання результатів комплексного обстеження були виділені групи між якими проведено порівняльний аналіз: 74 дитини з бактеріальною позалікарняною пневмонією без внутрішньоклітинного інфікування – основна група (середній вік пацієнтів склав $8,9 \pm 1,5$ років) та 46 дітей з позалікарняною бактеріальною пневмонією на тлі внутрішньоклітинного інфікування – група порівняння (середній вік пацієнтів склав $6,4 \pm 2,0$ років).

Групи були порівнянні за статтю, віком, в залежності від даних анамнезу хвороби, акушерського анамнезу, анамнезу життя, клінічної симптоматики, тривалості АБТ, даних рентгенологічного дослідження, значенню показників клінічного аналізу крові, характеру адаптаційних реакцій за Л. Х. Гаркаві, в залежності від особливостей терапії на догоспітальному та госпітальному етапах.

Діагноз пневмонії виставлявся за комплексом клінічних, лабораторних і рентгенологічних даних у відповідності зі стандартами, прийнятими в Україні

[14]. Визначення збудників встановлювалося на підставі: бактеріологічного посіву матеріалу із зіву, носу на флору з антибіотикограмою, бактеріологічного посіву мокротиння на флору з антибіотикограмою. Шляхом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу визначали наявність *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* у мазках із зіву, носу, мокроті. На підставі імуноферментного аналізу (ІФА), визначали імуноглобуліни класів М і G до *M. pneumoniae* і *Ch. pneumoniae*, наявність антитіл до цитомегаловірусу (CMV), вірусу Епштейна-Барр (EBV), вірусу герпесу людини 6-го типу (HHV-6) за допомогою тест-систем фірми «Вектор-Бест». Міркування про герпесвірусне персистування виносили за наявністю і комбінацією вирусоспецифічних антитіл у сироватках крові. За показаннями шляхом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу визначали наявність ДНК *Ch. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, герпесвірусів.

Матеріалом для обстеження була сироватка крові. Серологічне та молекулярно-генетичне дослідження проводилося згідно з інструкціями фірми виробника. Забір матеріалу для дослідження проводився в 1–2-й дні госпіталізації.

Визначення неспецифічної резистентності організму проведено шляхом виділення характеру неспецифічних адаптаційних реакцій за Л. Х. Гаркаві. В якості сигнального показника адаптаційних реакцій було вибрано процентний вміст лімфоцитів лейкоформули периферичної крові. Описані сприятливі (тренування, спокійна та підвищена активація) та несприятливі (стрес, переактивація) адаптаційні реакції [15, 16].

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з застосуванням пакетів прикладних програм Excel та Statgraphics-5. Розглядалися середня арифметична величина показника (M) та її середня помилка (μ). Визначення відмінностей між групами здійснювалося за допомогою параметричних (t-критерій Стьюдента) та непараметричних (метод кутового перетворення ф-Фішера) методів математичної статистики. Системний аналіз сукупності досліджуваних показників здійснювали за допомогою методу кореляційних структур. Потім за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна [17] були визначені діагностичні коефіцієнти (ДК) і діагностична інформативність (I) ознак. Всього було проаналізовано 64 клініко-анамнестичних і параклінічних показників.

5. Результати дослідження

Проведене дослідження свідчить, що серед 120 дітей з позалікарняною бактеріальною пневмонією наявність внутрішньоклітинного інфікування визначалася у 38,3 % хворих (n=46). Що стосується характеру інфікування/персистування, то найбільшу долю склали хворі, інфіковані CMV (32,6 %), потім слідує інфікування вірусом EBV (25,9 %) і *M. pneumoniae* (20,7 %). Замикає ранговий ряд інфікування

HHV-6 і *Ch. pneumoniae* (10,3 %). Аналіз різновидів поєданого інфікування виявив, що першу позицію займає поєднання *CMV* і *EBV* (27,8 %). Друге рангове місце належить поєднанню *EBV* і *M. pneumoniae* (16,7 %), а інші рангові місця зайняли такі поєднання інфекції, як *EBV* і *HHV-6* (11,1 %), *CMV* і *M. pneumoniae* (11,1 %), *M. pneumoniae* і *Ch. pneumoniae* (11,1 %), *CMV* і *HHV-6* (5,6 %), *EBV*, *CMV* і *HHV-6* (5,6 %), *M. pneumoniae* і *HHV-6* (5,6 %), а також *EBV* і *Ch. pneumoniae* (5,6 %). Що стосується таких поєднань інфекційних збудників, як *HHV-6* і *Ch. pneumoniae*, а також *CMV* і *Ch. pneumoniae*, то вони не були діагностовані (0 %).

