

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯХ У ДЕТЕЙ

Журавлева Л. Н. (liudmilaz@mail.ru), Новикова В. И.

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Витебск, Беларусь

Введение. Пневмонии у новорожденных – актуальная проблема педиатрии в связи со значительной заболеваемостью, высокой инвалидизацией. В настоящее время не подлежит сомнению, что иммунная система играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и исходе заболеваний дыхательной системы у новорожденных.

Цель – исследовать особенности отдельных параметров иммунного статуса у новорожденных детей с пневмониями и обосновать рациональные способы иммунотерапии. *Материал и методы.* Проведено изучение иммунного статуса у 20 здоровых новорожденных детей и у 32 – с неонатальными пневмониями.

Результаты. Состояние иммунитета у новорожденных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями легких характеризуется повышением ранних предшественников Т- и В-лимфоцитов, незрелых Т-лимфоцитов и нейтрофилов, дефицитом зрелых иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов).

Выводы. У новорожденных с пневмониями имеются выраженные нарушения в системе иммунитета и факторах неспецифической защиты, приводящие к вторичной иммунной недостаточности.

Ключевые слова: новорождённые, пневмония, диагностика, иммунный статус, недоношенные дети.

Введение

Проблема инфекционно-воспалительных заболеваний легких новорожденных остается крайне актуальной, что связано с высоким уровнем заболеваемости, они являются основной причиной смерти или осложняют течение основного заболевания. Развитие неонатальных пневмоний, по мнению большинства авторов, во многом связано с особенностями иммунологической резистентности новорожденных [1, 2, 3].

В литературе имеются данные об изменениях со стороны иммунной системы, однако полностью не изучены все изменения звеньев иммунитета при неонатальных пневмониях [4, 5].

Генерализации инфекционных заболеваний различной этиологии у детей способствует широкое применение в отделениях реанимации и интенсивной терапии искусственной вентиляции легких, катетеризации центральных вен, большого количества других инвазивных процедур при недостаточно совершенной системе инфекционного контроля [2, 5, 6].

Неонатальные пневмонии считаются одними из наиболее тяжелых проявлений гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных, занимают существенное место в структуре заболеваемости и смертности детей и встречаются с частотой от 1:1600 до 1:400 живорожденных [6, 7]. На фоне проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) детям с тяжелой дыхательной недостаточностью, катетеризации центральных сосудов с целью проведения инфузионной терапии и парентерального питания, антибактериальной терапии часто происходит смена возбудителя и развитие нозокомиальных поствентиляционных пневмоний, а также грибковой инфекции. Крайне актуальной остается проблема хронизации воспалительного процесса в бронхолегочной системе, возникновения бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных детей.

Клиническая картина и особенности течения инфекционных заболеваний напрямую зависят от уровней продукции про- и противовоспалительных цитокинов, их влияния на иммунорегуляторные и эффекторные иммунные механизмы [8, 9, 10, 13]. В то же время в литературе имеется мало информации о динамике иммунного статуса у новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода, о влиянии провоспалительных цитокинов на функциональные свойства неонатальных нейтрофилов и лимфоцитов [11, 12, 14].

Углубленное изучение иммунопатогенеза пневмоний у новорожденных детей позволит улучшить качество диагностики и прогноза течения болезни, обосновать и использовать рациональные методы иммунотерапии и иммуномодуляции в комплексной интенсивной терапии.

Цель – исследовать особенности отдельных параметров иммунного статуса у новорожденных детей с пневмониями и обосновать рациональные способы иммунотерапии.

Материал и методы

Данное исследование проводилось в 2015-2017 гг. на базах роддомов г. Витебска и Витебского областного детского клинического центра. Под нашим наблюдением находились 32 новорожденных с неонатальными пневмониями (15 детей с врожденной пневмонией и 17 – с респираторным дистресс-синдромом, осложненным пневмонией); группу сравнения составили 20 «условно здоровых» новорожденных без патологии респираторного тракта.

