

СТАТЬИ

УДК 616.24-002-053.3

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И МАРКЁРЫ ВОСПАЛЕНИЯ
ПРИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЯХ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ****Боконбаева С.Дж., Насирдинов Ф.Р., Ким Е.Г.***Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек,
e-mail: sbokonbaeva@gmail.com, picaso-uz@mail.ru, el_kim2005@mail.ru*

В статье освещены региональные особенности клинического течения, состояние иммунного статуса и маркёров воспаления при вентилятор-ассоциированных пневмониях (ВАП) новорожденных детей. Изучены клинико-диагностические критерии тяжести и исхода заболевания у доношенных и недоношенных детей. Исследование проводилось на базе Городской детской клинической больницы скорой медицинской помощи (ГДКБСМП) (г. Бишкек) и в Городском перинатальном центре в отделении реанимации новорожденных. Обследован 181 новорожденный. Дети были разделены на 3 группы: 1-я основная группа – 64 доношенных новорожденных с ВАП, 2-я основная группа – 75 недоношенных новорожденных с ВАП, 3-я контрольная группа – 42 больных пневмонией новорожденных, не получивших ИВЛ. Всем детям проводился анализ периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, прокальцитонина. Статистическая обработка проведена при помощи стандартного статистического пакета SPSS-16. Неблагоприятный преморбидный фон у больных доношенных ВАП детей определяется ВПР и сочетанной патологией по сепсису, ЖДА. У недоношенных детей с ВАП сочетанная патология проявляется ВПР, сепсисом и недоношенностью. У доношенных новорожденных, в отличие от недоношенных, отмечается выраженный нейтрофиллез со сдвигом лейкоформулы влево и ускоренное СОЭ ($p < 0,05$). Значительное повышение и торпидное снижение маркеров воспалительного процесса отмечено у недоношенных детей. Впервые выявлены различия в динамике маркеров умерших и выздоровевших больных. Выявленная гиперпродукция провоспалительных цитокинов на фоне не столь заметного повышения противовоспалительного цитокина IL-10 лежит в основе развития каскадной системной воспалительной реакции вплоть до инфекционно-токсического шока, сепсиса и полиорганных дисфункций. Кроме того, отмечается дисфункции гуморального звена иммунитета.

Ключевые слова: вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), клиническая тяжесть ВАП, гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ), новорожденные, цитокины, иммуноглобулины, прокальцитонин, С-реактивный белок

**CLINICAL FEATURES, IMMUNOLOGICAL STATUS
AND MARKERS OF INFLAMMATION
IN VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN NEWBORNS****Bokonbaeva S.Dzh., Nasirdinov F.R., Kim E.G.***Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek,
e-mail: sbokonbaeva@gmail.com, picaso-uz@mail.ru, el_kim2005@mail.ru*

The article highlights the regional features of the clinical course, the state of the immune status and markers of inflammation in ventilator-associated pneumonia (VAP) of newborn children. The clinical and diagnostic criteria of the severity and outcome of the disease in full-term and premature infants were studied. The study was conducted on the basis of the City Children's Clinical Hospital of Emergency Medical Care (GDKBSMP) in Bishkek and in the City Perinatal Center in the neonatal Intensive Care unit. 181 newborns were examined, divided into 3 groups: the 1st main group – 64 full-term newborns with VAP, the 2nd main group – 75 premature newborns with VAP, the 3rd control group – 42 newborn children with pneumonia who did not receive a ventilator. All children underwent peripheral blood analysis with calculation of leukocyte formula and determination of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein, procalcitonin. Statistical processing was carried out using the standard statistical package SPSS-16. The unfavorable premorbid background in patients with full-term VAP children is determined by VPR and combined pathology of sepsis, IDA. In premature infants with VAP, the combined pathology is manifested by VPR, sepsis and prematurity. In full-term newborns, in contrast to premature infants, there is pronounced neutrophilosis with a shift of the leukoformula to the left and accelerated ESR ($p < 0.05$). A significant increase in u and a torpid decrease in markers of the inflammatory process were noted in premature infants. Differences in the dynamics of markers of deceased and recovered patients were revealed for the first time. The revealed hyperproduction of proinflammatory cytokines against the background of a not so noticeable increase in the anti-inflammatory cytokine IL-10, underlies the development of a cascade systemic inflammatory reaction up to infectious-toxic shock, sepsis and multiple organ dysfunction. In addition, there is a dysfunction of the humoral link of immunity.

