

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

**Хожиметов Абдугофир Ахатович
Ахмадалиев Нусрат Нуманович**

**ЛАБОРАТОРНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ПНЕВМОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ**

МОНОГРАФИЯ

Ташкент 2026

АННОТАЦИЯ

В монографии изложены современные представления о патогенетических особенностях течения и развития осложнений пневмококковой пневмонии у детей. Установлены новые данные о характере изменений показателей эндогенных антимикробных пептидов и более высоких значениях реактантов острой фазы воспаления у детей, больных пневмококковой пневмонией.

Монография предназначена для широкого круга специалистов – педиатров, инфекционистов, терапевтов, специалистов функциональной и лабораторной диагностики.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор

Мухамедова Н.Х.

доктор медицинских наук (DsC), доцент

Мирзаева Ю.Т.

ВВЕДЕНИЕ

Пневмококковая инфекция сохраняет статус одной из ведущих причин инфекционной заболеваемости и смертности в детской популяции, несмотря на существенный прогресс в области антимикробной терапии и вакцинопрофилактики. По оценкам Всемирная организация здравоохранения, ежегодно заболевания, обусловленные *Streptococcus pneumoniae*, приводят к более чем 1,6 млн летальных исходов, из которых около 1 млн приходится на детское население, преимущественно в возрасте до 5 лет (WHO, 2023; O'Brien K.L., 2009). Наибольшая уязвимость отмечается у детей раннего возраста, что обусловлено как иммунологической незрелостью, так и высокой частотой колонизации слизистых оболочек дыхательных путей.

Эпидемиологическая ситуация в экономически развитых странах демонстрирует значительное бремя пневмококковой инфекции даже при наличии развитых систем здравоохранения. Так, в США ежегодно регистрируется от 125 000 до 500 000 случаев пневмонии, около 50 000 эпизодов бактериемии, до 3 000 случаев менингита и порядка 7 млн эпизодов острого среднего отита, ассоциированных с *S. pneumoniae* (McIntosh K., 2002; CDC, 2022). При этом летальность остается наиболее высокой среди детей первых лет жизни и пациентов с дефектами противоинфекционной защиты (Whitney C.G., 2003; Bogaert D., 2004).

В условиях Республики Узбекистан проблема внебольничной пневмонии у детей сохраняет выраженную медико-социальную значимость. По данным региональных эпидемиологических исследований, уровень заболеваемости варьирует в пределах 7–9% ежегодно, достигая максимальных значений в дошкольной возрастной группе (Абдуллаев А.А., 2020; Каримова Н.С., 2021). Наблюдаемые сезонные и территориальные колебания заболеваемости отражают комплексное влияние климатогеографических, социальных и инфекционно-эпидемиологических факторов (Юсупов Ш.Р., 2019).

Несмотря на внедрение современных стандартов диагностики и лечения, а также расширение программ вакцинации, доля пневмоний в структуре общей заболеваемости и смертности детского населения остается стабильно высокой (Rudan I., 2013). Все изложенное указывает на наличие нерешенных вопросов в ранней диагностике и этиологической верификации, а также патогенетически обоснованного лечения данного заболевания.

Ключевую роль в структуре бактериальных пневмоний у детей играет *Streptococcus pneumoniae*, обладающий выраженным инвазивным потенциалом. Частота выявления пневмококка у госпитализированных детей с внебольничной пневмонией остаётся значительной, что подтверждается результатами клинико-лабораторных исследований (Jain S., 2015). В то же время высокий уровень бессимптомного носительства среди детей дошкольного возраста (до 30–60%) формирует устойчивые резервуары инфекции и способствует её активной циркуляции в организованных коллективах (Bogaert D., 2004; Simell B., 2012).

Введение пневмококковых вакцин в национальные календари профилактических прививок, включая Республику Узбекистан, привело к снижению частоты инвазивных форм инфекции, однако не обеспечило полного контроля над заболеваемостью. Ограниченный охват вакцинацией, серотиповая замещаемость возбудителя и возрастные особенности иммунного ответа определяют сохраняющуюся актуальность проблемы (Pilishvili T., 2010; Whitney C.G., 2003).

Существенным ограничением современной клинической практики остается недостаточная точность ранней дифференциальной диагностики пневмоний различной этиологии. Традиционные методы верификации возбудителя характеризуются либо низкой чувствительностью, либо значительной временной задержкой получения результатов. В этой связи возрастает значение поиска биомаркеров, способных отражать специфику воспалительного ответа при пневмококковой инфекции. Перспективным направлением является изучение БОФ и эндогенных антимикробных пептидов

как ключевых эффекторов иммунной системы (Ganz T., 2003; Hancock R.E.W., 2016).

Иммунологическая уязвимость детей раннего возраста к пневмококковой инфекции имеет чёткие онтогенетические предпосылки. Несмотря на трансплацентарную передачу материнских антител, их уровень существенно снижается уже во втором полугодии жизни, тогда как собственный гуморальный иммунитет формируется постепенно и достигает функциональной зрелости лишь к школьному возрасту (Goldblatt D., 2005; Siber G.R., 1990).

Особое внимание в последние годы уделяется системным эффектам пневмококковой инфекции, в том числе поражению органов-мишеней, не относящихся непосредственно к дыхательной системе. Установлено, что при тяжелом течении пневмонии у детей возможно вовлечение почек, проявляющееся нарушением канальцевой функции и развитием синдрома эндогенной интоксикации (Кадырова Д.М., 2022). Биохимическими маркерами такого поражения выступают цистатин С, а также ферменты канальцевого эпителия — аланин- и аспартатаминотрансферазы, повышение концентрации которых в моче свидетельствует о повреждении тубулоэпителиального аппарата (Laterza O.F., 2002; Herget-Rosenthal S., 2004).

Цистатин С представляет особый интерес как универсальный маркер как клубочковой фильтрации, так и канальцевой реабсорбции. Его стабильная скорость синтеза и независимость от мышечной массы выгодно отличают его от креатинина, особенно в педиатрической практике (Grubb A., 1994). Повышение уровня цистатина С в моче отражает нарушение проксимальной тубулярной реабсорбции и может служить ранним индикатором нефропатии при инфекционной интоксикации.