Визначені критерії діагностики внутрішньоклітинного інфікування з герпесвірусним персистуванням у дітей хворих на позалікарняну пневмонію, засновані на клініко-анамнестичних і параклінічних показниках.

Діагностична значущість статі і віку хворих, виявила помірну ($0,99 \geq I \geq 0,50$) діагностичну інформативність, котра склала $I=0,63$, а вік хворих дітей виявив низьку ($I=0,41$) інформативність.

Згідно ДК на користь інфікування/персистування хворих свідчать: захворювання на пневмонію хлопчиками і вік хворих ≤ 6 -ти років. Вік хворих 7–12 років не виявив діагностичної цінності, оскільки визначався у приблизно рівної частки ($p > 0,05$) хворих обох груп.

Діагностична значущість даних анамнезу хвороби встановила високу ($I \geq 1,0$) діагностичну інформативність щодо температури тіла у дебюті захворювання ($I=1,12$). Ознак з помірною діагностичною значущістю не виявлено, а низька ($0,49 \geq I \geq 0,25$) діагностична цінність була характерна для тривалості антибіотикотерапії на догоспітальному етапі ($I=0,35$) і її наявності ($I=0,25$). Що стосується таких показників, як призначення на догоспітальному етапі макролідів ($I=0,20$), напівсинтетичних антибіотиків ($I=0,17$), цефалоспоринів ($I=0,10$), а також тривалості захворювання ($I=0,10$), то вони не виявили діагностичних властивостей.

Застосування середньоарифметичних значень показника інформативності (\bar{I}) дає можливість провести комплексну оцінку діагностичної значущості окремих видів обстеження хворих.

Комплексна оцінка діагностичної значущості даних анамнезу хвороби, віку і статі хворих виявила, що в цілому діагностична інформативність як даних анамнезу хвороби ($\bar{I}=0,74$), так статі і віку хворих ($\bar{I}=0,52$) була помірною, однак діагностична значущість анамнезу хвороби перевершувала значущість віку і статі у 1,4 рази.

Згідно ДК діагностичними критеріями наявності інфікування/персистування виступають: температура тіла хворого $\geq 38,6$ °C, а також відсутність або тривала (≥ 5 -ти днів) антибіотикотерапія на догоспітальному етапі. На користь відсутності інфікування/персистування хворих свідчать: температура тіла $\leq 38,5$ °C; призначення антибіотикотерапії на

догоспітальному етапі, а також її тривалість у межах 3–4-х днів.

Розгляд даних акушерського анамнезу встановив, що показників з високою діагностичною інформативністю не виявлено. Помірна діагностична цінність була характерна щодо маси тіла при народженні ($I=0,57$), а низька – для наявності обтяженого неонатального періоду ($I=0,33$) та розродженні за допомогою кесаревого розтину ($I=0,25$).

Що стосується таких показників, як порядковий номер вагітності ($I=0,03$) і пологів ($I=0,12$), а також наявності загрози переривання вагітності ($I=0,06$), то вони не виявили діагностичної цінності.

Згідно ДК критеріями діагностики внутрішньоклітинного інфікування виявилися: маса тілі при народженні ≤ 2500 г; наявність обтяженого неонатального періоду і відсутність розродженні за допомогою кесаревого розтину. Відсутність внутрішньоклітинного інфікування у хворих на позалікарняну пневмонію визначають: маса тіла при народженні ≥ 3501 г; розродження за допомогою кесаревого розтину і відсутність обтяженості неонатального періоду.

В цілому діагностична значущість даних акушерського анамнезу виявилася низькою ($\bar{I}=0,38$) і поступалася значущості статі та віку хворих в 1,4 рази, а даним анамнезу хвороби в 1,9 рази.

