



Ермоленко К.Д.¹ ✉, Раздьяконова И.В.¹, Ермоленко К.Ю.^{1,2}

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

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Диагностическая ценность шкалы Кларка для прогнозирования этиологии кишечных инфекций у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор данных, написание статьи, работа с источниками литературы – Ермоленко К.Д.; сбор данных – Раздьяконова И.В.; статистический анализ полученных результатов, написание статьи, работа с источниками литературы – Ермоленко К.Ю.

Подана: 25.05.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: ermolenko.kd@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить диагностическую ценность шкалы Кларка (ШК) как раннего предиктора этиологии заболевания у детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 1207 детей, госпитализированных с ОКИ различной этиологии, в возрасте от 12 месяцев до 17 лет. Были проанализированы баллы по ШК, абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и уровень С-реактивного белка (СРБ).

Пациенты были разделены на группы с неспецифическими, вирусными и бактериальными ОКИ в зависимости от возбудителей, обнаруженных с помощью теста мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. Пациенты в бактериальной группе имели значительно более высокие значения СРБ и баллы ШК по сравнению с пациентами в вирусной группе и значительно более высокие баллы ШК по сравнению с пациентами в неспецифической группе ($P < 0,05$). Пациенты в вирусной группе имели значительно более высокие баллы ШК, чем в неспецифической группе ($P < 0,05$). Логистический регрессионный анализ показал, что ШК была наиболее эффективным диагностическим инструментом для прогнозирования типа возбудителя ($P < 0,05$). Площадь под кривой рабочих характеристик приемника для ШК была значительно больше, чем для АЧН и СРБ ($P < 0,05$). При пороговом значении 10 по ШК может быть достигнута приемлемая диагностическая точность для различения бактериальных и вирусных патогенов при ОКИ.

Заключение. ШК можно считать полезным и надежным инфекционным маркером детского гастроэнтерита. ШК может быть хорошим ранним предиктором типа возбудителя, позволяющим разработать план лечения до того, как будут доступны результаты посева кала или ПЦР-теста.

Ключевые слова: ребенок, гастроэнтерит, шкалы относительных значений, нейтрофилы, С-реактивный белок

Ermolenko K.¹ , Razdiakonova I.¹, Ermolenko K.^{1,2}

¹ Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg State Medical Pediatric University, St. Petersburg, Russia

Diagnostic Value of the Clark Scale for Predicting the Etiology of Intestinal Infections in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: data collection, writing an article, working with literature sources – Ermolenko K.; data collection – Razdiakonova I.; statistical analysis of the results obtained, writing an article, working with literature sources – Ermolenko K.

Submitted: 25.05.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: ermolenko.kd@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the diagnostic value of the Clarke scale (SC) as an early predictor of the etiology of the disease in children with acute intestinal infections (AII).

Materials and methods. A retrospective study of 1207 children hospitalized with AEI of various etiologies aged from 12 months to 17 years was carried out. SC scores, absolute neutrophil count (ANC) and C-reactive protein (CRP) levels were analyzed.

Patients were divided into non-specific, viral and bacterial groups depending on the pathogens detected using the multiplex polymerase chain reaction (PCR) test.

Results. Patients in the bacterial group had significantly higher CRP values and SK scores compared to patients in the viral group and significantly higher SK scores compared to patients in the nonspecific group ($P < 0.05$). Patients in the viral group had significantly higher SK scores than those in the nonspecific group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that SC was the most effective diagnostic tool for predicting pathogen type ($P < 0.05$). The area under the receiver performance curve for SC was significantly larger than for ANC and CRP ($P < 0.05$). At a cut-off value of 10 on the QQ scale, acceptable diagnostic accuracy can be achieved to distinguish between bacterial and viral pathogens in AII.

Conclusion. SK can be considered a useful and reliable infectious marker of childhood gastroenteritis. SK may be a good early predictor of pathogen type, allowing a treatment plan to be developed before stool culture or PCR test results are available.