Keywords: ventilator-associated pneumonia (VAP), clinical severity of VAP, purulent-inflammatory diseases (GVZ), newborns, cytokines, immunoglobulins, procalcitonin, C-reactive protein

Пневмония – тяжелое инфекционно-воспалительное заболевание, занимающее 80% в структуре легочной патологии с высокой летальностью детей, особенно недоношенных, новорожденных детей. В структуре неонатальной заболеваемости и смертности одно из ведущих мест занимают вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП). Применение современных технологий в отделениях реанимации новорожденных в виде искусственной вентиляции легких (ИВЛ), катетеризаций центральных вен, парентерального питания, антибиотикотерапии увеличивает риск контаминации и способствует развитию ВАП [1]. В последние годы у новорожденных всё чаще стали регистрироваться пневмонии с крайне тяжелым и «молниеносным» течением и, несмотря на проводимую современную антибактериальную терапию, продолжает сохраняться высокий процент летальности [2–4]. Следовательно, изучение этиологической структуры, особенностей течения, клиники и лечения пневмоний у детей в современных условиях представляет большую теоретическую и практическую актуальность. Этиологией пневмонии могут быть как бактерии, так и вирусы и грибки. Клинические симптомы вирусной и бактериальной пневмонии схожи. Невозможно определить вид возбудителя пневмонии на основании клинических симптомов или рентгенологических изменений [5]. Согласно рекомендациям ВОЗ (Карманному справочнику), в условиях с ограниченными ресурсами критериями диагноза по клиническому течению классифицируется тяжесть пневмонии у детей. Для диагностирования тяжелой пневмонии у детей с жалобами на кашель или одышку клинически при осмотре врача должен быть по крайней мере один из следующих симптомов:

1. Централный цианоз или насыщение крови кислородом < 90% (по данным пульсоксиметрии).

2. Тяжелая дыхательная недостаточность (например, кряхтящее дыхание или выраженные втяжения уступчивых мест грудной клетки).

3. Признаки пневмонии с системными опасными признаками: неспособность сосать грудное молоко или пить; вялость или отсутствие сознания; судороги.

4. Кроме этого, могут отмечаться некоторые или все признаки пневмонии (тахипноэ, аускультативные: ослабление дыхания, крепитация) [6].

Пневмонию у новорожденных могут вызывать бактерии, вирусы, грибки и паразиты. Однако возраст ребенка на момент начала пневмонии может помочь сузить спектр

пневмопатогенов, поскольку различные возбудители связаны с врожденной, ранней и поздней пневмонией. Но определение возбудителя нижних дыхательных путей остается острой проблемой. Центральная роль в регуляции иммунного ответа организма на внедрение патогенной флоры принадлежит провоспалительным цитокинам, стимулирующим местную воспалительную реакцию с продукцией медиаторов воспаления. При их гиперпродукции развивается каскадная системная воспалительная реакция вплоть до инфекционно-токсического шока, сепсиса, усиления прокоагулянтной активности и полиорган-ных дисфункций [7–9]. Ответной реакцией организма является выброс противовоспалительных цитокинов. Особенно важна роль противовоспалительного ИЛ-10, подавляющего продукцию всех провоспалительных цитокинов. Кроме того, ИЛ-10 может стимулировать синтез IgE, способствуя развитию гуморального иммунного ответа и аллергическую реактивность организма. ИЛ-10 обнаружен в материнском молоке и защищает новорожденных от синдромов воспаления кишечника [10, 11]. Таким образом можно заключить, что течение ВАП зависит от концентрации и соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Их высокий уровень может соответствовать тяжелому течению пневмонии [12–14]. Гуморальный иммунитет у новорожденных в основном представлен трансплацентарным переходом материнского иммуноглобулина G (IgG). Однако отмечают, что при инфекционно-воспалительных заболеваниях иммунная система новорожденного способна к компенсаторной реакции в виде стимуляции гуморального звена иммунитета. IgM [15]. Имеются данные о роли цитокинов и прокальцитонина в развитии осложненных пневмоний у детей раннего возраста. В клинической практике для диагностирования ВАП применяются биохимические маркеры воспалительного процесса: изменение в лейкоцитарной формуле крови, уровни прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ). Важно отметить, что при тяжелом течении пневмоний у детей прокальцитонин (ПКТ) обладает большей специфичностью, чем С-реактивный белок (СРБ) и лейкоцитарная формула, что актуально для ранней диагностики и назначения этиотропной терапии [16, 17].

Цель исследования – выявить особенности клинического течения, цитокиновый статус и маркеры воспаления при ВАП у доношенных и недоношенных новорожденных детей для совершенствования лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на базе Городской детской клинической больницы скорой медицинской помощи (ГДКБСМП) (г. Бишкек) и в Городском перинатальном центре в отделении реанимации новорожденных. В соответствии с поставленной целью обследован 181 новорожденный. Дети были разделены на 3 группы:

1-я основная группа – 64 доношенных новорожденных с ВАП;

2-я основная группа – 75 недоношенных новорожденных детей с ВАП;

3-я контрольная группа – 42 здоровых новорожденных.

Тяжесть клинического течения ВАП и ДН оценивалась по Карманному справочнику ВОЗ (2012).