Патогенез пневмонии у детей тесно связан с развитием эндогенной интоксикации, сопровождающейся накоплением метаболитических промежуточных продуктов и нарушением барьерных функций биологических мембран (Вельтищев Ю.Е., 2000). Существенную роль при этом играют

нарушения системы врожденного иммунитета, включая дисбаланс реактивных форм кислорода и азота, а также снижение активности антимикробных факторов — дефензинов, кателицидинов, пентраксинов и других молекул (Hancock R.E.W., 2016).

Дополнительным отягощающим фактором является рост антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae*, что существенно ограничивает эффективность стандартных схем эмпирической терапии (Lynch J.P., 2010). Данный феномен требует постоянного микробиологического мониторинга и разработки новых стратегий рациональной антибактериальной терапии.

Таким образом, совокупность эпидемиологических, иммунологических и клинико-биохимических аспектов пневмококковой инфекции у детей определяет необходимость углубленного изучения механизмов её патогенеза и совершенствования диагностических подходов. Особую значимость приобретает разработка высокочувствительных лабораторных критериев, позволяющих не только верифицировать этиологию заболевания, но и оценивать степень системного поражения, включая дисфункцию почек.

Это обосновывает актуальность настоящего исследования, направленного на интеграцию современных биохимических маркеров воспаления и почечной дисфункции в алгоритмы диагностики пневмококковой пневмонии у детей дошкольного возраста с целью повышения эффективности клинического ведения и прогнозирования исходов заболевания.

ГЛАВА I.

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Острая пневмония продолжает занимать одно из центральных мест в структуре инфекционной патологии детского возраста, оставаясь значимым фактором заболеваемости и смертности. По литературным данным и результатам эпидемиологических исследований, частота встречаемости пневмонии у детей составляет 10-15 случаев (на 1000 детей) до 1 года, возрастает до 15-20 (на 1000 у детей) 1-3 лет и снижается до 5-6 (на 1000 детей) у детей старше 5 лет (Rudan I., 2013; McIntosh K., 2002; Jain S., 2015). В индустриально развитых странах показатели могут достигать 34–40 случаев на 1000 детей, что отражает не только истинную распространенность заболевания, но и особенности диагностики и регистрации (Jain S., 2015).

Несмотря на впечатляющее снижение летальности от пневмонии за последние десятилетия — более чем на 90% — данная патология сохраняет статус одной из ведущих причин смертности детей при респираторных заболеваниях (O'Brien K.L., 2009; Rudan I., 2013). По оценкам Всемирная организация здравоохранения, ежегодно пневмония приводит к смерти около 1,1 млн детей в возрасте до 5 лет, что превышает суммарную смертность от таких инфекций, как ВИЧ-инфекция, малярия и корь (WHO, 2013).

Глобальные инициативы в области контроля пневмонии, в частности реализуемые при участии ЮНИСЕФ и ВОЗ, направлены на интеграцию профилактических и лечебных стратегий. «Глобальный план действий по борьбе с пневмонией и диареей» (GAPD) включает три ключевых направления: защиту (грудное вскармливание, улучшение санитарных условий), профилактику (вакцинация) и своевременное лечение (WHO, UNICEF, 2013). Экономическая оценка показывает, что обеспечение диагностики и антибиотикотерапии в странах с высоким бременем заболевания требует значительных ресурсов, достигающих более 100 млн

долларов ежегодно, что подчеркивает как медицинскую, так и социально-экономическую значимость проблемы (Walker C.L.F., 2013).

Анализ клинических наблюдений показывает, что внебольничная пневмония у детей характеризуется не только высокой частотой первичных эпизодов, но и склонностью к рецидивированию. В ретроспективных исследованиях установлено, что около 10–12% пациентов переносят повторные эпизоды заболевания, при этом ведущая роль в этиологической структуре принадлежит *Streptococcus pneumoniae* (McIntosh K., 2002). Среди других причин выделяют аспирационные механизмы, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, однако в значительной доле случаев (до 50%) этиологическая верификация остается затрудненной, что отражает ограничения диагностических методов (Jain S., 2015).

Факторы риска развития пневмонии у детей имеют мультифакторную природу и включают как биологические, так и социальные компоненты. Авторы к медицинским факторам относят вирусные инфекции, иммунодефицитные состояния, хронические заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой патологии, а также метаболические нарушения (Rudan I., 2013). Существенное значение имеют возрастные особенности: дети младше 5 лет характеризуются повышенной восприимчивостью к инфекции вследствие незрелости иммунной системы (Goldblatt D., 2005). Социальные детерминанты, такие как скученность проживания, посещение детских учреждений и искусственное вскармливание, способствуют увеличению риска инфицирования и распространения возбудителя (Bogaert D., 2004).

В патогенезе пневмококковой инфекции особое значение имеет феномен носительства. Колонизация носоглотки *Streptococcus pneumoniae* является необходимым этапом развития заболевания и широко распространена среди детей раннего возраста (Simell B., 2012). В организованных коллективах риск развития инвазивных форм инфекции возрастает в несколько раз, что подтверждено эпидемиологическими исследованиями (Levine O.S., 1999;

Nuorti J.P., 2000). При этом дети выступают не только как наиболее уязвимая группа, но и как основной резервуар и источник распространения инфекции.

Сезонность заболеваемости пневмококковой инфекцией тесно связана с циркуляцией респираторных вирусов. Периоды подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями сопровождаются увеличением частоты бактериальных осложнений, включая пневмонию (O'Brien K.L., 2009). Повреждение эпителия дыхательных путей, нарушение мукоцилиарного аппарата и снижение локальной местной защиты создают благоприятные условия для инвазии возбудителя.

Иммунная реактивность при пневмококковой инфекции определяется сложным взаимодействием врожденных и адаптивных механизмов. У здоровых детей эффективная работа барьерных систем, фагоцитов и гуморального звена иммунитета обеспечивает элиминацию возбудителя. Однако при функциональной незрелости или дефектах иммунной системы риск генерализации инфекции существенно возрастает (Hancock R.E.W., 2016). Ключевую роль в первичном иммунном ответе играют антимикробные пептиды, цитокины и клетки врожденного иммунитета, обеспечивающие ограничение распространения патогена на ранних этапах инфекции.