Keywords: child, gastroenteritis, scales of relative values, neutrophils, C-reactive protein

■ ВВЕДЕНИЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одной из ведущих проблем детской инфектологии, что обусловлено их ubicвитарной распространенностью и высокой социально-экономической значимостью. Ежегодно в мире регистрируется не менее 1 млрд диарейных заболеваний и не менее 600 тысяч смертей от кишечных инфекций различной этиологии [1, 2]. Именно в детской популяции отмечается наибольшее количество тяжелых форм ОКИ и диагностических ошибок, связанных с клинической интерпретацией вероятной этиологии заболевания [3].

Идентификация возбудителя помогает определить подходящую терапию и предотвратить ненужное лечение антибиотиками, которое способствует возникновению резистентности бактерий. Соответствующая своевременно начатая антибактериальная терапия может снизить тяжесть инфекционного процесса при бактериальных инфекциях и даже спасти жизнь пациента [4].

Вопрос проведения дифференциальной диагностики между вирусными и бактериальными ОКИ является одним из наиболее сложных в практической деятельности любого врача [5]. Стандартной диагностической мерой для выявления бактериальных патогенов является посев кала. Однако это занимает много времени при низкой чувствительности к некоторым патогенам. Экспресс-тесты кала на такие факторы, как скрытая кровь и лейкоциты, могут давать противоречивые результаты и не являются надежными скрининговыми тестами. ПЦР-диагностика остается относительно дорогостоящей. Все это говорит о недостатке быстрых и точных диагностических инструментов для прогнозирования идентификации кишечных патогенов на ранней стадии заболевания [6].

Система подсчета баллов Кларка представляет собой шкалу оценки тяжести, которая изначально была разработана для оценки эффективности и действенности ротавирусных вакцин по 7 различным параметрам [7]. Параметры и категории этой шкалы тяжести показаны в табл. 1.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить и сравнить диагностическую ценность шкалы Кларка (ШК) с установленными инфекционными маркерами, такими как абсолютное количество нейтрофилов и уровень С-реактивного белка, у госпитализированных детей с ОКИ как раннего предиктора идентификации возбудителя.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования ретроспективно было проанализировано 1228 историй болезни детей, проходивших лечение в период с января по декабрь 2022 г. в отделении кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Россия.

Исследование проведено как одноцентровое ретроспективное. Диагноз ОКИ считали правомочным при наличии у пациента не менее 3 эпизодов жидкого стула с рвотой или без нее в предшествующие 24 часа в течение менее 7 дней. Пациенты с диареей неинфекционного генеза (острый аппендицит, синдром раздраженного кишечника, пептическая язва и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) из исследования исключались. Были проанализированы баллы по ШК, абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и уровень С-реактивного белка (СРБ). Инфекционные маркеры (АЧН и уровень СРБ) измеряли в периферической крови пациентов в первый день госпитализации. Пациенты были разделены на группы с неспецифическими, вирусными и бактериальными ОКИ в зависимости от возбудителей, обнаруженных с помощью теста мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

У каждого ребенка был взят один образец стула для проведения ПЦР, посева кала и измерения скрытой крови и лейкоцитов во время пребывания в стационаре.

Лабораторное подтверждение диагноза осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс

ОКИ скрин-FL» с применением набора реагентов для выявления и дифференциации генетического материала микроорганизмов рода *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., аденовирусов группы F, ротавирусов группы A, норовирусов 2-го генотипа и астровирусов в клиническом материале (в фекалиях пациентов). Дополнительно у всех пациентов проводилось стандартное бактериологическое исследование фекалий для исключения бактериальных кишечных инфекций.

Пациенты были разделены на 3 группы: ОКИ неуточненной этиологии, вирусные и бактериальные ОКИ – в зависимости от возбудителя, обнаруженного с помощью ПЦР-теста. В неспецифическую группу вошли пациенты без идентифицируемых возбудителей при мультиплексном ПЦР-тесте. Пациенты с несколькими возбудителями в исследование не включались.

Баллы ШК определялись с использованием медицинских карт пациентов. Были собраны следующие данные: возраст, пол, масса тела, рост пациента, количество и продолжительность эпизодов рвоты и диареи, максимальная температура тела, степень обезвоживания и методы лечения. Медицинские записи были просмотрены педиатром, которому не были известны результаты мультиплексного ПЦР-теста.