Нами разработана оценочная таблица тяжести клинического течения ВАП «Основные клинические критерии оценки тяжести ВАП у доношенных и недоношенных новорожденных детей» по ряду показателей.

1. По наличию неотложных признаков, к которым относят:

- нарушение проходимости дыхательных путей или остановка дыхания,
- тяжелая дыхательная недостаточность,
- центральный цианоз,
- симптомы шока,
- кома,
- судороги.

2. Степень тяжести ДН при пневмонии по Карманному справочнику ВОЗ (КС):

- раздувание крыльев носа,
- кивательные движения головы,
- учащенное дыхание (ЧД больше 70 в минуту),
- выраженное втяжение нижней части грудной клетки,
- стонущее дыхание,
- отказ от груди и еды,
- летаргичность или отсутствие сознания,
- степень сатурации: < 92 % и < 80 %.

3. Степени ДН также оценены по шкале Даунса.

4. Оценка реакции проведена по шкалам АГБО и Глазго и степени сатурации.

Наиболее значимыми критериями для оценки тяжести ВАП являются:

- наличие неотложных признаков,
- тяжелая ДН, оценка по шкале Даунса более 7 баллов,
- оценка БО по шкале АГБО,
- оценка 7–4 баллов по шкале ком по Глазго,
- сатурация менее < 92 %.

Всем детям в динамике при поступлении проводилось обследование маркеров воспаления и анализ периферической крови

с автоматическим гематологическим анализатором «HumaCaunt 80TS» (Германия) и «Mindray BC-2300» (Китай) с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Определение уровня С-реактивного белка проводилось на анализаторе «Mindray BA-88A». (Китай). Уровень прокальцитонина определялся на аппаратуре Wondfo (Китай).

Иммунологические исследования: проводилось определение содержания общих иммуноглобулинов разных классов (Ig M, G, A, E), цитокинов ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО. Использовались наборы: «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «IgG общий-ИФА-БЕСТ», «IgM общий-ФА-БЕСТ», «IgE общий-ИФА-БЕСТ», «IgA общий-ИФА-БЕСТ» Исследование проводилось на оборудовании MR-96A Mindray (Китай). Вычисления проводились на электронной таблице Excel-2010 и статистическом пакете SPSS-16.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении анамнеза заболевания установлено, что больные дети с ВАП чаще поступают в стационар на первой неделе жизни и госпитализируются в первые 1–2 дня заболевания с немедленным подключением ИВЛ. Недоношенные дети с ВАП на 1 сутки дольше находились в ОРН и на ИВЛ. Отмечена высокая летальность детей как доношенных (50,0%), так и недоношенных (50,0% и 53,33%, $p > 0,05$). При изучении анамнеза заболевания установлено, что больные дети с ВАП чаще поступают в стационар на первой неделе жизни, как доношенные ($p < 0,01$), так и в большей степени ($p < 0,001$) недоношенные. Новорожденные с ВАП чаще ($p < 0,01$) госпитализируются в первый день заболевания, а дети контрольной группы – позже, на третий и более дней заболевания ($p < 0,01$). Доношенные дети чаще поступают на первой неделе жизни ($p < 0,01$), недоношенные – в равном соотношении по всем возрастам ($p > 0,05$), а дети контрольной группы – в более старшем возрасте ($p < 0,01$). В большинстве случаев ($p < 0,001$) амбулаторного обследования не проводилось как у доношенных ($p < 0,05$), так у недоношенных ($p < 0,01$) детей. Только часть детей амбулаторно получали лечение по назначению врача. Недоношенные дети с ВАП на 1 сутки дольше находились в ОРН и на ИВЛ. Отмечена высокая летальность детей как доношенных (50,0%), так и недоношенных (53,33%), практически в равных ($p > 0,05$) соотношениях (табл. 1).

Таблица 1

Анамнез заболевания, исход

Группа	Доношенные	Недоношенные	Контрольная
Возраст			
Возраст			
С 1 по 7 день	45 (60%) **	31 (48%) ***	–
С 8 дней по 28 дней	9 (12%)	11 (17,19%)	6 (14,28%)
29 дней по 2 мес.	21 (28%)	22 (34,37%)	36 (85,72%)***
Итого	75 (100%)	64 (100%)	42 (100%)
Госпитализация			
1–2 день	40 (62,5%)**	48 (69,57%) **	5 (11,9%)
3 и более	24 (37,5%)	21 (30,43%)	37 (88,1%)
Дома не было:			
– обследования	60 (93,8%)**	74 (98,5%)***	41 (97,62)***
– лечения	33 (51,5%)*	48 (64,0%)**	14 (33,4)
Койко-дни:			
– в больнице	18,07	17,8	9,6
– в ОРН	12,89	13,8	3,05
– на ИВЛ	7,43	8,8	–
Исход:			
– летальный	32 (50%)	40 (53,33%)	–
– выздоровление	32 (50%)	35 (46,67%)	42 (100%)
Всего	64 (100%)	75 (100%)	42 (100%)



Рис. 1. Жалобы матерей доношенных и недоношенных новорожденных детей с ВАП

Типичные для пневмонии жалобы предъявляют матери всех детей с ВАП. Это повышение температуры тела, одышка, кашель, апноэ, отказ от груди, срыгивания, рвота. Однако у недоношенных детей имеются и атипичные жалобы матерей. Они в семь раз чаще жалуются на появление пены изо рта детей, реже ($p < 0,001$) отмечают гипертермия и кашель (рис. 1).