Діагностичні можливості показників анамнезу життя хворих вказують, що ознак з високою діагностичною інформативністю не встановлено. Помірна діагностична значущість виявлена щодо проявів алергії ($I=0,97$) і тривалості грудного вигодовування ($I=0,79$), а низька інформативність була характерна для перенесених гострого бронхіту ($I=0,41$), отиту і синуситу ($I=0,36$), гострого обструктивного бронхіту ($I=0,34$).

Інші показники, а саме: перенесена вітряна віспа ($I=0,11$), пневмонія ($I=0,06$), гострі респіраторні інфекції ($I=0,05$), гострий тонзиліт ($I=0,02$), краснуха ($I=0,01$), а також повнота вакцинації ($I=0,05$) не виявили діагностичної значущості.

Згідно ДК на користь внутрішньоклітинного інфікування свідчать: наявність у хворого проявів алергії, тривалість грудного вигодовування ≥ 11 міс., а також перенесені гострий бронхіт або гострий обструктивний бронхіт, гострий отит або синусит.

В цілому, діагностична інформативність показників анамнезу життя хворих виявилася помірною ($\bar{I}=0,57$) і поступалася тільки анамнезу хвороби ($\bar{I}=0,74$).

Діагностичні характеристики клінічної симптоматики виявили високу діагностичну інформативність для температури тіла хворих ($I=1,19$), а помірна діагностична значущість встановлена щодо ЧСС ($I=0,69$), наявності ослабленого дихання ($I=0,66$) і тяжкості пневмонії ($I=0,51$).

Низька діагностична значущість відмічена для наявності супутніх захворювань ($I=0,31$), а такі клінічні ознаки, як локалізація пневмонічного процесу

($I=0,07$), наявність різнокалібрових хрипів ($I=0,13$), дрібнопухирчастих хрипів ($I=0,03$), сухих хрипів ($I=0,03$), дихальної недостатності ($I=0,02$) і ускладненого перебігу пневмонії ($I=0,01$) не виявили діагностичної значущості.

Згідно ДК на користь внутрішньоклітинного інфікування свідчать: наявність у хворого високого субфебрилітету або фебрилітету ($\geq 37,6$ °C), тахікардії (≥ 121 уд. у хв.), ослабленого дихання, пневмонія III ступеню тяжкості та наявність супутніх захворювань.

Заперечують наявність у хворого внутрішньоклітинного інфікування наступні критерії: нормальна або субфебрильна температура тіла ($\leq 37,5$ °C), тахікардія (≤ 100 уд. за хв.), пневмонія I ступеню тяжкості, відсутність у хворого ослабленого дихання та супутніх захворювань.

Комплексна оцінка діагностичної значущості даних клінічного обстеження хворих встановила, що вона ($\bar{I}=0,67$) була помірною і несуттєво поступалася анамнезу хвороби ($\bar{I}=0,74$), але перевищувала діагностичну інформативність анамнезу життя в 1,2 рази, статі і віку хворих в 1,3 рази і дані акушерського анамнезу в 1,8 рази.

Розгляд результатів рентгенологічного дослідження хворих виявив, що висока діагностична інформативність була характерною для розмірів основної ділянки запалення ($I=1,31$) та форми пневмонії ($I=1,02$). Помірна діагностична значущість виявлена щодо інтенсивності тіні ($I=0,50$) і контурів тіні ($I=0,45$).

Згідно ДК критеріями діагностики внутрішньоклітинного інфікування виявилися: розміри основної ділянки затемнення ($\geq 1,1$ см), середня інтенсивність тіні, чіткі контури тіні, а також сегментарна, лобарна або вогнищево-зливна форма пневмонії.

Заперечують вірогідність внутрішньоклітинного інфікування наступні критерії: невеликі ($\leq 1,0$ см) розміри основної ділянки затемнення, слабка інтенсивність і нечіткість контурів тіні, а також вогнищева форма пневмонії.

В цілому діагностична інформативність рентгенологічних показників була помірною ($\bar{I}=0,82$), наближалася до високої та перевищувала інформативність анамнезу хвороби в 1,1 рази, клінічної симптоматики в 1,2 рази, анамнезу життя в 1,4 рази, статі та віку хворих в 1,6 рази і даних акушерського анамнезу в 2,2 рази.

