

Д.Ю. Овсянников<sup>1</sup>, Л.Г. Кузьменко<sup>1</sup>, Т.И. Назарова<sup>1</sup>, М. Халед<sup>1</sup>, П.А. Фролов<sup>1</sup>,  
Б.В. Нгуен<sup>1</sup>, Т.Ю. Илларионова<sup>1</sup>, С.М. Семятов<sup>1</sup>, Т.И. Елисеева<sup>2</sup>

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, РФ



В статье на основании современных данных отечественных и зарубежных исследований представлена актуальная информация о клинических, гематологических и биохимических маркерах бактериальной инфекции (БИ) у детей разного возраста, являющихся показаниями для антибиотикотерапии. Приведены критерии клинической дифференциальной диагностики вирусных, бактериальных и тяжелых бактериальных инфекций у детей. Отдельно описаны клиничко-лабораторные признаки системной БИ у новорожденных. В зависимости от возраста, начиная от рождения, приведены пороговые значения (cut-off) и прогностические возможности уровня лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка и прокальцитонина как наиболее информативных лабораторных маркеров БИ. Перечислены многочисленные альтернативные причины повышения уровня данных показателей, чем обоснована необходимость одновременного определения нескольких маркеров.

**Ключевые слова:** бактериальная инфекция, тяжелая бактериальная инфекция, клинические маркеры, лабораторные маркеры, дети.

**Цит.:** Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Т.И. Назарова, М. Халед, П.А. Фролов, Б.В. Нгуен, Т.Ю. Илларионова, С.М. Семятов, Т.И. Елисеева. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста. *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 186–192.

D.Yu. Ovsyannikov<sup>1</sup>, L.G. Kuzmenko<sup>1</sup>, T.I. Nazarova<sup>1</sup>, M. Haled<sup>1</sup>, P.A. Frolov<sup>1</sup>,  
B.V. Nguen<sup>1</sup>, T.Yu. Illarionova<sup>1</sup>, S.M. Semyatov<sup>1</sup>, T.I. Eliseeva<sup>2</sup>

## CLINICAL AND LABORATORY MARKERS OF BACTERIAL INFECTION IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

Based on current data from domestic and foreign studies, the article presents relevant information on clinical, hematological and biochemical markers of bacterial infection (BI) in children of different ages, which are indications for antibiotic therapy. The article provides criteria for the clinical differential diagnostics of viral, bacterial and severe bacterial infections in children. Clinical and laboratory signs of systemic BI in newborns are described separately. Depending on age, starting from birth, the cut-off values and prognostic potential of leukocytes, neutrophils, C-reactive protein and procalcitonin levels as the most informative laboratory markers of BI are presented. Numerous alternative reasons for increasing the level of these indicators, which justify the need to simultaneously identify several markers are listed.

### Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н., зав. каф. педиатрии ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов

Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Тел.: (495) 959-88-00 (доб. 1508),

Е-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Статья поступила 7.12.18,

принята к печати 20.01.19.

### Contact Information:

Ovsyannikov Dmitriy Yuryevich – MD., head of Pediatrics Department, Peoples' Friendship University of Russia

Address: Russia, 117198, Moscow,

Miklukho-Maklaya str., 6

Tel.: (495) 959-88-00 (ext. 1508),

Е-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Received on Dec. 7, 2018,

submitted for publication on Jan. 20, 2019.

**Keywords:** bacterial infection, severe bacterial infection, clinical markers, laboratory markers, children.

**Quote:** D.Yu. Ovsyannikov, L.G. Kuzmenko, T.I. Nazarova, M. Haled, P.A. Frolov, B.V. Nguen, T.Yu. Illarionova, S.M. Semyatov, T.I. Eliseeva. Clinical and laboratory markers of bacterial infection in children of different ages. *Pediatrics*. 2019; 98 (1): 186–192.

Важнейшей диагностической задачей является проведение дифференциального диагноза между вероятной бактериальной и вирусной этиологией инфекционного заболевания у детей. В первом случае показана антибиотикотерапия, во втором – нет. Это имеет большое практическое значение, так как неоправданное назначение антибиотиков детям с вирусной инфекцией (ВИ) способствует росту микробной резистентности, увеличивает затраты на лечение, повышает частоту лекарственных побочных эффектов, которые могут иметь долгосрочный характер, например, в виде повышения риска развития бронхиальной астмы [1].