Данные были проанализированы с использованием SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США) и MedCalc, ver. 12.0 (MedCalc, Остенде, Бельгия). АЧН, СРБ, ШК, скрытую кровь в кале, количество лейкоцитов в кале и параметры ШК в каждой группе сравнивали с использованием однофакторного дисперсионного анализа и тестов хи-квадрат. Были проведены логистический регрессионный анализ и построение кривых рабочих характеристик приемника (ROC) с оптимальными точками отсечки в АЧН, СРБ и ШК. Статистическая значимость была присвоена значениям $P < 0,05$.

Клиническое наблюдение за пациентами осуществлялось ежедневно. Проводили оценку тяжести симптомов острой кишечной инфекции – диареи, рвоты, болей в животе, метеоризма, общих симптомов интоксикации (снижения активности, отсутствия аппетита, нарушения сна), выраженности лихорадочной реакции, наличия катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей и признаков эксикоза (снижение тургора, эластичности кожных покровов, появление сухости слизистых оболочек, наличие жажды и олигоурии).

Тяжесть состояния пациента оценивалась на основании выраженности симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, интоксикации и дегидратации с использованием шкалы Кларка (табл. 1). Сумма баллов соответствовала тяжести течения ОКИ: <9 баллов – легкое течение, 9–16 баллов – среднетяжелое течение, >16 баллов – тяжелое течение.

Основными критериями выздоровления служили клинические показатели: отсутствие диспепсических жалоб, нормализация характера стула, температуры; а также лабораторные признаки: нормализация показателей гемограммы, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, копрограммы.

Все пациенты в условиях стационара получали стандартную комплексную терапию, включающую диетотерапию, регидратацию (инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами и оральная регидратация низкоосмолярными растворами), применение сорбентов, пробиотиков, пребиотиков и ферментных препаратов [8].

Таблица 1

Шкала оценки тяжести состояния детей с острыми кишечными инфекциями по Кларку

Table 1

Clarke scale for assessing the severity of the condition of children with acute intestinal infections

Симптом	Выраженность проявлений		
	1 балл	2 балла	3 балла
Количество дефекаций/день	2–4	5–7	≥8
Длительность диареи (дни)	1–4	5–7	≥8
Количество эпизодов рвоты/день	1–3	4–6	≥7
Длительность сохранения рвоты (дни)	2	3–5	≥6
Лихорадка	37,1–38,2	38,3–38,7	≥38,8
Длительность сохранения лихорадки (дни)	1–2	3–4	≥5
Изменения общего состояния	Взволнованность / отказ от игры	Летаргичность/апатия	Судороги / потеря сознания
Длительность сохранения поведенческих симптомов (дни)	1–2	3–4	≥5

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование было включено 1228 пациентов, но 18 пациентов были исключены из-за неинфекционных причин их симптомов (острый аппендицит, желудочно-кишечное кровотечение, дивертикулит).

Бактериальные возбудители выявлены у 208 пациентов (17,2%), вирусные возбудители – у 496 (41,1%) (табл. 2). У 503 пациентов (41,7%), включенных в неспецифическую группу, возбудителей не выявлено.

Таблица 2

Результаты расшифровки этиологии ОКИ

Table 2

The results of deciphering the etiology of AII

Диагноз	N	%
ОКИ неуточненной этиологии	503	41,67%
Вирусные ОКИ	496	41,09%
Ротавирусный гастроэнтерит	308	25,52%
Норовирусный гастроэнтерит	153	12,68%
Аденовирусный гастроэнтерит	24	1,99%
Астровирусный гастроэнтерит	11	0,91%
Бактериальные ОКИ	208	17,23%
Сальмонеллез	70	5,80%
Шигеллез	4	0,33%
Эшерихиоз	8	0,66%
Кампилобактериоз	58	4,81%
Иерсиниоз	46	3,81%
Псевдотуберкулез	20	1,66%
Клостридиоз	2	0,17%
Всего	1207	