Діагностична значущість показників клінічного аналізу крові і характеру адаптаційних реакцій за Л. Х. Гаркаві встановила високу діагностичну інформативність щодо вмісту моноцитів ($I=1,84$), характеру адаптаційних реакцій ($I=1,39$) і числа лейкоцитів ($I=1,0$). Помірна діагностична інформативність була характерною для вмісту лімфоцитів ($I=0,84$) і сегментоядерних нейтрофілів ($I=0,53$), а число еозинофілів виявило низьку діагностичну цінність ($I=0,21$).

Що стосується вмісту гемоглобіну ($I=0,09$), паличкоядерних нейтрофілів ($I=0,09$) і значень швидкості осідання еритроцитів ($I=0,07$), то вони не виявили діагностичних властивостей.

Згідно ДК критеріями діагностики внутрішньоклітинного інфікування виявилися: моноцитоз (≥ 8 %), наявність несприятливих адаптаційних реакцій (стресу і переактивації); лейкопенія ($\leq 5,0 \times 10^9/\text{л}$) або виражений ($\geq 10,1 \times 10^9/\text{л}$) лейкоцитоз, лімфоцитопенія (≤ 50 %), нейтрофілоз (≥ 41 %), еозинопенія (0–1 %) або еозинофілія (≥ 5 %).

Заперечують вірогідність інфікування наступні критерії: нормативне (≤ 7 %) значення моноцитів; сприятливі адаптаційні реакції (тренування, спокійна та підвищена активація); нормативне число або невисокий лейкоцитоз ($5,1-10,0 \times 10^9/\text{л}$); лімфоцитоз (≥ 51 %); вміст сегментоядерних нейтрофілів ≤ 40 % і нормативне (2–4 %) значення еозинофілів.

Комплексна оцінка діагностичної інформативності показників клінічного аналізу крові і характеру адаптаційних реакцій за Л. Х. Гаркаві встановила, що вона наближається до високої ($\bar{I}=0,96$) і зайняла перше рангове місце серед інших видів обстеження хворих.

При розгляді діагностичних властивостей лікування хворих встановлено, що висока інформативність виявлена щодо числа замін антибіотикотерапії (АБТ) ($I=1,65$) і наявності інфузійної терапії ($I=1,27$), а тривалість АБТ виявила помірну значущість ($I=0,90$). Що стосується призначення макролідів ($I=0,20$), напівсинтетичних антибіотиків АБТ ($I=0,17$) і цефалоспоринів ($I=0,10$), то вони не виявили діагностичної цінності.

В цілому, діагностична інформативність особливостей лікування виявилася високою ($\bar{I}=1,27$) і зайняла перше рангове місце серед усіх видів обстеження хворих. При цьому вона перевищувала діагностичну інформативність клінічного аналізу крові в 1,3 рази, дані рентгенологічного обстеження в 1,5 рази, анамнезу хвороби в 1,7 рази, клінічної симптоматики в 1,9 рази, анамнезу життя в 2,2 рази, статі та віку хворих в 2,4 рази і дані акушерського анамнезу в 3,3 рази.

Враховуючи, що всі види обстеження хворих виявили значиму діагностичну інформативність, це дозволяє сформулювати узагальнений алгоритм діагностики внутрішньоклітинного інфікування дітей і підлітків, хворих на позалікарняну пневмонію.

Діагностику за допомогою розробленого алгоритму здійснюють шляхом алгебраїчного підсумовування ДК до моменту досягнення діагностичного порогу, котрий для 95 % рівня надійності ($p < 0,05$) складає $\sum \text{ДК} \geq 13,0$. Якщо біля суми ДК знак (+) діагностують наявність у хворого внутрішньоклітинного інфікування, а якщо знак (–) – відкидають його ймовірність.

У випадку, якщо після підсумовування ДК всіх показників алгоритму діагностичний поріг не досягнуто – діагноз не визначений.