Таким образом, современное понимание этиопатогенеза пневмококковой пневмонии у детей базируется на представлении о многоуровневом взаимодействии возбудителя, макроорганизма и факторов внешней среды. Высокая частота носительства, возрастные особенности иммунного ответа, влияние сопутствующих факторов и ограниченные возможности ранней диагностики формируют предпосылки для тяжелого течения заболевания и развития осложнений. Изложенное определяет необходимость углубленного изучения механизмов иммунной защиты и разработки новых прогностическо-диагностических маркеров.

§1.1.Определение, этиология и эпидемиология пневмоний

В современной педиатрической практике пневмония определяется как острое инфекционное поражение легочной паренхимы, верифицируемое на

основании сочетания клинических признаков дыхательной недостаточности, физикальных изменений и рентгенологически подтвержденной инфильтрации легочной ткани (Rudan I., 2013; Jain S., 2015). Несмотря на вариабельность диагностических критериев, данное определение отражает ключевые патоморфологические и клинические характеристики заболевания.

Этиологическая структура пневмоний у детей отличается гетерогенностью, однако ведущая роль принадлежит бактериальным возбудителям, на долю которых приходится до 70–85% случаев, особенно в раннем детском возрасте (O'Brien K.L., 2009; McIntosh K., 2002). В большинстве наблюдений развитию бактериальной пневмонии предшествует острая респираторная вирусная инфекция, выполняющая роль триггерного фактора, модифицирующего локальные механизмы защиты дыхательных путей (Bosch A.A.T.M., 2013).

Патогенез пневмококковой инфекции реализуется через последовательные стадии взаимодействия микроорганизма с макроорганизмом. Первичным этапом является колонизация носоглотки, которая в большинстве случаев протекает бессимптомно и представляет собой необходимое условие для дальнейшего развития заболевания (Bogaert D., 2004). При нарушении местных защитных механизмов возможно распространение инфекции на прилежащие структуры с формированием локализованных воспалительных процессов (синуситы, отиты, фарингиты).

Инвазия возбудителя в системный кровоток приводит к развитию bacteriemии с последующей диссеминацией в органы и ткани, включая центральную нервную систему, почки и суставы, что определяет клиническую картину инвазивных форм пневмококковой инфекции (O'Brien K.L., 2009; Simell B., 2012).

Спектр возбудителей пневмонии у детей включает бактерии, вирусы и, значительно реже, грибы. Среди бактериальных агентов доминирует *Streptococcus pneumoniae*, являющийся причиной до 70–85% «типичных» пневмоний у детей младше 5 лет (O'Brien K.L., 2009). Второе место занимает

Haemophilus influenzae типа b, особенно в популяциях с недостаточным охватом вакцинацией (Watt J.P., 2009). Среди вирусных агентов значимую роль играет респираторно-синцитиальный вирус, который не только вызывает первичное поражение легких, но и способствует вторичной бактериальной инфекции (Shi T., 2017).

У детей с иммунодефицитными состояниями, в частности при ВИЧ-инфекции, существенное значение приобретает *Pneumocystis jirovecii*, ассоциированный с высокой летальностью и тяжелым течением заболевания (Graham S.M., 2008).

Известно, что возрастные особенности детей влияют на спектр возбудителей заболевания. У детей младше 5–6 лет при отсутствии вакцинации возрастает роль *Haemophilus influenzae*, тогда как у детей старшего возраста увеличивается частота «атипичных» пневмоний, обусловленных *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* (Jain S., 2015). В неонатальном и грудном возрасте пневмонии могут быть связаны с аспирационными механизмами, врожденными аномалиями, а также перинатальным инфицированием (*Chlamydia trachomatis*) (McIntosh K., 2002).

Отдельного внимания заслуживает механизм взаимодействия вирусных и бактериальных агентов, которые определяют тяжесть течения заболевания. Исторический опыт пандемий гриппа, включая Пандемию испанского гриппа, демонстрирует высокую частоту бактериальных осложнений, среди которых пневмококковая пневмония занимала ведущие позиции (Morens D.M., 2008). Даже при менее тяжелых эпидемиях гриппа бактериальная пневмония развивается в среднем у 5% пациентов, существенно утяжеляя прогноз заболевания (McCullers J.A., 2014).

Синергизм вирусной и бактериальной инфекции реализуется через ряд патогенетических механизмов. Вирусное поражение респираторного эпителия сопровождается разрушением мукоцилиарного барьера и экспозицией базальной мембраны, что облегчает адгезию бактерий (Bosch A.A.T.M., 2013). Дополнительно вирус-индуцированное угнетение иммунной системы,

включая развитие лейкопении и функциональную недостаточность макрофагов, снижает эффективность элиминации патогенов (Hancock R.E.W., 2016).

Важную роль играет изменение экспрессии клеточных рецепторов: воспалительный ответ на вирусную инфекцию приводит к увеличению количества молекул, таких как рецептор фактора активации тромбоцитов (PAF), что облегчает проникновение *Streptococcus pneumoniae* в клетки (Cundell D.R., 1995). Одновременно повышение продукции интерферона- γ (IFN- γ) при вирусной инфекции может парадоксально снижать бактерицидную активность макрофагов в отношении пневмококка (Sun K., 2011).

Дополнительным механизмом является усиление апоптоза нейтрофилов при коинфекции вирусом гриппа и пневмококком, что ограничивает эффективность врожденного иммунного ответа и способствует генерализации инфекции (McCullers J.A., 2014).

Таким образом, этиопатогенез пневмонии у детей представляет собой сложный многоэтапный процесс, включающий колонизацию, локальную инвазию и системное распространение возбудителя, модифицируемый возрастными, иммунологическими и внешнесредовыми факторами. Взаимодействие вирусных и бактериальных агентов играет ключевую роль в формировании тяжелых форм заболевания, что требует учета данных механизмов при разработке диагностических и терапевтических стратегий.