При сравнительном анализе клиники заболевания у доношенных и недоношен-

ных детей разработана оценочная таблица ключевых критериев тяжести заболевания. Установлено, что все критерии тяжести достоверно чаще отмечаются у недоношенных детей (табл. 2).

Сравнительный анализ клинической тяжести ВАП между доношенными и недоношенными детьми показывает, что тяжелая степень ВАП чаще ($p < 0,05$) отмечается у доношенных больных, а крайне тяжелая – чаще ($p < 0,01$) у недоношенных больных (рис. 2).

Таблица 2

Ключевые критерии оценки тяжести ВАП у новорожденных детей

Группа	Доношенные	Недоношенные	Итого
Неотложные признаки	57 (43,51%)	74 (56,49%)	131 (100%)
1. Тяжелая степень ДН	53 (46,49%)	61 (53,51%)	114 (100%)
2. Оценка ДН по Даунсу:			
2–3 балла (легкой степени)	11 (44%)	14 (56%)	25 (100%)
4–6 баллов (средней тяжести)	18 (50%)	18 (50%)	36 (100%)
7 баллов (тяжелой степени)	35 (44,87%)	43 (55,13%)*	78 (100%)
3. Оценка реакции по шкале АГБО:			
– А активное	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)
– Г реагирует на голос	9 (50%)	9 (50%)	18 (100%)
– Б реагирует на боль	23 (42,59%)	31 (57,41%)	54 (100%)
– О без сознания	25 (42,37%)	34 (57,63%)*	59 (100%)
4. Оценка степени комы по шкале Глазго:			
– 15 баллов – сознание ясное	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)
– 11–14 баллов – оглушение	10 (47,62%)	11 (52,38%)	21 (100%)
– 9–10 баллов – сопор	20 (58,82%)	14 (41,18%)	34 (100%)
– 7–4 балла – кома	27 (35,53%)	49 (64,47%)**	76 (100%)
5. Сатурация			
> 92%	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)
< 92%	34 (40,48%)	50 (59,52%)*	84 (100%)
< 80%	23 (48,94%)	24 (32%)	47 (100%)

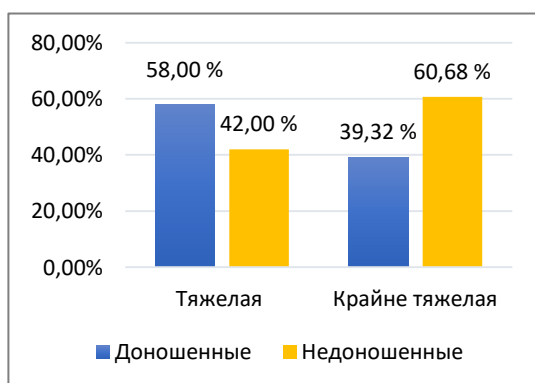


Рис. 2. Степень клинической тяжести ВАП у новорожденных детей

При изучении анализа крови установлено, что у больных при поступлении в отделение реанимации новорожденных (ОРН) отмечается умеренный лейкоцитоз ($p < 0,05$) практически в равных соотношениях ($p > 0,05$) между доношенными и недоношенными детьми, нейтрофилез со сдвигом влево и повышенная СОЭ, более выраженная у доношенных детей ($p < 0,05$). В динамике отмечается снижение уровня нейтрофилов на фоне роста лимфоцитов.

С-реактивный белок достоверно ($p < 0,001$) повышен у всех больных пневмониями детей. На первом этапе исследования наблюдается его 3–5-кратное повышение, особенно выраженное у недоношенных детей с ВАП. В дальнейшем идет снижение по-

казателя к концу пребывания в ОРН, более выраженное ($p < 0,01$) в контрольной группе больных (табл. 3).

В динамике заболевания уровень СРБ снижается, но наиболее значимо в контрольной группе ($p < 0,01$), далее ($p < 0,05$) – у доношенных детей, и остается практически на начальном уровне ($p > 0,05$) у недоношенных детей (рис. 3).

Выявлены значительные отличия в показателях СРБ у умерших и выздоровевших больных с ВАП. При поступлении уровень СРБ у умерших недоношенных достоверно выше, чем у доношенных больных (соответственно $28,36 \pm 1,45$ и $18,35 \pm 1,15$, $p < 0,05$). У выздоровевших больных уровень СРБ выше, чем у умерших, особенно в группе доношенных больных ($p < 0,05$). Однако нет достоверных различий ($p > 0,05$) в показателях СРБ между выздоровевшими доношенными и недоношенными больными (табл. 4).