У детей большинство инфекционных заболеваний сопровождается лихорадкой, которая является первой по частоте причиной обращения к педиатру и помогает заподозрить инфекцию, но не всегда позволяет отличить ВИ от бактериальной (БИ) [2]. Многие инфекционные заболевания, помимо лихорадки, проявляются характерными патогномичными клиническими симптомами, позволяющими верифицировать диагноз. Сложности возникают при диагностике бактериемии, бактериальных респираторных инфекций, а также в ряде случаев инфекций, объединяемых общепринятым в настоящее время термином «тяжелые бактериальные инфекции» (ТБИ), под которыми понимают тяжелые жизнеугрожающие БИ у детей первых 3 лет жизни, включающие пневмонию, менингит, остеомиелит, артрит, бактериальный гастроэнтерит, инфекцию мочевой системы, бактериемию, сепсис [3]. В ряде случаев ТБИ протекают без видимого очага (скрытая бактериемия, лихорадка без очага инфекции – ЛБОИ) [2]. В структуре больных ЛБОИ на ТБИ приходится от 3,2 до 29,2% (в среднем 18,2%) в зависимости от вакцинального (пневмококковая, гемофильная, менингококковая вакцины) статуса [4].

Частота ТБИ у детей с лихорадкой колеблется, по разным данным, от 10 до 25%, однако именно эти заболевания могут иметь крайне неблагоприятный прогноз в случае несвоевременной диагностики [3, 5–7]. Повышают риск ТБИ возраст (особенно, первые 3 месяца жизни), серповидно-клеточная анемия, иммуносупрессия, нефротический синдром, спленэктомия, ВИЧ-инфекция, наличие венозного катетера [2, 8]. Чем выше температура тела, тем больше частота ТБИ, однако отсутствие лихорадки не исключает данного заболевания, особенно у детей в возрасте до 3 месяцев [9, 10].

Для диагностики ТБИ оценка внешнего вида и поведения ребенка значительно важнее, чем показатели термометрии. С этой целью были

предложены различные клинические шкалы, основанные на одновременном учете некоторых клинических признаков, каждому из которых соответствуют суммируемые баллы [11, 12]. Широко известная Йельская шкала включает 6 признаков: характер крика, реакция на обращение родителей, положение, цвет кожных покровов, степень гидратации и эмоциональный контакт. Диапазон оценок по данной шкале составляет от 6 (оптимальное состояние) до 30 баллов (выраженная интоксикация) [4]. При оценке по данной шкале 10 и менее баллов риск ТБИ составляет 3%, в то время как оценка  $\geq 16$  баллов повышает риск ТБИ до 92%, однако значения 11–15 баллов не позволяют надежно дифференцировать ТБИ [13].

При оценке диагностической значимости 40 клинических признаков у 15 781 пациента первых 5 лет жизни с риском ТБИ в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии были установлены признаки, позволившие у 75–80% больных диагностировать ТБИ до проведения лабораторных анализов. К ним относились резкое нарушение общего состояния, снижение активности ребенка; раздражительность (крик при прикосновении); вялость, сонливость (сон более длительный); отсутствие глазного контакта с ребенком при осмотре; отказ от еды и питья; боль от яркого света [14].

В табл. 1 приведены косвенные признаки ВИ, БИ и ТБИ у детей, хотя прогностическая ценность данных признаков не ясна. Важным отличительным признаком ВИ является меньшая выраженность симптомов интоксикации или их отсутствие в период нормализации температуры тела. Косвенным признаком ТБИ у ребенка может быть повышенный уровень тревоги матери, более высокий, чем при имевших место у ребенка ранее лихорадочных состояниях [4].

Д.Д. Гадлия (2017) сопоставила клинические признаки тяжести заболевания у детей с ТБИ и ВИ в возрасте до 5 лет. Подтверждена высокая информативность таких клинических признаков тяжести заболевания, как снижение активности, рвота, раздражительность, отказ от питья, отказ от еды, сонливость, безутешность плача, для диагностики ТБИ в сравнении с ВИ ( $p < 0,0001$ ), при этом наибольшую диагностическую значимость данная панель клинических признаков имела у детей с ЛБОИ [15].