1.2. Патогенетические механизмы развития воспаления и иммунной реактивности в легких

После внедрения инфекционного агента в легочную ткань развивается комплекс локальных патологических изменений, включающих гиперпродукцию вязкого слизистого секрета, нарушение мукоцилиарного клиренса и обтурацию мелких бронхов. Это приводит к формированию вентиляционно-перфузионного дисбаланса, развитию интерстициального и

альвеолярного отека, воспалительной инфильтрации и участков ателектаза (McIntosh K., 2002; Jain S., 2015). Указанные процессы формируют морфологическую основу дыхательной недостаточности при пневмонии.

Сравнительный анализ иммунологических показателей при пневмонии и бронхите демонстрирует более выраженные нарушения иммунного гомеостаза при поражении паренхимы легких. Это проявляется дисбалансом клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что патогенетически обосновывает использование иммуномодулирующих подходов в составе комплексной терапии (Hancock R.E.W., 2016; Rudan I., 2013).

Ключевую роль в развитии острой пневмонии играет усиление функциональной активности нейтрофилов и макрофагов, сопровождающееся повышением их цитотоксического потенциала и готовности к программируемой клеточной гибели. Одним из центральных механизмов антимикробной защиты является кислородзависимый киллинг, реализуемый через генерацию активных форм кислорода (ROS), обладающих выраженным бактерицидным действием (Nathan C., 2006).

На фоне прогрессирования воспалительного процесса происходит активная миграция моноцитов в очаг инфекции и активация резидентных альвеолярных макрофагов, что инициирует каскад провоспалительных реакций. Это сопровождается повышением концентрации ключевых медиаторов воспаления — фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкинов IL-1 β и IL-8, а также активацией системы комплемента (C3, C4, регуляторные белки, включая фактор H и C1-ингибитор) (Dinarello C.A., 2011).

Одновременно наблюдается относительное снижение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), что отражает сдвиг иммунного ответа в сторону провоспалительного профиля. Иммунологический фенотип характеризуется уменьшением количества CD16⁺-клеток при сохранении или незначительных изменениях CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов и активационных маркеров CD25. На более поздних стадиях заболевания, когда формируется адаптивный иммунный ответ, отмечается

повышение концентрации иммуноглобулинов классов IgM, IgG и IgA, а также увеличение экспрессии маркеров активации иммунной системы (CD56, CD95, HLA-DR) (Abbas A.K., 2021).

Следует учитывать, что в клинической практике дети чаще поступают в стационар на этапе уже сформировавшегося иммунного ответа, что затрудняет интерпретацию ранних иммунологических изменений и подчеркивает необходимость поиска ранних диагностических маркеров.

Особое место в структуре осложненных форм заболевания занимают гнойно-деструктивные пневмонии, характеризующиеся тяжелым течением, склонностью к некротическим изменениям легочной ткани и высокой частотой осложнений. Их патогенез тесно связан с выраженными нарушениями антиэндотоксинового иммунитета, включая снижение уровня антиэндотоксиновых IgG при одновременной гиперпродукции IgM, липополисахарид-связывающего белка (LBP) и растворимого рецептора CD14 (sCD14) (Opal S.M., 1999).

Установлено, что при инфекциях, вызванных грамотрицательной флорой, данные показатели достигают максимальных значений, что отражает интенсивность эндотоксин-индуцированного воспалительного ответа. Грамотрицательные микроорганизмы ассоциированы с наиболее тяжелым течением пневмонии и неблагоприятным прогнозом, что связано с высокой биологической активностью липополисахарида (LPS), являющегося мощным индуктором системного воспаления (Rietschel E.T., 1994).

Эндотоксин играет ключевую роль в формировании синдрома эндогенной интоксикации, выступая триггером для активации клеток миеломоноцитарного ряда и последующего выброса провоспалительных медиаторов. Формируется сложная сеть межклеточных взаимодействий между нейтрофилами, моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками, обеспечивающая усиление воспалительного ответа по механизмам аутокринной и паракринной регуляции (Hotchkiss R.S., 2016).

Когда идет генерализация воспалительного процесса выходит за пределы легкого и вовлекаются системные механизмы. Это сопровождается активацией системы гемостаза, повреждением эндотелия сосудов и развитием микроциркуляторных нарушений. В тяжелых случаях формируется клиническая картина септического шока, характеризующаяся полиорганной дисфункцией и высокой летальностью (Singer M., 2016).

Таким образом, иммунопатогенез пневмонии у детей представляет собой динамический процесс, включающий активацию врожденного иммунитета, последующее вовлечение адаптивных механизмов и возможное развитие системного воспалительного ответа. Дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными звеньями, а также выраженность эндотоксин-опосредованных эффектов определяют тяжесть течения заболевания и риск развития осложнений, что обосновывает необходимость дальнейшего изучения иммунных механизмов и поиска прогностически значимых биомаркеров.

§1.3. Клинико-лабораторные методы исследования и верификации диагноза пневмоний у детей.

Диагностика воспаления легкого (пневмонии) у детей основывается на совокупности симптомов острого поражения дыхательных путей и среди которых ведущими являются кашель, лихорадка, а также признаки дыхательной недостаточности. В отличие от острых респираторных вирусных инфекций, для пневмонии характерна более длительная фебрильная реакция (свыше 3 суток при отсутствии адекватной терапии), а также отсутствие типичных катаральных проявлений, таких как выраженный ринит (Rudan I., 2013; McIntosh K., 2002).

Следует подчеркнуть, что клиническая картина пневмонии у детей отличается значительной вариабельностью. У детей первых месяцев жизни, особенно при хламидийной этиологии (*Chlamydia trachomatis*), заболевание может протекать без повышения температуры тела, но с нарастающей

одышкой и признаками дыхательной недостаточности (Jain S., 2015). Кроме того, до 40–50% случаев пневмонии не сопровождаются классическими физикальными признаками, что существенно усложняет раннюю диагностику и требует опоры на интегральную оценку клинических и лабораторных данных.

Ключевыми клиническими критериями пневмонии являются признаки поражения нижних дыхательных путей. Наиболее информативными считаются:

- тахипноэ и/или затрудненное дыхание;
- втяжение уступчивых мест грудной клетки;
- локальные изменения перкуторного звука;
- аускультативные признаки (ослабленное дыхание, крепитация, мелкопузырчатые хрипы).