Объектом иммунологического исследования была периферическая кровь новорожденных детей. Исследование венозной крови осуществляли на 7-15-е сутки жизни. Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови основывалась на результатах фенотипирования лимфоцитов после выделения мононуклеарных

клеток на градиенте плотности фиколл-верографин (по *Voium*). Фенотипирование лимфоцитов проводили общепринятым методом люминесцентной микроскопии при окрашивании суспензии мононуклеарных клеток моноклональными антителами к кластерам дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD16, CD25. При проведении этого исследования использовались моноклональные антитела, конъюгированные с флуоресцеинизотиоцианатом или фикоэритрином. Проводилось также определение уровня иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке методом иммуоферментного анализа.

Осуществлялись тщательный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, оценка факторов риска развития осложнений в раннем периоде адаптации, клиническое наблюдение и лабораторное обследование (общий анализ крови, мочи, рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости, биохимический анализ крови).

Результаты и обсуждение

В исследуемой группе было 32 новорожденных ребенка с пневмониями (15 детей с врожденной пневмонией и 17 детей с респираторным дистресс-синдромом, осложненным пневмонией), у которых в раннем неонатальном периоде отмечалась дыхательная недостаточность. Сравнительная характеристика детей указана в таблице 1.

Таблица 1. – Сравнительная характеристика новорожденных с пневмониями и «здоровыми» новорожденными

	Респираторная патология (N=32)	«Здоровые» новорожденные (N=20)
Мальчики (%)	19 (59,38%)	11 (55%)
Девочки (%)	13 (40,62%)	9 (45%)
Средний срок гестации, нед.	33,47±2,46	36,23±1,45
Доношенные (%)	8 (25%)	11 (55%)
Недоношенные (%)	24 (75%)	9 (45%)
Средняя масса тела при рождении, г	1968,69±745,22	2945,56±478,94
Способ родоразрешения: естественный: абс. (%)	14 (43,75%)	13 (65%)
Кесарево сечение	18 (56,25%)	7 (35%)
Пренатальное введение дексаметазона	13 (40,63%)	2 (10%)

Все дети исследуемой группы родились от беременностей высокого риска (угроза прерывания, кольпит, токсокоз в I триместре, анемия, гестоз, эпизоды острых инфекционных болезней и обострение хронических воспалительных заболеваний). В 22 случаях (68,75%) встречались такие осложнения, как фетоплацентарная

недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия, длительный безводный промежуток, первичная слабость родовой деятельности, потребовавшая медикаментозной стимуляции, обвитие пуповины вокруг шеи плода. Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составляла $5,1 \pm 0,6$ балла, на пятой минуте жизни у 9 детей было $6,7 \pm 0,3$ балла, а 23 ребенка находились на ИВЛ. Все новорожденные дети данной группы родились в тяжелом или средней тяжести состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью и перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического генеза, нуждались в проведении комплекса реанимационных мероприятий и интенсивной терапии уже в родильном доме. 23 детям (71,86%) проводилась ИВЛ, средней длительностью $6 \pm 1,2$ дня, инфузионная и посиндромная медикаментозная терапия с учетом кислотно-щелочного состояния, гемоглобина, электролитного состава и биохимических показателей сыворотки крови.

В клинической картине часто наблюдались признаки нарушения деятельности ЦНС: синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, угнетения нервной деятельности, гипертензионно-гидроцефальный или судорожный синдром. По мере стабилизации витальных функций организма все дети были переведены в УЗ «Витебский детский областной клинический центр».