В табл. 2 представлены клинико-лабораторные признаки системной БИ у новорожденных детей (у доношенных – до 28 суток жизни, у недоношенных – с постконцептуальным возрастом менее 44 недель), характеризующиеся в целом невысокой специфичностью.

БИ подтверждают с помощью лабораторного обследования. Хотя «золотым стандартом» верификации БИ является выявление возбудителя с помощью классических микробиологических методов, недостатком культурального исследования является длительность получения результата (24–48 ч), поэтому данный метод не может использоваться как основное лабораторное исследование для дифференциальной диагностики БИ и принятия решения о терапевтической тактике [18]. В качестве маркеров воспаления бактериальной этиологии в разное время было предложено использовать несколько десятков лабораторных показателей [19]. Наиболее информативными и надежными считают гематологические (общее число лейкоцитов, нейтрофилов) и биохимические показатели (белки ответа острой фазы – С-реактивный белок – СРБ, прокальцитонин – ПКТ), хотя их низкие уровни в дебюте болезни не могут полностью исключить бактериальную этиологию заболевания [4]. Практическое использование лабораторных тестов предполагает наличие определенного стандарта, в качестве которого предложено сравнение результата теста с пороговым значением (cut-off), на основании чего индивиды разделяются на две популяции – с БИ и без нее [5]. В педиатрии значения данных показателей, расцениваемых как маркеры синдрома системной воспалительной реакции, зависят от возраста (табл. 3).

Диагностическая ценность определения лабораторных маркеров БИ по отдельности снижается при ряде инфекций и других состояниях (исключения), при которых возможны как ложноположительные, так ложноотрицательные результаты. Определение общего числа лейкоцитов изолированно без определения отдельных видов лейкоцитов или других маркеров считается малоэффективным способом для постановки диагноза БИ у новорожденных [23]. Аденовирусная инфекция, инфекция, вызванная вирусами простого герпеса, Эпштейна–Барр-вирусом (ЭБВ), стресс, например, тяжелый приступ бронхиальной астмы, физическая нагрузка, прием пищи, прием системных глюкокортикостероидов могут вызывать лейкоцитоз  $>15 \cdot 10^9/\text{л}$  независимо от наличия БИ [4]. При гнойном отите и типичной пневмонии лейкоцитоз не превышает  $15 \cdot 10^9/\text{л}$  у 41% больных, при катаральном отите и атипичной пневмонии – у 90% [3, 4]. У детей первых месяцев жизни с респираторно-синцитиальным вирусным бронхолитом лишь лейкоцитоз выше  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  может указывать на наличие ТБИ [3]. При инфекции мочевой системы лейкоцитоза нет у половины больных. Часть БИ в первые 1–2 суток не сопровождаются лейкоцитозом. У детей первых 2–3 месяцев жизни при ОРВИ лейкоцитоз может быть  $>20 \cdot 10^9/\text{л}$  [4]. Коклюш – причина лимфоцитарного лейкоцитоза. Специфичным для диагностики бактериального тонзиллита является уровень лейкоцитов  $>20 \cdot 10^9/\text{л}$  [24].

Нейтрофильный лейкоцитоз – это универсальный гематологический синдром стресса различного происхождения, тяжелых воспалительных и гнойно-септических процессов, тканевой деструкции. Одновременно при стрессе в периферической крови регистрируется лимфоцитопения, что обусловлено перераспределением клеточных элементов лимфоидными органами, циркулирующей кровью и костным мозгом [25]. У новорожденных нейтрофилезом могут сопровождаться повышение температуры тела, гемолитическая болезнь, гипогликемия, введение окситоцина матери до родов, лихорадка у матери (даже при отсутствии заболевания у новорожденного), патологическое течение родов, судороги, пневмоторакс, синдром аспирации мекония и даже длительный плач [26, 27].

Нейтропения бывает важной находкой у больных с неблагоприятным прогнозом течения сепсиса. Вместе с тем нейтропения описана в настоящее время как случайная находка у здоровых новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [27]. Причинами нейтропении у новорожденных в первую неделю жизни могут быть артериальная гипертензия у матери, внутрижелудочковое кровоизлияние, перинатальная асфиксия [28]. Снижение числа нейтрофилов  $<1000$  клеток/мкл можно обнаружить и у детей без признаков какого-либо заболевания, нормально развивающихся и нестрадающих частыми или тяжелыми инфекциями [5, 29]. Более того, возможны этногеографические конституциональные колебания числа нейтрофилов. Так, в некоторых этнических группах жителей Африки и Ближнего Востока число нейтрофилов в 200–600 клеток/мкл встречается с популяционной частотой до 25%, не ассоциируясь с клиническими проблемами [30, 31]. Нейтропения может быть осложнением ВИ и БИ у детей без повышения риска ТБИ или сепсиса [27].