Особое диагностическое значение имеет учащение дыхания при отсутствии бронхиальной обструкции. Согласно рекомендациям Всемирная организация здравоохранения, диагностически значимыми являются следующие пороговые значения частоты дыхания: ≥ 60 в минуту у детей до 2 месяцев, ≥ 50 — в возрасте 2–12 месяцев и ≥ 40 — у детей 1–5 лет (WHO, 2013).

Наличие бронхообструктивного синдрома (wheezing) снижает вероятность типичной бактериальной (пневмококковой) пневмонии и чаще ассоциируется с вирусными или атипичными формами заболевания (McIntosh K., 2002). Однако данный критерий не обладает абсолютной специфичностью и должен интерпретироваться в совокупности с другими признаками.

Данные перкуссии и аускультации при пневмонии у детей характеризуются высокой вариабельностью. Укорочение перкуторного звука выявляется примерно в половине случаев, тогда как типичные мелкопузырчатые хрипы и крепитация могут отсутствовать, особенно на ранних стадиях заболевания (Jain S., 2015). Двусторонние симметричные хрипы и выраженная обструкция более характерны для бронхита, тогда как

асимметрия аускультативной картины чаще свидетельствует в пользу пневмонии.

Диагностический подход, предложенный ВОЗ для детей младше 5 лет, основан на выявлении тахипноэ и втяжения нижних отделов грудной клетки при наличии кашля или затрудненного дыхания, независимо от выраженности температурной реакции. Данный алгоритм демонстрирует высокую чувствительность и специфичность (более 90–95%) и широко применяется в условиях ограниченных ресурсов (WHO, 2013).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки остается важным инструментом верификации диагноза и оценки морфологической формы пневмонии. Для типичных бактериальных пневмоний характерны участки альвеолярной консолидации с четкими контурами, тогда как при атипичных формах (микоплазменная, хламидийная инфекция) чаще выявляются интерстициальные изменения и неомогенные инфильтраты без четких границ (Swingler G.H., 2005).

У детей грудного возраста диссеминированные изменения легочной ткани могут свидетельствовать о хламидийной инфекции, тогда как очагово-сливные и лобарные инфильтраты с выбухающими контурами нередко ассоциированы с деструктивными формами пневмонии. Следует учитывать, что прикорневые затемнения низкой интенсивности могут наблюдаться при вирусных инфекциях и не всегда отражают истинную пневмонию.

При неосложненном течении заболевания повторные рентгенологические исследования нецелесообразны, однако при развитии осложнений (плеврит, абсцесс, деструкция легочной ткани) целесообразно использование ультразвукового исследования легких, обладающего высокой информативностью и возможностью динамического наблюдения (Copetti R., 2008).

Клинико-лабораторная верификация пневмонии включает оценку показателей системного воспалительного ответа. Наиболее информативными являются:

- лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом;
- повышение уровня С-реактивного белка (CRP);
- увеличение концентрации прокальцитонина (PCT), обладающего высокой специфичностью для бактериальной инфекции (Schuetz P., 2011).

При типичных бактериальных пневмониях преобладают выраженная лихорадка, локальные физикальные изменения и значительное повышение воспалительных маркеров. В противоположность этому, при атипичных пневмониях клиническая картина может быть стертой, с преобладанием интерстициальных изменений и менее выраженными лабораторными сдвигами (Jain S., 2015).

Легкие формы заболевания могут протекать без выраженной одышки и физикальных изменений, тогда как тяжелые формы сопровождаются втяжением уступчивых мест грудной клетки, участием вспомогательной мускулатуры, тахикардией и гипоксемией.

Центральный цианоз, нарушение сознания, отказ от питья и признаки полиорганной дисфункции являются критериями крайне тяжелого течения процесса (WHO, 2013).

Таким образом, при диагностике пневмонии у детей требуется комплексный подход, включающего клиническую оценку, методы физикального обследования, результаты инструментальных и лабораторных показателей (маркеров) воспаления. Высокая вариабельность клинической картины, особенно при атипичных формах, определяет необходимость разработки и внедрения дополнительных диагностических критериев, позволяющих повысить точность ранней верификации заболевания и оптимизировать терапевтическую тактику.

§1.4. Особенности возникновения и течения пневмоний у детей разных возрастных групп

Возраст является одним из ключевых детерминантов клинического течения, этиологической структуры и исходов пневмонии у детей. Это обусловлено этапами становления иммунной системы, особенностями анатомо-физиологического развития дыхательных путей и различиями в спектре инфекционных агентов.

Новорожденные. В неонатальном периоде пневмонии чаще имеют септическое происхождение или развиваются как осложнение внутриутробной либо ранней постнатальной инфекции. Ведущую роль играют перинатальные факторы, включая инфицирование в родах, аспирацию инфицированных околоплодных вод и незрелость врожденного иммунитета. Бактериальная пневмония нередко сочетается с генерализованной инфекцией, что определяет тяжесть клинического течения и высокий риск полиорганной дисфункции (Shah B.A., 2010).

Дети 1–6 месяцев. В данной возрастной группе спектр пневмоний отличается значительным разнообразием. Характерной формой является хламидийная пневмония (*Chlamydia trachomatis*), которая развивается подостро, без выраженной лихорадки, с типичным «стаккато»-кашлем, тахипноэ и отсутствием бронхиальной обструкции. Лабораторно выявляются выраженный лейкоцитоз (часто более $30 \times 10^9/\text{л}$) и эозинофилия, а рентгенологически – множественные мелкоочаговые инфильтраты (Hammerschlag M.R., 2003).

Стафилококковые пневмонии в этом возрасте чаще носят внутрибольничный характер и ассоциированы с антибиотикорезистентными штаммами (*Staphylococcus aureus*, включая MRSA). Они характеризуются склонностью к деструкции легочной ткани, формированию абсцессов и тяжелым септическим течением (Kliegman R.M., 2020).