В якості прикладу роботи з діагностичним алгоритмом приводимо виписку з історії хвороби № 482 (К., 5 років). Обстеження хворого згідно діагностичного алгоритму дало наступні результати:

- моноцити – 11 % (+6,2);
- число замін АБТ – 2 (+2,0);
- адаптаційна реакція – переактивація (+4,8);
- розміри основної ділянки затемнення – до 3-х см (+7,2);
- інфузійна терапія – немає (-3,8);
- температура тіла на старті захворювання – 37,5 °C (-1,8);
- форма пневмонії – вогнищево-зливна (+4,3);
- тяжкість пневмонії – тяжка (+5,1);
- лейкоцити – $9,6 \times 10^9/\text{л}$ (-3,0);
- прояви алергії – немає (-1,5);
- тривалість АБТ – 9 діб (-2,0);
- лімфоцити – 50 % (+1,8);
- тривалість грудного вигодовування – 12 міс. (+3,2);
- стать хворого – хлопчик (+2,3);
- маса тіла при народженні – 4000 г (-2,3);
- сегментоядерні нейтрофіли – 38 % (-2,6);
- інтенсивність тіні – середня (+2,0);
- контури тіні – нечіткі (-1,0);
- гострий бронхіт в анамнезі – є (+3,0);
- вік хворого – 5 років (+1,1);
- гострий отит або синусит в анамнезі – немає (-1,0);
- гострий обструктивний бронхіт в анамнезі – немає (-1,0);
- тривалість АБТ на догоспітальному етапі – 5 діб (+1,4);
- обтяженість неонатального періоду – немає (-1,0).

Алгебраїчне підсумовування ДК (вони наведені в дужках) перших трьох показників алгоритму дозволило досягнути діагностичного порогу з надійністю $\geq 95\%$ ($\Sigma \text{ДК} = +13,0$). Знак (+) біля суми ДК свідчить на користь наявності у хворого внутрішньоклітинної інфекції.

Підсумовування ДК перших чотирьох показників алгоритму дозволив підвищити надійність даного діагнозу до 99 % ($\Sigma \text{ДК} = +20,2$), а підсумовування ДК перших дев'яти показників підвищив надійність алгоритму до 99,9 % ($\Sigma \text{ДК} = +31,0$).

Проведений аналіз наявності внутрішньоклітинної інфекції підтвердив зазначений діагноз. У хворого виявлена наявність інфікування *M. pneumoniae* (IgG=0,421 при пороговому значенні $\leq 0,298$).

Аналіз структури діагностичного алгоритму щодо інформативності показників виявив, що найбільша частка показників (37,5 %) мала високу діагностичну інформативність, потім іде частка показників з помірною інформативністю (33,3 %), а останнє рангове місце (29,2 %) зайняли показники з низькою інформативністю. При цьому, частка ознак з високою і помірною інформативністю склала 70,8 %. Це свідчить про високий діагностичний потенціал алгоритму.

Апробація алгоритму на групі спостереження (n=120) це підтвердила. При надійності $\geq 95\%$ правильні діагнози склали 90,8 %, невизначені – 7,5 %, а помилкові – 1,7 %. Ці результати вказують на високу надійність розробленого алгоритму, оскільки помилкові діагнози не більше 5 % рівня.

Виключення з алгоритму даних, які характеризують особливості стаціонарного лікування хворих, дозволяють використовувати алгоритм на догоспітальному етапі, тобто в амбулаторно-поліклінічних умовах. Апробація, редукованого таким чином алгоритму встановила, що правильні діагнози мали місце у 88,3 % випадків, невизначені – в 10 %, а помилкові – в 1,7 %. Ці дані свідчать про те, що і в редукованому вигляді алгоритм володіє $\geq 95\%$ рівнем надійності, що дозволяє його використовувати на догоспітальному етапі.

При апробації алгоритму роздільно на групах з наявністю інфікування (n=46) і його відсутністю (n=74), тобто визначення діагностичної чутливості і специфічності, встановлено, що алгоритм володіє високою діагностичною чутливістю (93,5 %), ніж специфічністю (87,0 %). Це значить, що можливості алгоритму в розпізнаванні внутрішньоклітинного інфікування вище у порівнянні з альтернативним завданням. Крім того, число помилкових діагнозів у групі з відсутністю інфікування склало 4,3 %, а у групі з інфікування – помилкових діагнозів не встановлено (0 %).

Такі властивості алгоритму мають позитивне значення для клінічної практики, оскільки краще оцінити несприятливу клінічну ситуацію занадто високо, ніж признати відсутність належної оцінки.