Подсчет числа палочкоядерных нейтрофилов (ПЯН) продолжает использоваться как маркер БИ. Вместе с тем в настоящее время не рекомендуется определять число ПЯН в диагностических целях у детей в возрасте старше 3 месяцев. Это связано как с техническими проблемами (большая ошибка выборки при подсчете 100–200 клеток, субъективизм при дифференцировке ПЯН), так и с низкой специфичностью теста. Диагностическое значение определения палочкоядерных и юных форм нейтрофилов признается только в двух случаях – для исключения ТБИ у детей первых 3 месяцев жизни с лихорадкой и определения нейтрофильного индекса у новорожденных при подозрении на сепсис [33]. Альтернативой установлению числа ПЯН является доступный в настоящее время подсчет фракции незрелых гранулоцитов, учитывающий «левый сдвиг» лейкоцитов на основании определения концентрации нуклеиновых кислот методом проточной цитометрии с приме-

## Клиническая дифференциальная диагностика ВИ и БИ у детей [2, 4]

Признаки	Вирусная инфекция	Бактериальная инфекция	Тяжелая бактериальная инфекция
Тяжесть состояния	Удовлетворительное, средней тяжести	Тяжелое	Очень тяжелое
Лихорадка	Субфебрильная (температура тела $<38^{\circ}\text{C}$ ) или фебрильная (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ ) менее 3 суток	Фебрилитет (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ ) более 3 суток	Температура тела $>39-40^{\circ}\text{C}$ или гипотермия (у детей до 3 месяцев жизни)
Аппетит	Обычный	Снижен	Отказ от еды и питья
Эмоции	Веселый или раздражительный, капризный	Короткая улыбка, вялость	Отсутствие улыбки, тревожное невыразительное лицо, сонливость
Глазной контакт	Есть	Есть	Нет
Крик, плач	Не плачет или крик громкий	Хнычет или рыдает	Слабый, стонущий или пронзительный
Реакция на контакт (изменение крика, когда берут на руки, поглаживают, качают)	Крик вскоре прекращается	Крик на время прекращается, затем возобновляется	Не реагирует, продолжительный крик
Переход от сна к бодрствованию	После пробуждения бодрый, быстрое пробуждение	Просыпается после продолжительной стимуляции	Не пробуждается или едва реагирует
Цвет кожных покровов	Розовые	Бледные, акроцианоз	Бледность, цианоз или серый
Сыпь	Пятнистая, возможна петехиальная	Возможна геморрагическая	Пурпура, синюшные пятна
Симптом «белого пятна» (при надавливании на кожу)	Менее 2 с	Менее 2 с	Более 2 с
Влажность кожи и слизистых оболочек	Обычная	Слизистая оболочка полости рта слегка сухая	Сухость слизистой оболочки полости рта, втянутые роднички, дряблая кожа или липкий пот
Антибиотикотерапия	Не показана	Показана	Показано парентеральное введение препаратов
Госпитализация	Не показана	Показана	В отделение реанимации и интенсивной терапии

нением флуоресцентного красителя с помощью гематологических анализаторов. У больных с БИ определяются незрелые гранулоциты, что свидетельствует о «левом сдвиге» до миелоцитов и промиелоцитов. Отношение незрелые гранулоциты/нейтрофилы может быть использовано при скрининге раннего неонатального сепсиса [34]. В исследовании О.С. Мельничука (2014), включавшем 306 детей в возрасте до 5 лет, из которых у 17,6% была диагностирована ТБИ, пороговое значение (cut-off) незрелых гранулоцитов составило  $0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ , в то время как пороговое значение лейкоцитов было  $14,16 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов –  $7,73 \cdot 10^9/\text{л}$  [5].