Было обнаружено, что у пациентов в бактериальной группе были значительно более высокие показатели СРБ и ШК по сравнению с вирусной группой и значительно более высокие показатели ШК по сравнению с неспецифической группой ($P<0,05$) (рис. 1). У пациентов с вирусными ОКИ общий балл ШК был значительно выше, чем в группе пациентов с неутонченными ОКИ ($P<0,05$) (рис. 2). Копрологический анализ кала на выявление лейкоцитов и эритроцитов был положительным у 23,8% пациентов в группе бактериальных ОКИ, у 12,7% в группе вирусных ОКИ и у 0% – в неспецифической группе. Частота обнаружения фекальных лейкоцитов (при отсечке

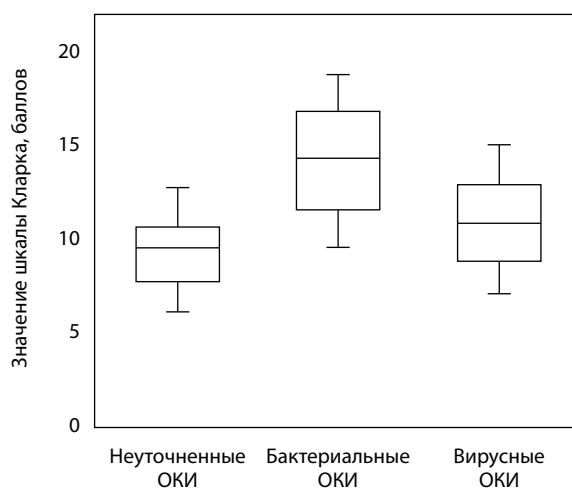


Рис. 1. Различия в значениях количества баллов по шкале Кларка в сравниваемых группах
Fig. 1. Differences in the values of the number of points on the Clark scale in the compared groups

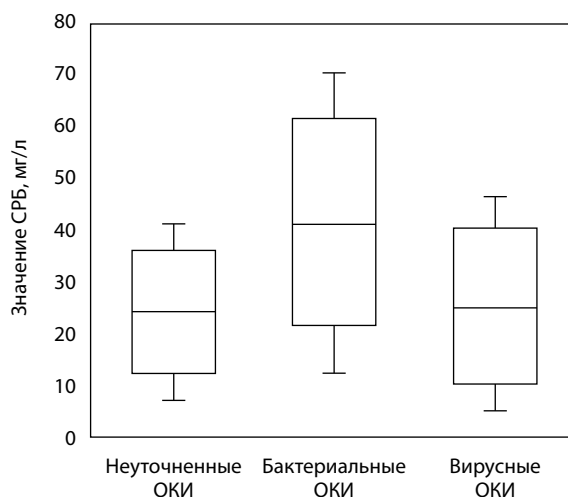


Рис. 2. Различия в значениях уровня СРБ в сравниваемых группах
Fig. 2. Differences in CRP levels in the compared groups

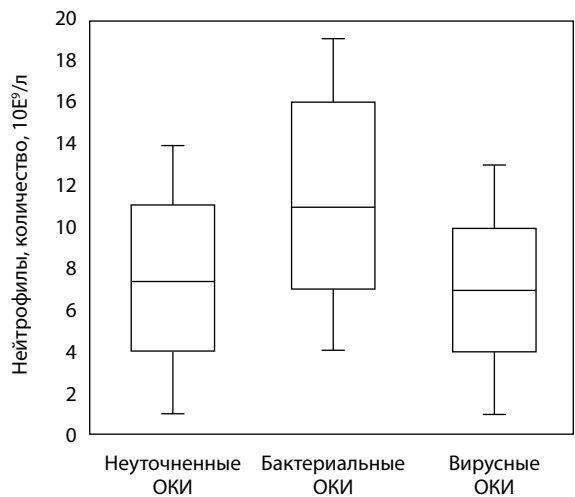


Рис. 3. Различия в значениях абсолютного числа нейтрофилов в сравниваемых группах
Fig. 3. Differences in the values of the absolute number of neutrophils in the compared groups

одной клетки в поле зрения) составила 19% в бактериальной группе, 7,9% в вирусной группе и 0% в неспецифической группе.