Поряд з аналітичним дослідженням було проведено системний аналіз кількісних показників методом кореляційних структур. У кореляційні структури включені тільки достовірні ($p < 0,05$) кореляції.

Кореляційні структури відрізняються за кількістю зв'язків. Визначення відносного числа кореляцій за допомогою коефіцієнта лабілізації (КЛ) встановило, що структура хворих без інфікування більш інтегрована (КЛ=44,6 %), ніж така хворих з інфікуванням (КЛ=31,4 %; $p < 0,05$). В цьому зв'язку неможна виключити у групі з інфікуванням явища “депресії” зв'язків, що є негативним моментом у функціонуванні системи організму. У групі без інфікування внутрішньосистемна інтеграція показників (КЛ_{вс}=41,6 %) домінувала над міжсистемною їх інтеграцією (КЛ_{мс}=33,3 %), внаслідок чого показник співвідношення був більше одиниці і склав 1,24.

У хворих з інфікуванням внутрішньосистемна інтеграція показників (КЛ_{вс}=29,4 %) поступалася міжсистемній інтеграції (КЛ_{мс}=41,6 %), внаслідок чого коефіцієнт їх співвідношення був менше одиниці (0,71). Таке співвідношення внутрішньосистемної і міжсистемної інтеграції показників вказує, що у хворих без інфікування функціональна система організму хворих функціонує в режимі компенсації, а у групі з інфікуванням – у кризовому режимі, тобто компенсації з перенапругою.