СРБ, относящийся к острофазовым белкам пентраксинам, выполняющий роль опсонина и способный в комплексе с полисахаридом и лецитином активировать систему комплемента, появляется в плазме крови через 4–6 ч с момента начала воспаления, его уровень удваивается через 8 ч,

спустя 36–50 ч достигая максимума, колеблющегося выше 500 мг/л, превышающего в 1000 раз нормальный уровень (0,5–1,2 мг/л). При БИ и грибковых инфекциях уровень СРБ выше, чем при ВИ [35]. Вместе с тем диагностическая ценность данного биохимического маркера БИ также имеет определенные ограничения. У  $1/4$  больных ОРВИ СРБ составляет 15–30 мг/л, у некоторых больных с энтеро- и аденовирусной инфекцией – 40–60 мг/л. При ЭВВ-инфекции уровень СРБ составляет 30–60 мг/л у  $1/4$  детей, выше 60 мг/л – у  $1/3$  детей. При инфекции мочевых путей нормальные уровни СРБ определяются у 40% больных [4]. Повышение уровня СРБ, кроме инфекций, характерно для ревматической лихорадки, ревматоидного артрита, злокачественных новообразований, инфаркта миокарда, послеоперационного периода. У пациентов с печеночной дисфункцией уровень СРБ снижен на 50%, будучи малоинформативным. В то же

## Клинико-лабораторные признаки системной БИ у новорожденного ребенка [16, 17]

Органы и системы	Симптомы
Общее состояние	«Ребенок выглядит больным», «ребенок мне сегодня совсем не нравится» (по мнению врача) Гипотермия (<36 °С) или лихорадка (температура тела >38,5 °С), температурный градиент >2 °С между температурой ядра тела (определяется в межлопаточной области при положении ребенка на спине) и стопы
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия >180 уд/мин или брадикардия (ЧСС менее 10-го перцентиля для данного возраста) в отсутствие врожденного порока сердца, терапии бета-блокаторами, внешних стимулов, болевых раздражителей Бледность, централизация кровообращения с плохой кожной перфузией, симптом «белого пятна» более 3 с Артериальная гипотензия (среднее артериальное давление менее 5-го перцентиля для гестационного возраста)
Органы дыхания	Апноэ, тахипноэ, стонущее дыхание, брадипноэ Одышка Нарастание потребности в кислороде, особенно у доношенного ребенка Легочное кровотечение
Кожные покровы, мягкие ткани	Бледность, сероватый колорит кожных покровов, цианоз, желтуха Петехии, кровотечения из мест инъекций Гнойничковые высыпания, абсцессы, омфалит, паронихии, гиперемия кожи в местах уколов или по ходу стояния катетера Отеки, склерема
Желудочно-кишечный тракт	Слабое сосание, отказ от пищи Отсутствие усвоения питания, плоская весовая кривая Вздутый живот, замедленный пассаж по желудочно-кишечному тракту, отсутствие кишечного шума при аускультации Рвота, диарея, запор, желудочно-кишечное кровотечение Гепато-, спленомегалия
Центральная нервная система	Сонливость или повышенная возбудимость Мышечная гипо- или гипертония Повышенная чувствительность к прикосновению (гиперестезия) Судороги, напряженные роднички
Обмен веществ	Снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в первые сутки жизни, менее 1 мл/кг/ч в возрасте старше первых суток жизни Гипогликемия (менее 2,6 ммоль/л) или гипергликемия (более 10 ммоль/л), зарегистрированные как минимум дважды при соответствующей возрасту скорости поступления глюкозы Метаболический и респираторный ацидоз Повышение уровня лактата выше 2 ммоль/л Гипербилирубинемия, холестаз Тромбоцитопения (менее $150 \cdot 10^9$ /л), ДВС-синдром

время данный показатель может иметь прогностическую ценность, повышаясь при сепсисе >50 мг/л, при септическом шоке >100 мг/л [35].