Отмечаются различия и в динамике СРБ у умерших и выздоровевших больных. У выздоровевших больных уровень СРБ в динамике достоверно снижается ($p < 0,001$) и практически идентичен в обеих группах больных ($p > 0,05$). Иная динамика у умерших больных. К концу наблюдения уровень СРБ достоверно повышается ($p < 0,05$) в обеих исследованных группах. Однако в группе умерших недоношенных уровень СРБ достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе умерших доношенных больных (рис. 4).

Таблица 3

Средние показатели С-реактивного белка у детей

Группа	Доношенные	Недоношенные	Контроль	Норма
1 сутки	23,68±2,55***	29,05±2,97***	18,77±2,75***	0–5 мг/мл
3–5 сутки	19,18±1,63	26,69±2,66	11,08±2,18	0–5 мг/мл
К концу	18,42±1,98	26,28±2,36	7,66±0,72**	0–5 мг/мл

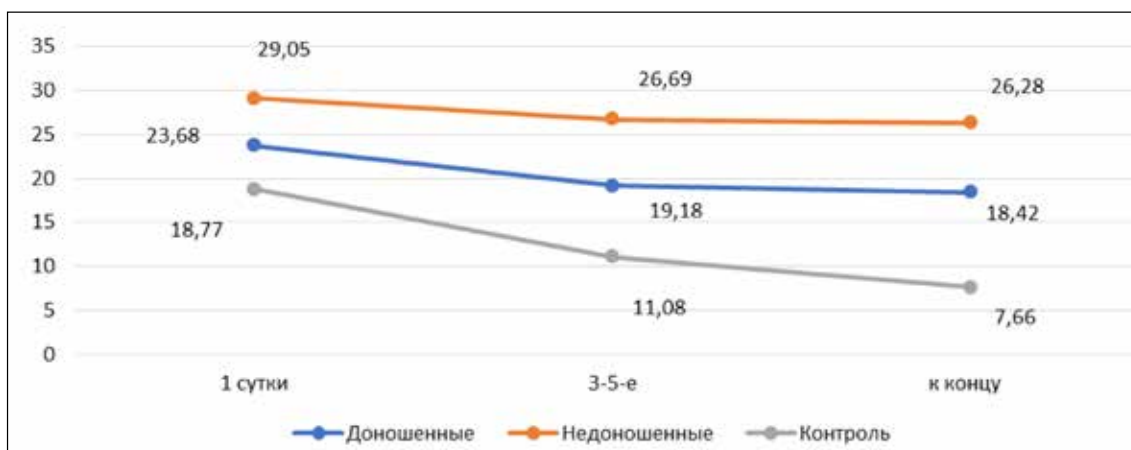


Рис. 3. Динамика СРБ у больных детей

Таблица 4

Сравнительные показатели С-реактивного белка у умерших и выздоровевших больных основных групп

Группа	Доношенные		Недоношенные	
	Умершие	Выздоровели	Умершие	Выздоровели
1 сутки	18,35±1,15	27,34±1,67	28,36±1,45	29,51±1,87
3–5 сутки	20,12±1,54	20,24±1,26	38,89±1,64	18,86±1,46
В конце	28,62±1,78*	6,75±1,12***	42,67±2,98*	8,42±1,26***