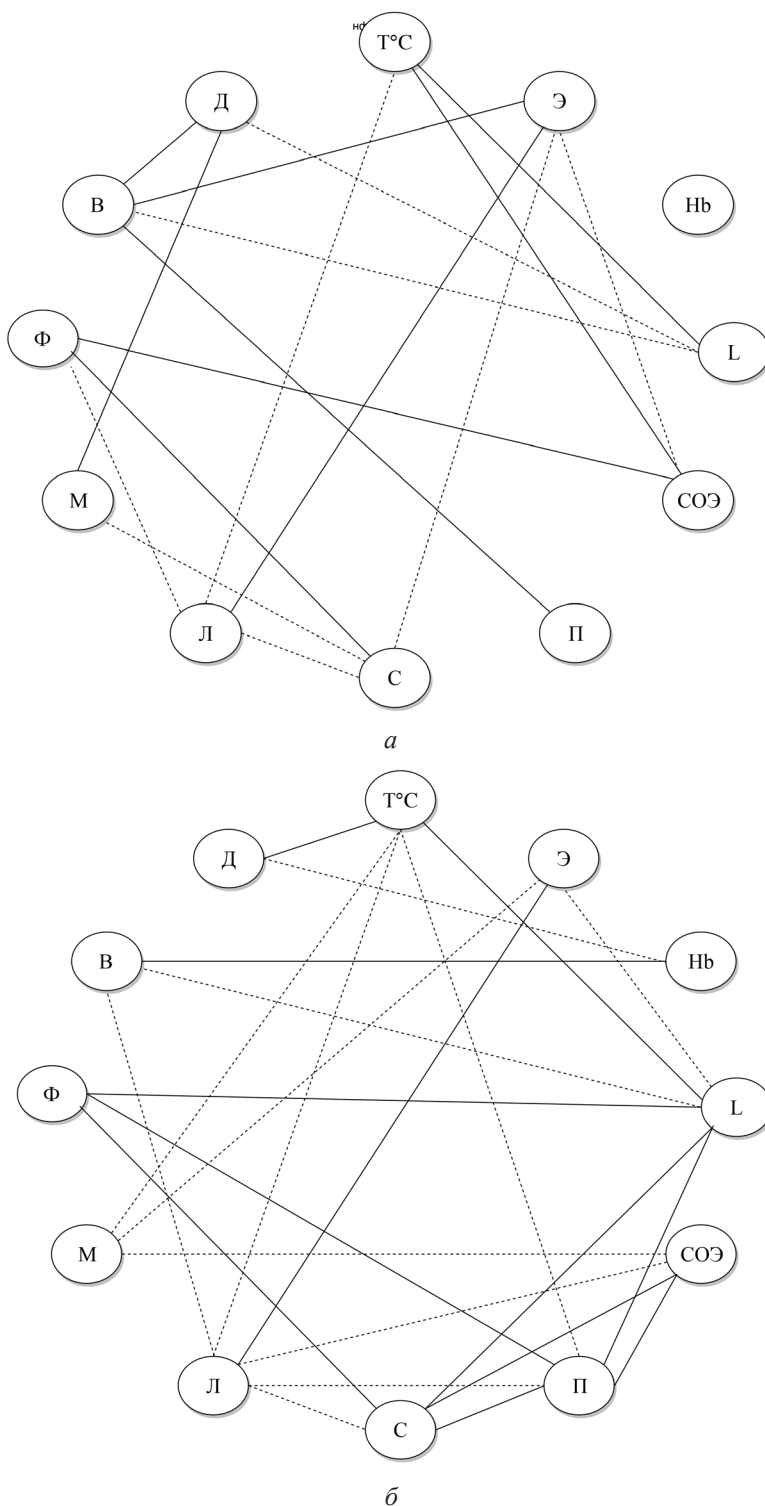


Рис. 1. Кореляційні структури показників у групах:

a – з інфікуванням; *б* – без інфікування;

— — прямиий зв’язок; ---- – зворотній зв’язок); Т – температура тіла; Е – еозинофілія; Нб – гемоглобін; L – лейкоцити; П – паличкоядерні нейтрофіли; С – сегментоядерні нейтрофіли; Л – лімфоцити; М – моноцити; Ф – феритин; В – вік; АБТ – тривалість АБТ

6. Обговорення результатів дослідження

Проведеним дослідженням у 38,3 % хворих встановлено перебіг позалікарняної пневмонії на тлі внутрішньоклітинного інфікування з герпесвірусним персистуванням.

Отримані результати частково збігаються з результатами досліджень інших вчених з урахуванням особливостей клінічного перебігу захворювання (дошкільний вік дитини; частий малопродуктивний кашель; відсутність вираженої дихальної недостатності, високої лихоманки при помірно виражених ознаках інтоксикації; дисоціації клінічних і рентгенологічних даних; неефективності антибактеріальних засобів цефалоспоринового ряду; особливостей рентгенологічної картини [18]. Проте немає критеріїв діагностики позалікарняної пневмонії на тлі внутрішньоклітинного інфікування з герпесвірусним персистуванням.

Перевага застосування методу неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна над іншими методами полягає в наступному. Процедура не вимагає знання законів розподілу, котрим підпорядковані розподіли показників, і придатна при будь-якій формі розподілу, тому вона і відноситься до непараметричної.

По-друге, вона проста та близька до лікарського мислення в своїй логічній основі. Вона допускає пропуски в обстеженні хворих, як у групі навчання, так і у застосуванні таблиць. Крім того, процедура забезпечує мінімізацію числа кроків процедури діагностики або прогнозування і суттєве зменшення числа ознак, необхідних для діагностики або прогнозування з заданим рівнем надійності. Завдяки схожості з лікарським мисленням та розподілом ознак згідно спадної інформативності, процедура володіє навчальним ефектом, підвищуючи якість звичайної лікарської діагностики.

Вивчення клініко-анамнестичних і параклінічних характеристик позалікарняної пневмонії у дітей на тлі внутрішньоклітинного інфікування та розробкою на цій основі алгоритму діагностики, дає змогу підвищити ефективність діагностики та лікування позалікарняної пневмонії.

Це формує подальший напрямок досліджень, а саме: виявлення особливостей перебігу позалікарняної пневмонії у дітей в залежності від характеру їх інфікування шляхом зіставлення клініко-анамнестичних і параклінічних показників в альтернативних групах, визначенню критеріїв диференційної діагностики бактеріальної позалікарняної пневмонії на тлі внутрішньоклітинного інфікування і бактеріальної позалікарняної пневмонії на тлі герпесвірусного персистування та розробки на цьому

підґрунті диференційно-діагностичного алгоритму у даного контингенту хворих.

7. Висновки

1. Найбільш високою діагностичною інформативністю при діагностиці внутрішньоклітинного інфікування дітей і підлітків, хворих на позалікарняну пневмонію мають: вміст моноцитів ($I=1,84$); число замін АБТ ($I=1,65$); характер адаптаційних реакцій організму ($I=1,39$); тяжкість пневмонії ($I=1,34$); розміри основної ділянки за-

темнення в легенях ($I=1,31$); проведення інфузійної терапії ($I=1,27$); температура тіла ($I=1,12$) і форма пневмонії ($I=1,12$).