В группу сравнения (контрольную) вошли «условно» здоровые доношенные и почти доношенные дети (35-36 неделя гестации), новорожденные дети (n=20) без признаков неонатальной пневмонии и дыхательной недостаточности. В контрольной группе 16 детей (80%) родились от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом. Неблагоприятное течение такой беременности и осложнения в родах отмечались у 12 женщин (60%). Средняя оценка по шкале Апгар составила на первой минуте жизни $7,8 \pm 0,3$ балла, на пятой минуте жизни – $8,2 \pm 0,1$ балла. Несмотря на нормализацию оценки по Апгар к пятой минуте жизни, признаки транзиторного нарушения неврологического статуса (церебральная ишемия I степени, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости) отмечались в первые сутки жизни у 5 детей. Маловесными к гестационному сроку родились 3 детей. Всем детям с отклонениями в неврологическом статусе и другими транзиторными состояниями в раннем периоде адаптации создавался охранительный режим, проводилась гемостатическая терапия, витаминотерапия, по показаниям назначались ноотропные препараты.

Таким образом, у 13 новорожденных отмечалось физиологическое течение раннего периода адаптации. Они не имели ни соматических, ни неврологических нарушений и были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4-5-е сутки жизни. Из 7 новорожденных, имевших отклонения в раннем периоде адаптации, у всех на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния, устранение неврологических нарушений в течение первых 5-8 дней жизни.

Все они были выписаны домой в удовлетворительном состоянии в возрасте 5-10 суток жизни.

При сопоставлении показателей гемограммы у новорожденных контрольной и исследуемой групп на 5-7-е сутки жизни было выявлено, что для детей с неонатальными пневмониями характерны снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, тенденция к лейкопении, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов) (таблица 2).

Таблица 2. – Сравнение показателей гемограммы у новорожденных контрольной и исследуемой групп на 7-15-е сутки жизни

Показатели	Группа сравнения (n=20)	Дети с неонатальными пневмониями (n=32)
Гемоглобин (г/л)	172,3±15,6	137±11,2 *
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	12,1±1,5	8,1±2,4*
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	1,1±0,3	1,8±0,6 *
Сегментоядерные нейтрофилы (×10 ⁹ /л)	4,3±0,5	3,9±0,7
Эозинофилы (×10 ⁹ /л)	0,19±0,05	0,14±0,06
Лимфоциты (×10 ⁹ /л)	4,1±1,1	3,8±0,7
Моноциты (×10 ⁹ /л)	1,1±0,2	0,9±0,4

Примечание: * – статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$

Хотелось бы также отметить отсутствие достоверной разницы в показателях сегментоядерных нейтрофилов, СОЭ, других показателях лейкоцитарной формулы. Данный факт можно трактовать ареактивностью организма и незрелостью иммунной системы недоношенных детей с неонатальными пневмониями (в исследуемой группе из 32 детей 24 были недоношенными).

Состояние гуморального звена иммунитета оценивалось по концентрации иммуноглобулинов основных классов (таблица 3). Учитывая бактериальный генез воспаления при неонатальных пневмониях, более сниженная продукция Ig A у пациентов данной группы отображает отсутствие достаточного местного и общего иммунного ответа и может быть предиктором формирования рецидивирующей и хронической патологии бронхолегочной системы у детей в последующем. Нами также отмечена некоторая тенденция к повышению IgM, IgG, но без статистически достоверной разницы в обеих группах исследуемых новорожденных.

У детей с неонатальными пневмониями дефицит Т-клеточного иммунитета характеризовался достоверным снижением абсолютного и относительных количеств CD3+, CD4+ и изменением иммунорегуляторного индекса (табл. 4).

Таким образом, состояние иммунитета у новорожденных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями легких характери-

зуется повышением ранних предшественников Т- и В-лимфоцитов, незрелых Т-лимфоцитов и нейтрофилов, дефицитом зрелых иммунокомпетентных клеток (Т и В-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов).