ПКТ является прогормоном кальцитонина – продукта С-клеток щитовидной железы. Впервые он был описан при изучении патогенеза гипокальциемии у женщин с синдромом стафилококкового токсического шока [36]. Под воздействием провоспалительных цитокинов при БИ в клетках почти всех органов организма происходит взрывообразное повышение продукции ПКТ, являющегося в настоящее время признанным маркером сепсиса [37]. Полагают, что уровень ПКТ при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, выше, чем при инфекциях, вызванных грамположительными бактериями [35]. Уровень ПКТ 0,5–2 нг/мл свидетельствует о локальной БИ, но встречается и у 20% детей больных ОРВИ; >2 нг/мл – о ТБИ с бактериемией. Вместе с тем уровень ПКТ >2–4 нг/мл обнаруживали у некоторых больных с энтеро- и аденовирусной инфекцией [4]. Альтернативными бактериальной, гриб-

ковой или паразитарной инфекции причинами повышения ПКТ являются синдром системной воспалительной реакции новорожденных, являющийся транзиторным пограничным переходным физиологическим состоянием (табл. 3); нейрогормональные опухоли (рак щитовидной железы, карциноид, мелкоклеточный рак легких); неинфекционная системная воспалительная реакция (ингаляционное и аспирационное повреждение легких, панкреатит, тромбоэмболия брыжейки, тепловой удар); травмы (механические, хирургические, ожоговые, синдром длительного сдавления, родовая травма) [35, 38].

Повышение уровней СРБ и ПКТ является независимым фактором, свидетельствующим о потенциально опасной инфекции. Кроме того, определение уровней СРБ и ПКТ служит показателями эффективности назначенной антибактериальной терапии, снижение их уровней считается признаками выздоровления и основанием для отмены антибиотикотерапии [35]. Уровень ПКТ в крови максимально повышается через 2–4 ч после бактериального заражения, в то время как

## Лабораторные гематологические и биохимические маркеры БИ у детей в зависимости от возраста [4, 5, 17, 20–22]

Маркеры	Возраст	Пороговое значение (cut-off)
Лейкоцитоз	1–2 дня	$>30-34 \cdot 10^9/\text{л}$
	3–7 дней	$>20-34 \cdot 10^9/\text{л}$
	8–30 дней	$>19,5 \cdot 10^9/\text{л}$
	1 месяц – 1 год	$>17,7 \cdot 10^9/\text{л}$
	2–5 лет	$>15,5 \cdot 10^9/\text{л}$
	6–12 лет	$>13,5 \cdot 10^9/\text{л}$
	13–18 лет	$>11 \cdot 10^9/\text{л}$
Лейкопения	1–7 дней	$<10 \cdot 10^9/\text{л}$
	8 дней – 5 лет	$<5 \cdot 10^9/\text{л}$
	6–18 лет	$<4,5 \cdot 10^9/\text{л}$
Нейтрофилез	1–2 дня	$>20 \cdot 10^9/\text{л}$
	3–7 дней	$>7 \cdot 10^9/\text{л}$
	$\geq 8$ дней	$>7,73-10 \cdot 10^9/\text{л}$
Нейтропения	1–2 дня	$<5 \cdot 10^9/\text{л}$
	3–7 дней	$<2 \cdot 10^9/\text{л}$
	8–28 дней	$<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$
Увеличение количества юных форм нейтрофилов	1–2 дня	$>5 \cdot 10^9/\text{л}$
	3–28 дней	$>1,5 \cdot 10^9/\text{л}$
Нейтрофильный индекс*	1–5 дней	$\geq 0,2-0,25$
	6–28 дней	$\geq 0,2$
С-реактивный белок	1–28 дней	$>10 \text{ мг/л}$
	$>28$ дней	$>30-37 \text{ мг/л}$
Прокальцитонин	0–6 часов	$>2 \text{ нг/мл}$
	6–12 часов	$>8 \text{ нг/мл}$
	12–18 часов	$>15 \text{ нг/мл}$
	18–30 часов	$>21 \text{ нг/мл}$
	30–36 часов	$>15 \text{ нг/мл}$
	36–42 часов	$>8 \text{ нг/мл}$
	42–72 часа	$>2 \text{ нг/мл}$
	$\geq 3$ дней	$>0,5-0,95 \text{ нг/мл}$

\*Отношение количества юных форм к общему количеству нейтрофилов.

СРБ достигает максимума в крови через 12–24 ч, поэтому диагностическая точность определения ПКТ может быть ниже по сравнению с СРБ [39]. По данным О.С. Мельничука (2014), наибольшее влияние на посттестовую вероятность ТБИ оказывают среди всех рассматриваемых маркеров результаты исследования СРБ. Так, при уровне СРБ  $\geq 37 \text{ мг/л}$  вероятность ТБИ составляет 70%, при уровне СРБ  $< 37 \text{ мг/л}$  – всего 4%, при этом пороговое значение ПКТ для БИ составило 0,95 нг/мл [5]. Угнетающее действие на синтез ПКТ при сепсисе оказывают кортикостероидные гормоны, что может приводить к получению ложноотрицательных результатов данного теста и требует обязательного учета предшествующей гормональной терапии при интерпретации результатов теста в клинической практике [40].