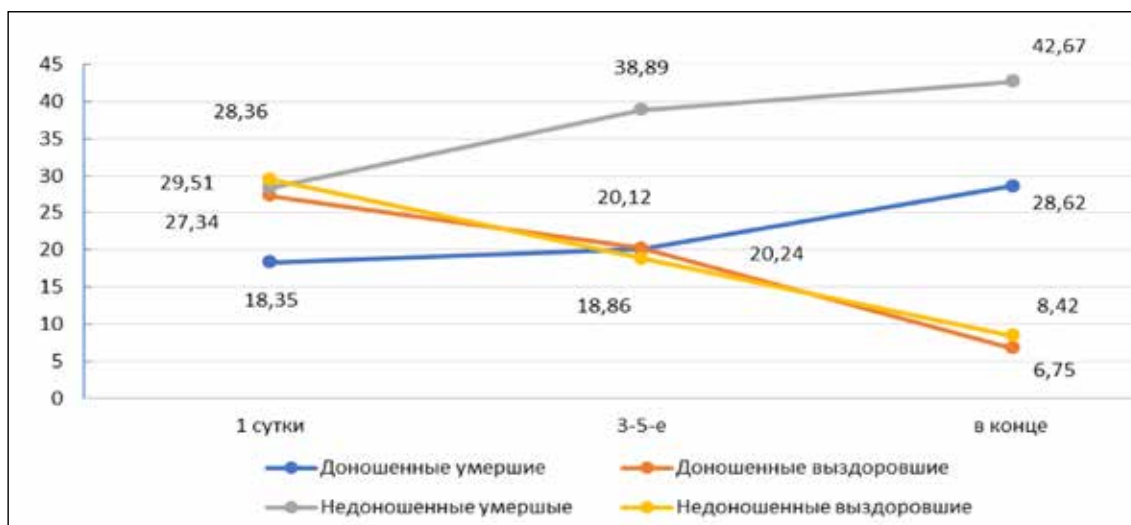


Рис. 4. Динамика СРБ у умерших и выздоровевших больных

Таблица 5

Динамика ПКТ у больных пневмонией новорожденных детей

Группа	Доношенных	Недоношенных	Контрольная	Норма
1 сутки	5,01±1,57**	8,45±2,48***	9,24±4,49***	0,5–2 нг/мл
3 сутки	5,35±1,28**	7,98±1,82***	7,06±6,33***	0,5–2 нг/мл
В конце	5,77±1,57**	11,82±0,81***	0,40±0,03	0,5–2 нг/мл

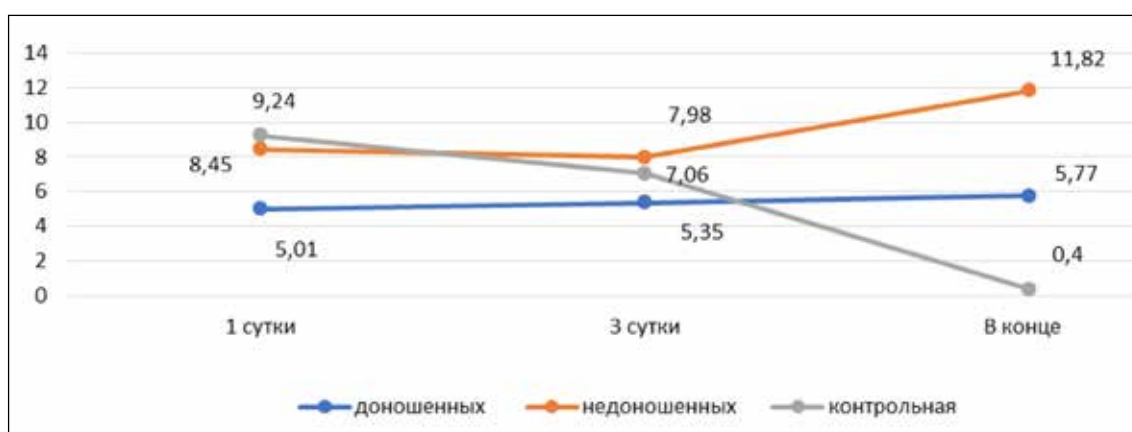


Рис. 5. Динамика ПКТ в исследованных группах детей

Уровень прокальцитонина (ПКТ) также повышен в крови больных всех исследованных групп, но более выраженное повышение ($p < 0,001$) в группе недоношенных детей и контроля (табл. 5).

В динамике заболевания только в группе контроля уровень ПКТ снижается до нормы. А в группе доношенных уровень ПКТ стабилен. Он повышается с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) в группе недоношенных, что свидетельствует о значительном торпидном и прогностически неблагоприятном воспалительном процессе при ВАП у этих больных (рис. 5).

Сравнительный анализ показывает, что уровень ПКТ не имеет достоверных различий между умершими и выздоровевшими доношенными больными ($p > 0,05$). У недоношенных больных ПКТ у умерших больных достоверно выше ($p < 0,01$), чем у выздоровевших. При сравнительном изучении между группами установлено, что у умерших недоношенных ПКТ достоверно выше ($p < 0,01$), чем у умерших доношенных детей. Среди выздоровевших детей не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) в уровне ПКТ между доношенными и недоношенными больными (табл. 6).

Выявлены значительные различия динамики ПКТ у умерших и выздоровевших доношенных и недоношенных детей. У умерших больных показатель ПКТ к концу

нарастает с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$), особенно у недоношенных детей ($p < 0,01$). В группе выздоровевших динамика противоположная: ПКТ к выздоровлению снижается до нормальных физиологических показателей ($p < 0,001$), практически в равных соотношениях ($p > 0,05$) между группами (рис. 6).

При изучении цитокинов выявлено резкое увеличение провоспалительного цитокина IL-6 ($p < 0,001$) в основных группах, практически в равных соотношениях ($p > 0,05$) между доношенными и недоношенными больными. Но если в основных группах он повышен в среднем в 6–7 раз от максимального нормального показателя, то в контрольной группе он повышен только в 5 раз. В итоге формируется системная каскадная реакция образования провоспалительных цитокинов, более выраженная в больных с ВАП. TNF также значительно ($p < 0,001$) повышен, но только в основных группах детей.