У пациентов бактериальной группы выявлены достоверно большее количество эпизодов и большая продолжительность диареи по параметрам ШК, чем в вирусной

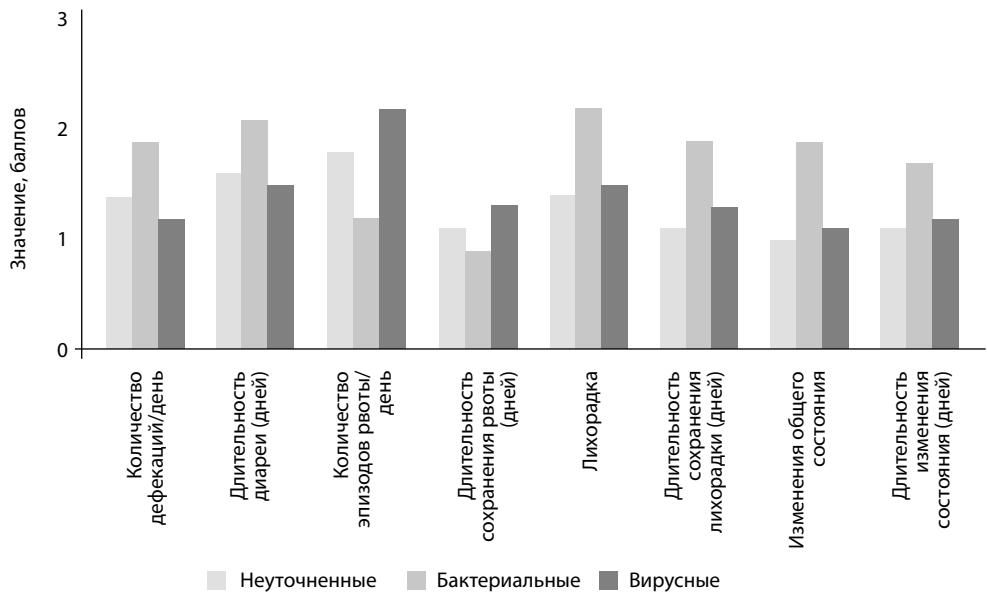


Рис. 4. Результаты средней оценки различных параметров шкалы Кларка у пациентов исследуемых групп
Fig. 4. The results of the average assessment of various parameters of the Clark scale in patients of the studied groups

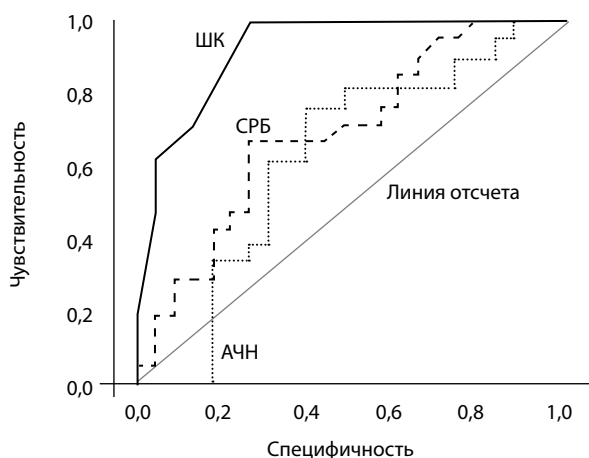


Рис. 5. Результаты ROC-анализа для уровней АЧН, СРБ и VSS между бактериальными и вирусными группами пациентов. АЧН – абсолютное число нейтрофилов; СРБ – С-реактивный белок; ШК – шкала Кларка

Fig. 5. ROC analysis results for ANC, CRP, and VSS levels between bacterial and viral patient groups. ANC – absolute number of neutrophils; CRP – C-reactive protein; SC – Clark scale

и неспецифической групп (P<0,05). У пациентов в вирусной группе частота рвоты была значительно выше, чем в бактериальной и неспецифической группах (P<0,05) (рис. 3). Однако продолжительность рвоты существенно не различалась между группами (P>0,05). Также не было значимых различий по максимальной температуре тела и выраженности обезвоживания (P>0,05).