В отечественной педиатрии концепция ТБИ пока не нашла должного места. При оценке клинического состояния тяжело больных детей с инфекционными заболеваниями в нашей стране традиционно продолжает использоваться термин «инфекционный токсикоз», причинами данного

патологического состояния могут являться как вирусные, так и бактериальные возбудители, принимать решение об этиотропной терапии на основании его выявления неправомерно. С этой точки зрения, оценка клинических и лабораторных маркеров БИ предпочтительна. Вместе с тем в связи с наличием многочисленных альтернативных БИ причин повышения уровня лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ и ПКТ очень важно одновременно оценивать несколько лабораторных маркеров БИ у одного пациента.

**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

**Источники финансирования:** исследование выполнено в рамках инициативной научно-исследовательской работы Медицинского института РУДН по теме «Изучение клинико-патогенетических аспектов врожденных и приобретенных заболеваний легких у детей».

Ovsyannikov D.Yu.  0000-0003-3452-8666

Eliseeva T.I.  0000-0002-1769-3670

1. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, Fitzgerald JM, Marra CA. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma? a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006; 129 (3): 610–618.
2. Лихорадка у детей: руководство. А. Саиб Эль-Радхи, Дж. Кэрролл, Н. Клейн, ред. Пер. с англ. под ред. В.К. Таточенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 400.
3. Бакрадзе М.Д., Чащина И.В., Таточенко В.К., Митюшин И.Л. Как отличить бактериальную инфекцию от вирусной и чем ее лечить. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (4): 139–144.
4. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. А.А. Баранов, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, ред. М.: ПедиатрЪ, 2017: 320.
5. Мельничук О.С. Показатели гемограммы и сыровоточные маркеры воспаления при фебрильных инфекциях у детей: Автореф. дисс. .... канд. мед. наук. М., 2014: 25.
6. Bleeker SE, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Donders AR, Moons KG, Moll HA. Validating and updating a prediction rule for serious bacterial infection in patients with fever without source. *Acta Paediatr*. 2007; 96 (1): 100–104.
7. Galetto-Lacour A, Gervais A. Identifying severe bacterial infection in children with fever without source. *Expert. Rev. AntiInfect. Ther*. 2010; 8 (11): 1231–1237.
8. Pantell RH, Naber M, Lamar R, Dias JK. Fever in the first six months of life: risks of underlying serious infection. *Clin. Pediatr*. (Phila). 1980; 19 (2): 77–82.
9. Bonadio WA, Hegenbarth M, Zachariason M. Correlating reported fever in young infants with subsequent temperature patterns and rate of serious bacterial infections. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 1990; 9 (3): 158–160.
10. McCarthy PL, Dolan TF. The serious implications of high fever in infants during their first three months. Six years' experience at Yale-New Haven Hospital Emergency Room. *Clin. Pediatr*. (Phila). 1976; 15 (9): 794–796.
11. Bonadio WA, McElroy K, Jacoby PL, Smith D. Relationship of fever magnitude to rate of serious bacterial infections in infants aged 4–8 weeks. *Clin. Pediatr*. 1991; 30: 478–480.
12. Eagles D, Stiell IG, Clement CM, Brehaut J, Kelly AM, Mason S, Kellermann A, Perry JJ. International survey of emergency physicians' priorities for clinical decision rules. *Acad. Emerg. Med*. 2008; 15 (2): 177–182.
13. Bonadio WA. The history and physical assessments of the febrile infant. *Pediatr. Clin. North. Am*. 1998; 45 (1): 65–77.
14. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayden A, Irwig L, Fitzgerald DA, Isaacs D, McCaskill M. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ*. 2010; 20; 340: 1594.
15. Гадля Д.Д. Клинико-лабораторная диагностика тяжелых бактериальных инфекций у детей: Автореф. дисс. .... канд. мед. наук. М., 2014: 24.
16. Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г. Неонатология. Практические рекомендации. М.: Медицинская литература, 2011: 562.
17. Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В., Митрохин С.Д., Крохина К.Н., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Левадная А.В., Любасовская Л.А., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н., Крючко Д.С. Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. *Неонатология: новости, мнение, обучение*. 2014; 1 (3): 95–106.
18. Elhassanien AF, Hesham AA, Alrefae F. Fever without source in infants and young children: dilemma in diagnosis and management. *Risk Manag. Healthc. Policy*. 2013; 29 (6): 7–12.
19. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch. Dis. Child*. 1999; 81: 417–421.
20. Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Дегтярева М.В. Сепсис. В кн.: Неонатология. Национальное руководство. Н.Н. Володин, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 673–687.
21. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пишенисов К.В. Сепсис новорожденных. СПб.: СПбГПМУ, 2018: 176.
22. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2005; 6 (1): 2–8.
23. Ионов О.В., Крохина К.Н., Горбачева Л.М., Балашова Е.Н., Долгушина Н.В., Антонов А.Г., Крючко Д.С., Зубков В.В. Является ли лейкоцитоз значимым диагностическим маркером инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных в возрасте старше 72 ч жизни? *Неонатология: новости, мнение, обучение*. 2016; 1 (11): 81–88.
24. Бакрадзе М.Д., Дарманян А.С. Дифференциальная диагностика острых бактериальных и вирусных тонзиллитов у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009; 1 (2): 56–61.
25. Киселева Н.М., Кузьменко Л.Г., Нкане Нюжа Н. Стресс и лимфоциты. *Педиатрия*. 2012; 91 (1): 137–143.
26. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J. Pediatr*. 1979; 95: 89–98.
27. Неонатология. В 2 т. Т.Л. Гомелла, М.Д. Каннингем, Ф.Г. Эял, ред. Пер. с англ. под ред. Д.Н. Дегтярева. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2015; 2: 864.
28. Дэвис П.А., Готтефорс Л.А. Бактериальные инфекции плода и новорожденного. А.Г. Румянцев, ред. М.: Медицина, 1987: 147–187.
29. Bellamy GJ, Hinchliffe RF, Crawshaw KC, Finn A, Bell F. Total and differential leucocyte counts in infants at 2, 5 and 13 months of age. *Clin. Lab. Haematol*. 2000; 22 (2): 81–87.
30. Haddy TB, Rana SR, Castro O. Benign ethnic neutropenia: what is a normal absolute neutrophil count? *J. Lab. Clin. Med*. 1999; 133 (1): 15–22.
31. James RM, Kinsey SE. The investigation and management of chronic neutropenia in children. *Arch. Dis. Child*. 2006; 91 (10): 852–858.
32. Karavanaki K, Polychronopoulou S, Giannaki M, Haliotis F, Sider B, Brismitzi M, Dimitriou C, Scordias G, Marangou F, Stamatiadou A, Avlonitis S. Transient and chronic neutropenias detected in children with different viral and bacterial infections. *Acta Paediatr*. 2006; 95 (5): 565–572.
33. Cornbleet PJ. Clinical utility of the band count. *Clin. Lab. Med*. 2002; 22 (1): 101–136.
34. Bender L, Thaarup J, Varming K, Krarup H, Ellermann-Eriksen S, Ebbesen F. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis. *Dan. Med. Bull*. 2008; 55 (4): 219–223.
35. Рыбицкий З. Антибиотикотерапия в проблематике госпитальных инфекций. Люблин: Макмед, 2014: 350.
36. Chesney RW, McCarron DM, Haddad JG, Hawker CD, DiBella FP, Chesney PJ, Davis JP. Pathogenic mechanisms of the hypocalcemia of the staphylococcal toxic-shock syndrome. *J. Lab. Clin. Med*. 1983; 101 (4): 576–585.
37. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, de la Torre M, Palacios M, Berlese P, Ruano A. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*. 2012; 130 (5): 815–822.
38. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. В 2 т. М.: МЕДпресс-информ, 2009; 1: 139–185.
39. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudestuys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect. Dis*. 2004; 4 (10): 620–630.
40. Бирюкова Т.В., Солдатова И.Г., Володин Н.Н., Милева О.И., Продеус А.П., Галеева Е.В., Давыдова Н.В., Боровкова Н.Б., Климанов И.А., Котов А.Ю., Симбирцев А.С., Дегтярева М.В. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина 8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе. *Педиатрия*. 2007; 86 (4): 43–50.