Аспирационные пневмонии занимают значимое место и могут протекать как остро, так и латентно. Этиологически они обусловлены полимикробной флорой, включая грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*) и анаэробы. Характерной является

локализация в верхних долях правого легкого, а также затяжное течение с медленным разрешением инфильтрации. Диагностическое значение имеют выявление гастроэзофагеального рефлюкса, дисфагии и аномалий пищевода (McIntosh K., 2002).

Кроме того, у детей данного возраста пневмонии могут быть первым проявлением врожденной патологии, включая муковисцидоз и первичные иммунодефициты, что требует настороженности при атипичном или затяжном течении заболевания (Ratjen F., 2015).

Дети 6 месяцев – 5 лет. В этой возрастной группе доминируют типичные бактериальные пневмонии, преимущественно вызванные *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится до 70–85% случаев (O'Brien K.L., 2009). Значительно реже встречается *Haemophilus influenzae* типа b, преимущественно у невакцинированных детей (Watt J.P., 2009).

Пневмококковые пневмонии могут протекать как в неосложненной форме, так и с развитием деструктивных изменений легочной ткани и плеврита. Стрептококковая пневмония (группа A) чаще наблюдается у детей 2–7 лет и характеризуется лимфогенным распространением инфекции из ротоглотки с клинической картиной, сходной с пневмококковой (Cherry J.D., 2019).

Атипичные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*) выявляются в 10–15% случаев, однако их роль возрастает с увеличением возраста ребенка. Клинически такие формы характеризуются менее выраженными физикальными изменениями и интерстициальным характером поражения легочной ткани (Jain S., 2015).

Дети и подростки 5–17 лет. В данной возрастной группе наблюдается смещение этиологического спектра в сторону атипичных возбудителей. Несмотря на то, что *Streptococcus pneumoniae* сохраняет ведущую роль (до 40–60%), значительную долю составляют пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* (до 30–45%) и *Chlamydophila pneumoniae* (15–25%) (Jain S., 2015).

Микоплазменная пневмония характеризуется относительно легким клиническим течением на фоне выраженной температурной реакции, сухим кашлем, скудными физикальными данными и наличием неомогенных инфильтратов на рентгенограмме. Часто отмечаются внелегочные проявления, включая конъюнктивит и миалгии. Лабораторные показатели могут оставаться в пределах нормы или изменяться незначительно (Waites K.B., 2017).

Хламидийная пневмония сопровождается длительным течением, склонностью к хронизации и сочетанием с фарингитом, лимфаденитом и бронхоспастическим синдромом. Диагностическое значение имеет выявление специфических антител, таких как IgM и IgG с нарастанием титра в динамике (Hammerschlag M.R., 2003).

Осложнения пневмоний. Тяжесть течения пневмонии определяется не только этиологией, но и развитием осложнений, среди которых наиболее значимыми являются плеврит, деструкция легочной ткани, инфекционно-токсический шок и острая дыхательная недостаточность (Kliegman R.M., 2020).

При своевременной и адекватной терапии неосложненные формы пневмонии разрешаются в течение 2–4 недель, тогда как осложненные формы требуют более длительного лечения (до 1–2 месяцев) и сопровождаются риском остаточных изменений легочной ткани.

Особое значение имеют состояния, ассоциированные с нарушением иммунного статуса (первичные иммунодефициты, недоношенность, тяжелая белково-энергетическая недостаточность), а также нарушением дренажной функции бронхов (муковисцидоз, аспирация, инородные тела). В этих случаях заболевание приобретает затяжное течение (до 1,5–6 месяцев) и характеризуется недостаточной эффективностью стандартной терапии (Ratjen F., 2015).

У детей первых месяцев жизни (особенно при пневмоцистной и хламидийной инфекции) быстро развивается дыхательная недостаточность,

что требует раннего интенсивного вмешательства. Токсические осложнения сопровождаются выраженными метаболическими нарушениями, однако их необходимо дифференцировать с компенсаторными реакциями организма, такими как гиперкоагуляция, олигурия, умеренное снижение объема циркулирующей крови и компенсированный метаболический ацидоз (Singer M., 2016).

Таким образом, возрастные особенности пневмонии у детей определяют не только спектр возбудителей, но и характер клинического течения, частоту осложнений и прогноз заболевания. Это требует дифференцированного подхода к диагностике и терапии с учетом возрастной иммунореактивности и патогенетических механизмов развития инфекции.

§1.5. Лабораторная диагностика при пневмониях

Лабораторная диагностика пневмоний у детей занимает центральное место в клинической стратификации заболевания, однако её интерпретация остаётся сложной из-за низкой специфичности большинства показателей и значительного перекрытия лабораторных фенотипов бактериальных и вирусных инфекций. Современные исследования как в зарубежной, так и в постсоветской педиатрической школе подчёркивают необходимость комплексного подхода, при котором лабораторные данные рассматриваются только в контексте клинической картины и инструментальных методов (Bradley J.S., 2011; Чучалин А.Г., 2016).

Общеклинические методы и показатели крови

Изменения периферической крови при пневмонии зависят от возраста пайиента и этиологии, а также стадии заболевания. У значительной части пациентов в первые сутки болезни регистрируется лейкоцитоз в пределах $10-15 \times 10^9/\text{л}$, который не может рассматриваться как надёжный критерий бактериальной инфекции. Более того, нормальные или даже сниженные значения лейкоцитов нередко выявляются при атипичных формах пневмонии,

вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* и вирусными агентами (Jain S., 2015; Самсыгина Г.А., 2017).

Диагностически более значимыми считаются:

- лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$;
- абсолютная нейтрофилия $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$;
- палочкоядерный сдвиг $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$;
- СОЭ >30 мм/ч.

Эти изменения отражают выраженность системного воспалительного ответа и более характерны для типичных бактериальных (пневмококковых) пневмоний (Bradley J.S., 2011; Баранов А.А., 2019).

При этом установлено, что при типичных бактериальных пневмониях лейкоцитоз выявляется у 60–70% пациентов, тогда как при атипичных формах у подавляющего большинства детей (до 90%) показатели остаются в пределах нормы или умеренно повышены (Jain S., 2015).