2. Розроблений діагностичний алгоритм має діагностичну чутливість 93,5 % і специфічність 87 % та дозволяє з надійністю ≥ 95 % проводити діагностику внутрішньоклітинного інфікування як на догоспітальному, так і на госпітальному етапах.

3. Висока діагностична надійність запропонованого алгоритму дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування.

Література

1. Community-acquired pneumonia in children / Cardinale F. et. al. // Early Human Development. 2013. Vol. 89. P. 49–52. doi: <http://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.07.023>
2. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 / Harris M. et. al. // Thorax. 2011. Vol. 66. P. 1–23. doi: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598>
3. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia / Rudan I. et. al. // Bulletin of the World Health Organization. 2008. Vol. 86, Issue 5. P. 408–416. doi: <http://doi.org/10.2471/blt.07.048769>
4. CAP in children / Esposito S. et. al.; ed. by Chalmers J. D., Pletz M. W., Aliberti S. // European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia. 2014. Vol. 2014. P. 130–139. doi: <http://doi.org/10.1183/1025448x.10003913>
5. Multicenter case-control study protocol of pneumonia etiology in children: Global Approach to Biological Research, Infectious diseases and Epidemics in Low-income countries (GABRIEL network) / Picot V. S. et. al. // BMC Infectious Diseases. 2014. Vol. 14, Issue 1. doi: <http://doi.org/10.1186/s12879-014-0635-8>
6. Manikam L., Lakhanpaul M. Epidemiology of community acquired pneumonia // Paediatrics and Child Health. 2012. Vol. 22, Issue 7. P. 299–306. doi: <http://doi.org/10.1016/j.paed.2012.05.002>
7. Левенець С. С., Ренчковська С. О., Пранік Н. О. Пневмонія у дітей: настанови, реалії, можливості // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014. № 2. С. 30–31.
8. Role of viral and bacterial pathogens in causing pneumonia among Western Australian children: a case-control study protocol / Bhuiyan M. U. et. al. // BMJ Open. 2018. Vol. 8, Issue 3. P. e020646. doi: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020646>
9. Microorganisms Associated With Pneumonia in Children / Benet T. et. al. // Clinical Infectious Diseases. 2017. Vol. 65, Issue 4. P. 604–612.
10. Горбич О. А., Чистенко Г. Н. Особенности внебольничной пневмонии в детском возрасте // Медицинский журнал. 2016. № 3. С. 61–65.
11. Role of Serum Mycoplasma pneumoniae IgA, IgM, and IgG in the Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae-Related Pneumonia in School-Age Children and Adolescents / Lee W.-J. et. al. // Clinical and Vaccine Immunology. 2016. Vol. 24, Issue 1. doi: <http://doi.org/10.1128/cvi.00471-16>
12. Wishaupt J. O., Versteegh F. G. A., Hartwig N. G. PCR testing for Paediatric Acute Respiratory Tract Infections // Paediatric Respiratory Reviews. 2015. Vol. 16, Issue 1. P. 43–48. doi: <http://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.07.002>
13. Царегородцев А. Д., Ружицкая Е. А., Кистенева Л. Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 1. P. 5–9. doi: <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-5-9>
14. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю пульмонологія: Наказ МОЗ України № 128. 19.03.2007. URL: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html
15. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов на Дону: Из-во Ростовского Университета, 1990. 224 с.
16. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Ч. 1 / Гаркави Л. Х. и др. Екатеринбург: Филантроп, 2002. 196 с.
17. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Москва: Медицина, 1978. 294 с.
18. Юлиш Е. И., Чернышова О. Е., Конюшевская А. А. Типичное течение атипичных пневмоний // Здоровье ребенка. 2014. № 5 (56). С. 78–82.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Єлоєва З. В.
Дата надходження рукопису 16.10.2018*

Матвієнко Сергій Олександрович, аспірант, кафедра педіатрії, Державний заклад «Харківська медична академія післядипломної освіти», вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176

E-mail: Samatvienko5@gmail.com