При многомерном логистическом регрессионном анализе ШК была единственным статистически значимым диагностическим инструментом для выявления присутствия бактериальных патогенов из вирусных групп (отношение шансов [OR] 2,59; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,4–4,8) или из неспецифических групп (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,0–1,5) (P<0,05). Уровни АЧН и СРБ не показали значительной прогностической значимости (P>0,05). Площадь под ROC-кривой (AUC) в ШК составляла 0,92 между бактериальной и неспецифической группами, 0,66 между вирусной

Таблица 3
Результаты ROC-анализа для ШК
Table 3
ROC analysis results for SC

Шкалы	AUC	Стандартная ошибка	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
Вирусные / бактериальные ОКИ	0,729	,098	82%	75%	>11
Бактериальные / неуточненные ОКИ	0,754	,088	63%	83%	>9
Вирусные / неуточненные ОКИ	0,791	,085	63%	88%	>9

и неспецифической группами и 0,85 между бактериальной и вирусной группами ($P < 0,05$) (рис. 4). AUC для уровней АЧН и СРБ среди трех групп не были статистически значимыми.

Следовательно, при сравнении кривых ROC среди значений ШК, АЧН и СРБ ШК превосходила другие тесты (табл. 3). При пороговом значении 9 баллов ШК была способна дифференцировать бактериальные и неспецифические патогены при ОКИ с чувствительностью и специфичностью 100% и 73,9% соответственно ($P < 0,05$).

При пороговом значении 10 баллов ШК имела чувствительность 90,5% и специфичность 60,3% для различения групп бактерий и вирусов ($P < 0,05$) (рис. 4).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты, ШК может быть сопоставима с «традиционными» маркерами инфекционной патологии (АЧН и СРБ) в эффективности прогнозирования этиологии ОКИ у детей. При применении оптимизированной точки 10 баллов по ШК достигалась приемлемая диагностическая точность для различения бактериальных и вирусных патогенов при ОКИ.

Измерения СРБ считаются ключевыми для выявления бактериального гастроэнтерита, особенно у детей. В исследовании были выявлены более высокие средние значения уровней СРБ в бактериальной группе, чем при вирусных ОКИ [9]. Однако на этом фоне отмечаются значительные отклонения от средних значений в обеих группах, служащие причиной диагностических ошибок. Объяснением этого может быть то, что СРБ является неспецифическим маркером системного воспаления и обеспечивает лишь ограниченную диагностическую точность при обнаружении специфических бактериальных инфекций.

Нормальный СРБ не исключает возможности бактериального гастроэнтерита. В нескольких исследованиях сообщается об ограниченном успехе использования СРБ для дифференциации бактериальных и вирусных инфекций [10]. Данные, полученные в нашем анализе, продемонстрировали преимущество ШК над СРБ при выявлении бактериальной этиологии ОКИ.

АЧН является еще одним распространенным лабораторным маркером, используемым в качестве реагента острой фазы из-за доступности тестирования. Наши результаты показали, что маркер АЧН оказался менее точным, чем ШК и СРБ, как и в других исследованиях [11].

Исследование кала на скрытую кровь и лейкоциты не имело диагностической значимости для выявления бактериальных ОКИ в проведенном исследовании. В метаанализе, оценивающем полезность анализа кала на скрытую кровь для диагностики бактериальных ОКИ, этот тест показал несколько худшие результаты, чем фекальные лейкоциты [12, 13].

Было продемонстрировано, что ШК является практичным и точным диагностическим инструментом для прогнозирования патогенов у детей с ОКИ. ШК в качестве неинвазивного теста рекомендуется детям, чтобы избежать болезненных процедур, таких как венепункция или инвазивная эндоскопия. ШК может быть полезна для стандартизации оценки при принятии решений среди клиницистов с разным уровнем подготовки путем оценки симптомов пациентов. По результатам этого исследования мы можем рассматривать лечение антибиотиками в точке отсечки 10 баллов. Мы также можем использовать ШК для оценки эффективности лечения ОКИ путем

повторной оценки. Тем не менее, слабым местом ШК является то, что каждый параметр не в полной мере отражает воспалительный процесс, указывающий на вероятную бактериальную этиологию ОКИ. Поэтому маловероятно, что применение исключительно ШК может быть достаточным для принятия взвешенных решений об этиологии ОКИ и формирования окончательного плана лечения.