Биохимические маркеры воспаления

Ключевыми лабораторными индикаторами бактериального воспаления являются С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), которые отражают интенсивность системной воспалительной реакции и обладают более высокой диагностической ценностью по сравнению с общеклиническими показателями крови.

СРБ $>30\text{--}50$ мг/л чаще ассоциируется с типичными бактериальными пневмониями, тогда как при вирусных и атипичных формах его повышение менее выражено (Lai C.C., 2013; Зайцев А.А., 2020).

Прокальцитонин рассматривается как более специфичный маркер бактериальной инфекции. Его уровень >2 нг/мл с высокой вероятностью указывает на бактериальную этиологию и коррелирует с тяжестью течения заболевания (Schuetz P., 2011; Чучалин А.Г., 2016).

Сочетанная оценка СРБ и ПКТ значительно повышает диагностическую точность и позволяет оптимизировать решение о начале антибактериальной

терапии, что подтверждается как международными, так и отечественными исследованиями (Simon L., 2004; Иванов Д.О., 2021).

Этиологическая диагностика

Этиологическая верификация пневмонии остаётся ограниченной задачей из-за высокой частоты колонизации верхних дыхательных путей потенциальными патогенами. Посев крови при внебольничной пневмонии у детей имеет низкую чувствительность (менее 5–10%), что подтверждается как зарубежными, так и отечественными данными (Murdoch D.R., 2009; Чучалин А.Г., 2016).

Посев плеврального экссудата обладает более высокой диагностической ценностью (до 30–40% положительных результатов при осложнённых формах).

Серологические методы (IgM, IgG к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*) имеют ограниченное значение в ранней диагностике, поскольку антительный ответ формируется на 7–14 сутки заболевания. Диагностически значимым считается не разовый уровень антител, а четырёхкратное нарастание титра в парных сыворотках (Waites K.B., 2017; Учайкин В.Ф., 2018).

Молекулярно-генетические методы

Полимераза цепная реакция (ПЦР-диагностика) является одним из современных высокочувствительных методов выявления ДНК или РНК источника инфекции, который позволяет повысить верификацию пневмоний. Однако её интерпретация требует осторожности из-за возможного бессимптомного носительства, особенно у детей раннего возраста (Bradley J.S., 2011; Murdoch D.R., 2009).

В клинической практике стран СНГ ПЦР всё чаще рассматривается как метод выбора при атипичных и затяжных формах пневмоний (Самсыгина Г.А., 2017).

Интегративный диагностический подход

Современные рекомендации как ВОЗ, так и национальных педиатрических школ подчёркивают необходимость комплексного анализа:

- клинической симптоматики;
- лабораторных маркеров воспаления;
- инструментальной визуализации;
- динамики ответа на терапию.

По данным ряда исследований, сочетание СРБ, ПКТ и клинических критериев повышает диагностическую точность до 90–95% (Bradley J.S., 2011; Баранов А.А., 2019).

Таким образом, лабораторная диагностика пневмоний у детей не является самостоятельным инструментом верификации диагноза, а представляет собой элемент интегративной системы клинико-лабораторной оценки.

Заключение

Проведённый аналитический обзор литературы по проблеме пневмоний у детей позволяет рассматривать данное заболевание не только как частую форму острой респираторной патологии, но и как сложный мультифакторный процесс, в основе которого лежит взаимодействие инфекционного агента, иммунной системы ребёнка и особенностей реактивности организма в различных возрастных периодах.

Эпидемиологические данные, представленные в отечественных и зарубежных исследованиях, подтверждают сохраняющуюся высокую распространённость пневмоний в детской популяции при значительной доле тяжёлых и осложнённых форм. Несмотря на достижения современной медицины, включая широкое внедрение антибактериальной терапии и вакцинопрофилактики, пневмония остаётся одной из ведущих причин госпитализации и смертности детей раннего возраста. Особую актуальность проблема приобретает в группе детей до 5 лет, где наблюдается наибольшая заболеваемость и выраженная зависимость исходов от своевременности диагностики и начала лечения.

Анализ этиологической структуры показал, что ведущая роль в формировании внебольничных пневмоний у детей принадлежит *Streptococcus pneumoniae*, при этом существенное значение сохраняют *Haemophilus influenzae*, а также атипичные возбудители — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*. Существенную роль играют вирусно-бактериальные ассоциации, которые утяжеляют течение заболевания за счёт синергизма патогенетических механизмов, усиления воспалительного ответа и нарушения местной иммунной защиты дыхательных путей.

Возрастные особенности иммунной системы определяют значительную вариабельность клинического течения пневмоний. У новорождённых и детей первого полугодия жизни заболевание чаще протекает с минимальной температурной реакцией и быстрым развитием дыхательной недостаточности, тогда как в более старших возрастных группах формируется типичная клинико-рентгенологическая картина с преобладанием бактериальных или атипичных форм в зависимости от возраста. У подростков возрастает доля атипичных пневмоний, нередко с малосимптомным началом и несоответствием клинической картины выраженности морфологических изменений.

Клиническая диагностика пневмонии у детей остаётся сложной задачей в связи с полиморфизмом симптомов и отсутствием абсолютных физикальных критериев. Тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки и локальные аускультативные изменения являются важными, но недостаточно специфичными признаками. В ряде случаев заболевание протекает без ярко выраженных физикальных данных, что требует обязательного использования дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Лабораторная диагностика играет ведущую роль в оценке активности воспалительного процесса и диффдиагностике бактериальных и атипичных форм пневмонии. Одним из наиболее информативными показателями являются лейкоформула, СОЭ, С-РБ и прокальцитонин. Однако их диагностическая ценность определяется не изолированным значением, а

динамикой изменений и сочетанием с клиническими проявлениями заболевания. При этом прокальцитонин и СРБ рассматриваются как наиболее значимые биомаркеры бактериального воспаления.

Этиологическая верификация пневмонии остаётся ограниченной в рутинной клинической практике вследствие низкой чувствительности традиционных микробиологических методов и высокой частоты колонизации дыхательных путей потенциальными патогенами. Серологические исследования и ПЦР-диагностика расширяют возможности установления этиологии, однако требуют осторожной интерпретации с учётом клинического контекста и стадии заболевания.