Ответной реакцией организма является выброс противовоспалительных цитокинов. Однако уровень IL-10, подавляющего продукцию всех провоспалительных цитокинов, повышен в меньшей степени, чем уровень провоспалительных цитокинов ($p < 0,01$), у доношенных больных детей и в еще меньшей степени ($p < 0,05$) у недоношенных детей. (табл. 7).

Таблица 6

Сравнительные показатели ПКТ
у умерших и выздоровевших больных основных групп

Группа	Доношенные		Недоношенные	
	Умерли	Выздоровели	Умерли	Выздоровели
1 сутки	4,48±1,57	5,32±1,38	12,25±2,67**	5,76±1,28
3–5 сутки	8,04±1,76**	4,68±1,10	13,44±1,46**	5,15±1,12
В конце	10,49±1,92***	0,37±0,62***	20,39±6,47***	1,49±0,84***

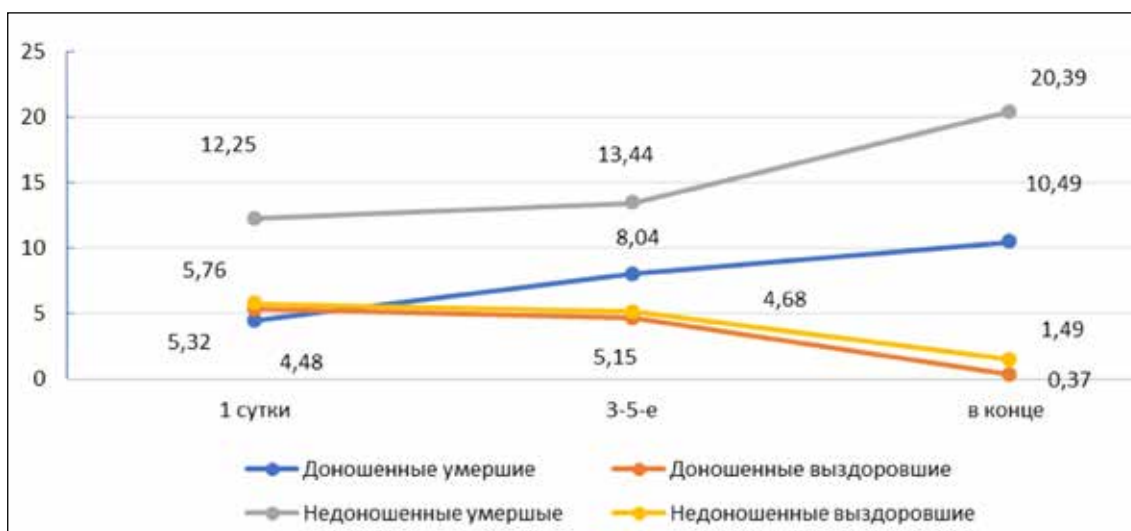


Рис. 6. Динамика уровня ПКТ у умерших и выздоровевших больных

Таблица 7

Показатели цитокинов у исследованных групп

Группа	Доношенные	Недоношенные	Контроль	Норма
Провоспалительные цитокины				
IL-6	78,20±23,84	65,64 ±14,87	51,6±15,18*	0–10 пг/мл
TNF	37,56±29,87	34,23±3,74	9,08±0,98	0–6пг/мл
Противовоспалительные цитокины				
IL-10	61,20±15,5**	45,07±17,54*	36,38±8,61	0–31пг/мл

Таблица 8

Показатели гуморального звена иммунитета

Иммуноглобулины				
Группа	Доношенные	Недоношенные	Контроль	Норма
Ig A	1,96±0,24	2,21±0,64	2,72±0,18	0,7–4,0 г/л
IgM	3,02±1,12	2,82±0,14	3,09±0,04	0,4–2,4 г/л
IgG	22,51±0,91	22,35±2,79	23,05±0,88	7–16 г/л
Ig E	14,4±2,94	21,98±3,57	26,9±5,14*	15 МЕ/мл

Не выявлено ожидаемой при воспалительных заболеваниях стимуляции гуморального звена иммунитета. Ig A, IgM и IgG остаются в пределах возрастных нормативов ($p > 0,05$). Отмечается повышение Ig E в контрольной группе детей ($p < 0,05$), что, возможно, связано с аллергизацией организма больного ребенка. Отмечается дисфункция гуморального звена иммунитета у больных пневмонией, особенно при ВАП, как у доношенных, так и у недоношенных детей (табл. 8).

Выводы

1. Региональной особенностью ВАП у новорожденных детей является стремительное, а порой молниеносное развитие заболевания с выраженными неотложными признаками, угрожающими жизни больных, раннее подключение и длительное пребывание на ИВЛ, крайне тяжелое течение и высокая летальность. У недоношенных детей заболевание протекает чаще в крайне тяжелой степени на более осложненном преморбидном фоне и атипичными жалобами матерей.