Однако в период до получения результатов этиологической расшифровки ШК может быть дополнительным инструментом для определения плана лечения ОКИ у детей.

Наше исследование еще раз продемонстрировало, что в клинической картине у пациентов с вирусными ОКИ преобладает рвота, а при бактериальных инфекциях несколько чаще наблюдается диарея. Бактериальные ОКИ, проникающие в толстую кишку, обычно ассоциировались с большим количеством эпизодов диареи и более длительной диареей по сравнению с обычными вирусными инфекциями. У детей с вирусной ОКИ, поражающей тонкую кишку, рвота была более частой и продолжительной, чем у детей с бактериальной ОКИ. Этот результат, однако, не означает, что данные клинические признаки являются достаточными для проведения дифференциальной диагностики бактериальной и вирусной ОКИ.

В других исследованиях ранее роль ШК в прогнозировании патогенов при ОКИ у детей не изучалась. Мы показали, что ШК может точно дифференцировать бактериальные и вирусные возбудители у детей с ОКИ после сравнения установленных инфекционных маркеров, АНК и СРБ. В нашем исследовании возбудители выявлены у 78,5% пациентов с ОКИ. Наш уровень идентификации был значительно выше, чем 46%, о которых сообщают другие исследования, основанные на культурах из аналогичной возрастной группы. Было показано, что мультиплексная ПЦР, используемая в этом исследовании, превосходит посев для обнаружения патогена у пациентов с ОКИ.

Ограничением исследования был характер самого дизайна ретроспективного исследования. Для уточнения диагностической ценности ШК для прогнозирования вида возбудителей у пациентов с ОКИ в течение длительного времени необходимо проведение проспективного многоцентрового исследования с привлечением большего числа пациентов, включая здоровую группу контроля.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ШК может быть дополнительным и полезным диагностическим инструментом для быстрой идентификации педиатрических пациентов с бактериальными ОКИ, ускоряющим соответствующее лечение. Мы предлагаем включить ШК в качестве диагностического средства при принятии клинических решений для дифференциации подгрупп кишечных патогенов у детей с ОКИ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wiegering V., Kaiser J., Tappe D., Weissbrich B., Morbach H., Girschick H.J. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e401–7.
2. Potapova T.V. Epidemiological and clinical and laboratory aspects of campylobacteriosis. *Farmateka.* 2017;5(13):40. (in Russian)
3. DuPont H.L. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med.* 2014;370:1532–40.
4. Mercado E.H., Ochoa T.J., Ecker L., Cabello M., Durand D., Barletta F. Fecal leukocytes in children infected with diarrheagenic *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1376–81.

5. Ruuska T., Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis.* 1990;22:259–67.
6. Marcus N., Mor M., Amir L., Mimouni M., Waisman Y. The quick-read C-reactive protein test for the prediction of bacterial gastroenteritis in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23:634–7.
7. Aslan A. Comparison of Vesikari and Clark scales regarding the definition of severe rotavirus gastroenteritis in children. *Infectious Diseases.* 2015;47(5):332–337.
8. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:132–52.
9. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448–54.
10. Chen S.M., Ku M.S., Lee M.Y., Tsai J.D., Sheu J.N. Diagnostic performance of serum interleukin-6 and interleukin-10 levels and clinical predictors in children with rotavirus and norovirus gastroenteritis. *Cytokine.* 2012;59:299–304.
11. Gill C.J., Lau J., Gorbach S.L., Hamer D.H. Diagnostic accuracy of stool assays for inflammatory bacterial gastroenteritis in developed and resource-poor countries. *Clin Infect Dis.* 2003;37:365–75.
12. Savola K.L., Baron E.J., Tompkins L.S., Passaro D.J. Fecal leukocyte stain has diagnostic value for outpatients but not inpatients. *J Clin Microbiol.* 2001;39:266–9.
13. Olesen B., Neimann J., Bottiger B., Ethelberg S., Schiellerup P., Jensen C. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: a case-control study. *J Clin Microbiol.* 2005;43:3636–41.