Таблица 3. – Сравнительная характеристика показателей гуморального иммунитета у детей с неонатальными пневмониями

Показатели (г/л)	Группа сравнения (n=20)	Дети с неонатальными пневмониями (n=32)
IgA	1,17±0,2	0,55±0,12*
IgM	0,58±0,14	0,72±0,17
IgG	15,35±0,3	16,9 ±0,45

Примечание: * – статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$

Таблица 4. – Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета у детей с неонатальными пневмониями

Показатели	Группа сравнения (n=20)	Дети с неонатальными пневмониями (n=32)
CD3+ лимфоциты (%)	65,2±7,2	41,3±6,3 *
CD3+ лимфоциты (×10 ⁹ /л)	2,7±0,45	1,3±0,3*
CD4+ лимфоциты (%)	53,5±3,9	31,4±6,7*
CD4+ лимфоциты (×10 ⁹ /л)	2,5±0,4	1,2±0,19*
CD8+ лимфоциты (%)	18,1±1,4	21,2±0,42
CD8+ лимфоциты (×10 ⁹ /л)	0,8±0,13	0,75±0,19
CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс)	2,3± 0,34	1,7±0,26*
CD16+ лимфоциты (%)	18,2±1,4	20,5±3,5
CD16+ лимфоциты (×10 ⁹ /л)	0,85±1,4	0,98±1,9
CD25+ лимфоциты (%)	22,4±3,9	17,3±2,4
CD25+ лимфоциты (×10 ⁹ /л)	0,95±0,37	0,79±0,3

Примечание: * – статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$

Выводы

1. Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о выраженных нарушениях системы иммунитета, факторах неспецифической защиты у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями респираторного тракта, приводящих к вторичной иммунной недостаточности.

2. Это диктует необходимость включения в комплексную терапию инфекционно-воспалительных заболеваний препаратов иммуномодулирующего действия.

Литература

1. Зосимов, А. Н. Детская пульмонология. Принципы терапии / А. Н. Зосимов, В. К. Ходзицкая, С. А. Черкасов. – Москва, 2008. – С. 187-189.
2. Неонатология : национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
3. Баймаханова, Б. Б. Показатели иммунитета у недоношенных новорожденных от матерей с урогенитальной патологией / Б. Б. Баймаханова // Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. – 2004. – Т. 16-17. – С. 77-79.
4. Черняховский, О. Б. Внутриутробные инфекции у новорожденных, факторы риска / О. Б. Черняховский, И. В. Абрамова, О. Л. Полянчикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 1. – С. 80-88.
5. Зубков, В. В. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных / В. В. Зубков, И. И. Рюмина, Н. В. Евтеева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 7. – С. 74-79.
6. Nissen, M. D. Congenital and neonatal pneumonia / M. D. Nissen // Paediatr. Respir. Rev. – 2007. – Vol. 8, iss. 3. – P. 195-203.
7. Duke, T. Neonatal pneumonia in developing countries / T. Duke // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2005. – Vol. 90, iss. 3. – P. 211-219. – doi: 10.1136/adc.2003.048108.
8. Sugitharini, V. Inflammatory mediators of systemic inflammation in neonatal sepsis / V. Sugitharini, A. Prema, E. Berla Thangam // Inflamm. Res. – 2013. – Vol. 62, iss. 12. – P. 1025-1034. – doi: 10.1007/s00011-013-0661-9.
9. Ygberg, S. The developing immune system – from foetus to toddler / S. Ygberg, A. Nilsson // Pediatrics. – 2012. – Vol. 101, iss. 2. – P. 120-127. – doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x.
10. Cord blood cytokine levels in focal early-onset neonatal infection after preterm premature rupture of membranes / C. S. Kurokawa [et al.] // Turk. J. Pediatr. – 2013. – Vol. 55, iss. 6. – P. 598-605.
11. Зубков, В. В. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей / В. В. Зубков, Е. Н. Байбарина, И. И. Рюмина // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 7. – С. 68-73.
12. Prenatal and postnatal risk factors for infantile pneumonia in a representative birth cohort / C. H. Chen [et al.] // Epidemiol. Infect. – 2012. – Vol. 140, № 7. – P. 1277-1285. – doi: 10.1017/S0950268811001890.
13. Cytokines patterns in newborn infants with late onset sepsis / S. Lusyati [et al.] // J. Neonatal Perinatal Med. – 2013. – Vol. 6, iss. 2. – P. 153-163.
14. Evaluation of serum interleukin – 6, 8 and 10 levels as diagnostic markers of neonatal infection and possibility of mortality / H. Boskabadi [et al.] // Iran. J. Basic Med. Sci. – 2013. – Vol. 16, № 12. – P. 1232-1237.