2. Разработанная таблица «Ключевые критерии тяжести ВАП» позволяет быстро оценить тяжесть состояния, спектр неотложной помощи и исход заболевания. Оценка ключевых критериев констатирует, что у доношенных детей заболевание протекает в тяжелой степени, а у недоношенных – в крайне тяжелой степени.

3. Медиаторы воспаления в виде лейкоцитоза, нейтрофиллеза, сдвига лейкоформулы влево, повышения СОЭ, СРБ и ПКТ более ВАП выражены и торпидны у недоношенных больных ВАП детей.

4. Уровень СРБ и ПКТ в динамике позволяет прогнозировать тяжесть течения заболевания и его исход. Их высокий уровень и рост в динамике являются и показателями тяжести и неблагоприятного исхода заболевания. Особую группу опасности по уровню СРБ и ПКТ и их динамике представляют недоношенные больные.

5. У больных новорожденных детей особенностью иммунного ответа при ВАП является повышение с высокой степенью достоверности провоспалительных цитокинов с меньшим повышением противовоспалительных цитокинов. Такой иммунный ответ в виде цитокинового шторма свидетельствует о системной воспалительной реакции, что отягощает исход заболевания с развитием генерализации инфекционного процесса и полиорганной недостаточности. Вместо ожидаемой на воспаление стимуляции гуморального звена иммунитета отмечаются нормальные показатели Ig A, IgM и IgG, что свидетельствует о дисфункции гуморального звена иммунитета. Повышение Ig E может

быть связано с аллергизацией. Кроме того, ИЛ-10 может стимулировать синтез IgE.

Список литературы

- Jian-M. Z., Qing Ye. Utility of Assessing Cytokine Levels for the Differential Diagnosis of Pneumonia in a Pediatric Population. *Pediatric Critical Care Medicine. Letters.* 2017. Vol. 18. No. 4. P. 162–166. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001092.
- Шабалов Н.П., Софронова Л.Н. Неонатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 346 с.
- Володина Н.Н. Неонатология – национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 749 с.
- Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерничкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // *Практическая медицина.* 2010. № 6. С. 93–97.
- Киреев С.С., Умарова Д.И. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий.* 2017. № 11 (2). С. 365–372.
- ВОЗ. Информационный бюллетень № 331 (ноябрь 2014 г.). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> (дата обращения: 18.03.2022).
- Рагимова Н.Д. Комплексная оценка состояния недоношенных детей с перинатальной инфекцией // *Современные проблемы науки и образования.* 2019. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28998> (дата обращения: 26.01.2022).
- Rita de C.C.M. de B., Norma L.S., Leuridan C.T., Carlos F.L., Jailson de B.C., Giselia A.P. da S. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia. *BMC Pulmonary Medicine. Letters.* 2016. Vol. 16. No. 170.
- Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Бабаянц А.В., Аврамов А.А. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии // *Вестник интенсивной терапии* 2021 № 1. URL: <https://intensive-care.ru/en/the-role-of-proinflammatory-and-anti-inflammatory-cytokines-in-bacterial-pneumonia-review>. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89.
- Карпова Н.И. Патогенетические механизмы нарушений врожденного и адаптивного иммунитета, системы гемостаза и межклеточных взаимоотношений при респираторно-вирусных инфекциях у часто болеющих детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2011. 138 с.
- Серебренникова С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе // *Сибирский медицинский журнал.* 2008. № 6. С. 5–8.
- Бутрым Н.В. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2011. 145 с.
- Абатуров А.Е., Никулина А.А. Развитие иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* // *Семейная медицина.* 2016. № 6. URL: <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/1340> (дата обращения: 16.01.2017).
- Касохов Т.Б., Цораева З.А., Мерденова З.С., Цораева Л.К., Шляйхер А.Н., Касохова В.В., Мазур А.И. Показатели иммунного статуса у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями // *Современные проблемы науки и образования.* 2016. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24370> (дата обращения: 22.03.2022).
- Bivona G., Agnello L., Scazzone C., Lo Sasso B., Bellia C., Ciaccio M. Procalcitonin and community-acquired pneumonia (CAP) in children. *Clinica Chimica Acta. Letters.* 2015. Vol. 451. Pt B. P. 215–218. DOI: 10.1016/j.cca.2015.09.031.
- Jorge I.F.S., Vicente C.S.D., Pedro P. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias. *Curr Opin Critical Care. Letters.* 2017. Vol. 23. No. 5. P. 391–397. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000442.
- Changqin C., Molei Y., Caibao H., Xiaochun L., Huihui Z., Shangzhong C. Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, C-reactive protein concentration and clinical pulmonary infection score in Ventilator-Associated Pneumonia. *Med Sci (Paris). Letters.* 2018. Vol. 34. No. 1. P. 26–32.