References

1. Zosimov AN, Hodzickaja VK, Cherkasov SA. Detskaja pumonologija. Principy terapii [Children pulmonology. Principles of therapy]. Moskva: Jeksmo; 2008:187-189. (Russian).
2. Volodin NN, editor. Neonatologija. Nacionalnoe rukovodstvo [Neonatology. National leaders]. Moskva: GEOTAR-Media; 2008. 749 p. (Russian).
3. Bajmahanova BB. Pokazateli immuniteta u nedonoshennyh novorozhdennyh ot materej s urogenitalnoj patologiej [Immunity parameters in premature newborns from mothers with urogenital pathology]. *Vestnik Juzhno-Kazahstanskoj medicinskoj akademii* [Journal South-Kazakhstan state. med. acad]. 2004;16-17:77-79. (Russian).
4. Chernjahovskij OB, Abramova IV, Poljanchikova OL. Vnutriutrobnye infekcii u novorozhdennyh, faktory riska [Intrauterine infections in newborns, risk factors]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian journal of perinatology and pediatrics]. 2009;1:80-88. (Russian).
5. Zubkov VV, Rjumina II, Evteeva NV. Rezultaty provedenija klinicheskogo audita infekcionno-vozpалitelnyh zabolevanij u novorozhdennyh [Results of clinical audit of infectious and inflammatory diseases in newborns]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and gynecology]. 2012;7:74-79. (Russian).
6. Nissen MD. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr. Respir. Rev.* 2007;8(3):195-203.
7. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):211-219. doi: 10.1136/adc.2003.048108.
8. Sugitharini V, Prema A, Berla Thangam E. Inflammatory mediators of systemic inflammation in neonatal sepsis. *Inflamm. Res.* 2013;62(12):1025-1034. doi: 10.1007/s00011-013-0661-9.
9. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system – from foetus to toddler. *Pediatrics.* 2012;101(2):120-127. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x.
10. Kurokawa CS. Cord blood cytokine levels in focal early-onset neonatal infection after preterm premature rupture of membranes. *Turk. J. Pediatr.* 2013;55(6):598-605.
11. Zubkov VV, Bajbarina EN, Rjumina II. Diagnosticheskaja znachimost priznakov pnevmonii u novorozhdennyh detej [Diagnostic significance of signs of pneumonia in newborns]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and gynecology]. 2012;7:68-73. (Russian).
12. Chen CH, Wen HJ, Chen PC, Lin SJ, Chiang TL, Hsieh IC, Guo YL. Prenatal and postnatal risk factors for infantile pneumonia in a representative birth cohort. *Epidemiol. Infect.* 2012;140(7):1277-85. doi: 10.1017/S0950268811001890.
13. Lusyati S, Hulzebos CV, Zandvoort J, Sukandar H, Sauer PJ. Cytokines patterns in newborn infants with late onset sepsis. *J. Neonatal Perinatal Med.* 2013;6(2):153-163.
14. Boskabadi H, Boskabadi H, Maamouri G, Tavakol Afshari J, Mafinejad S, Hosseini G, Mostafavi-Toroghi H, Saber H, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G. Evolution of serum interleukins – 6, 8 and 10 levels as diagnostic markers of neonatal infection and possibility of mortality. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2013;16 (12):1232-1237.

SPECIFIC FEATURES OF THE IMMUNE STATUS IN NEONATAL PNEUMONIA IN CHILDREN

Zhuravleva L. N., Novikova V. I.

Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University", Vitebsk,
Belarus

Background. Pneumonia in newborns is a topical problem of pediatrics because of its significant morbidity, high disability. At present, there is no doubt that the immune system plays a leading role in the pathogenesis, clinical manifestations and outcome of respiratory diseases in newborns.

The purpose of the study was to investigate immune status in newborn children with pneumonia.

Material and methods. Immune status was studied in 20 healthy newborns and 32 children with neonatal pneumonia.

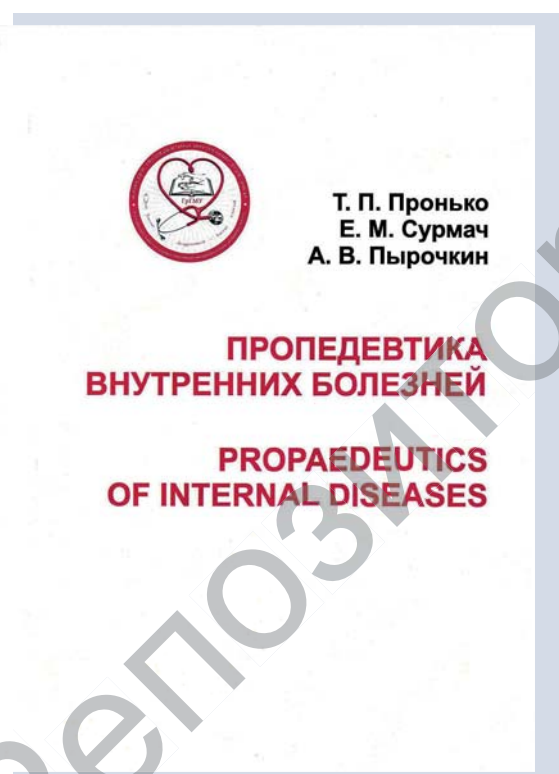
Results. The state of immunity in newborn infants with infectious inflammatory diseases of the lung is characterized by an increase in the early precursors of T and B lymphocytes, immature T-lymphocytes and neutrophils, lack of mature immunocompetent cells (T and B lymphocytes, monocytes and neutrophils).

Conclusions. In newborns with pneumonia there are significant changes in the immune system and factors of nonspecific protection, leading to secondary immune deficiency.

Keywords: newborns, pneumonia, diagnosis, immune status, preterm newborn.

Поступила: 23.03.2018

Отрецензирована: 09.04.2018



Пронько, Татьяна Павловна.

Пропедевтика внутренних болезней : пособие для студентов факультета иностранных учащихся, обучающихся на английском языке (специальность 1-79 01 01 "Лечебное дело") = Propaedeutics of internal diseases : manual for students of Medical Faculty for International Students studying in English medium / Т. П. Пронько, Е. М. Сурмач, А. В. Пырочкин ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра пропедевтики внутренних болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 503 с. : рис., табл. – Библиогр.: с. 502-503. – ISBN 978-985-595-016-6.

Пособие «Пропедевтика внутренних болезней» предназначено для студентов факультета иностранных учащихся с преподаванием на английском языке. Пособие включает следующие разделы: врачебная этика и деонтология, субъективные и объективные методы обследования пациента, основные жалобы, клинические признаки, методы обследования и принципы лечения пациентов с различными заболеваниями внутренних органов. Оно соответствует типовой программе по данной дисциплине и является синтезом отечественных и зарубежных разработок.

The manual "Propaedeutics of Internal diseases" is recommended for students of Medical Faculty for International Students studying in English medium. This manual includes the following sections: medical deontology and medical ethics, subjective and objective methods to examine patients, main complaints, and clinical features, methods of examination and principles of the treatment of patients with different diseases. The manual corresponds to the curriculum on Propaedeutic of Internal Diseases It consists of native as well as foreign elaborations in this subject.