Современные данные свидетельствуют о том, что патогенез пневмонии у детей определяется не только воздействием инфекционного агента, но и характером иммунного ответа, включающего активацию врождённого и адаптивного иммунитета, дисбаланс цитокиновой регуляции и формирование системного воспалительного ответа. Эти механизмы определяют тяжесть течения, риск осложнений и исход заболевания.

Таким образом, анализ современных данных показывает, что пневмония у детей является гетерогенное заболевание с выраженной возрастной, этиологической и иммунопатогенетической изменчивости. Существующие методы диагностики, несмотря на значительный прогресс, не обеспечивают полной этиологической и прогностической точности, что обосновывает необходимость дальнейшего изучения молекулярных и биохимических маркеров воспаления, включая показатели эндогенной интоксикации и функционального состояния органов-мишеней.

Перспективным направлением является разработка интегративных диагностических моделей, объединяющих клинические признаки, лабораторные маркеры воспаления и показатели органной дисфункции, что позволит повысить точность ранней диагностики, оптимизировать терапевтическую тактику и улучшить прогноз у детей с пневмонией.

II ГЛАВА.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК, ОСЛОЖНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Накопление среднемолекулярных пептидов (СМП) и молекул средней массы (МСМ) в системном кровотоке рассматривается как один из ключевых универсальных механизмов формирования синдрома эндогенной интоксикации при острых воспалительных заболеваниях, включая пневмонии у детей. При этом принципиально важно, что речь идёт не об одном классе веществ, а о функционально неоднородном пуле биологически активных молекул, обладающих как цитотоксическим, так и регуляторным потенциалом (Селезнёв С.А., 2001; Титов В.Н., 2004).

Современные представления о природе МСМ выходят за рамки классической трактовки «токсических продуктов распада белка». В условиях системного воспаления и окислительного стресса формируется комплекс молекулярных структур, включающих продукты протеолиза, фрагменты мембранных белков, модифицированные липопротеины, а также низкомолекулярные медиаторы регуляторного характера. Их биологическая активность определяется не только концентрацией, но и степенью структурной модификации, что особенно важно при оценке тяжести эндотоксикоза у детей (Титов В.Н., 2004; Пальцев М.А., 2012).

С позиции патофизиологии, синдром эндогенной интоксикации формируется при нарушении равновесия между образованием токсических метаболитов и их элиминацией. В нормальных условиях ведущая роль в их удалении принадлежит почкам, при этом до 90–95% МСМ элиминируется через клубочковую фильтрацию с последующей тубулярной деградацией в проксимальных канальцах (Бондаренко Б.Б., 2010). Любое нарушение фильтрационно-реабсорбционной функции нефрона приводит к их

кумуляции, что особенно критично в детском возрасте, где функциональные резервы почек ограничены.

Особое значение в развитии эндогенной интоксикации при пневмонии у детей имеет не только избыточное образование МСМ, но и их качественная модификация под влиянием реакций свободнорадикального окисления. При гипоксии и воспаления усиливается процессы ПОЛ, который приводит к образованию вторичных токсичных продуктов таких как, альдегиды, кетоны и окисленных ЛПНП. Все эти соединения обладают выраженной мембранотоксичностью и усиливают системную воспалительную реакцию (Halliwell B., 2007; Титов В.Н., 2004).

Дисфункция протеазно-антипротеазной системы является важным патогенетическим звеном при воспалении. При острых воспалительных процессах наблюдается активация протеолитических ферментов (эластазы, катепсинов, металлопротеиназ) на фоне относительной недостаточности их ингибиторов, что приводит к прогрессирующему повреждению тканевых структур, особенно в легочной паренхиме и эндотелии микроциркуляторного русла (Barnes P.J., 2014). В этих условиях белки острой фазы воспаления, включая $\alpha 1$ -антитрипсин и $\alpha 2$ -макроглобулин, играют компенсаторную роль, ограничивая протеолитическое повреждение тканей (Gabay C., 1999).

Следует подчеркнуть, что эндогенная интоксикация при пневмонии у детей не является изолированным феноменом, а представляет собой системный процесс, затрагивающий все уровни регуляции гомеостаза. Накопление токсических метаболитов сопровождается нарушением микроциркуляции, изменением реологических свойств крови, активацией эндотелия и формированием порочного круга воспаления. Это объясняет клинические проявления тяжёлых форм пневмонии, включая интоксикационный синдром, дыхательную недостаточность и полиорганную дисфункцию (Савельев В.С., 2015).

Дополнительным фактором усугубления эндотоксикоза является функциональная незрелость систем детоксикации у детей раннего возраста.

Недостаточная активность ферментных систем печени, ограниченная способность почек к концентрированию и сниженная антиоксидантная защита создают условия для более быстрого накопления токсических метаболитов даже при относительно ограниченном воспалительном процессе (Самсыгина Г.А., 2017).

Таким образом, синдром эндогенной интоксикации при пневмонии у детей следует рассматривать как интегративный показатель тяжести заболевания, отражающий баланс между образованием токсических метаболитов, активностью воспалительного ответа и функциональным состоянием органов детоксикации. Его патогенетическая значимость определяется не только системным характером поражения, но и прямым влиянием на течение и исход инфекционного процесса.

§2.1. Синдром эндогенной интоксикации

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) представляет собой универсальный патологический процесс, формирующийся при различных острых и хронических заболеваниях и отражающий несоответствие между образованием эндогенных токсических субстанций и возможностями систем их элиминации. В клинической патофизиологии он рассматривается как один из ключевых механизмов прогрессирования системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности (М.Савельева и соавт., 2000; С.В. Савельев, 2015).

Согласно методическим рекомендациям, патогенез СЭИ включает последовательный каскад взаимосвязанных звеньев: генерализованный вазоспазм, гиповолемию, нарушения реологических и коагуляционных свойств крови, развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), эндотоксинемию, тканевую гипоперфузию, повреждение клеточных мембран и формирование постгипоксических изменений с последующим развитием полиорганной недостаточности (М.Савельева и соавт., 2000; Титов В.Н., 2004).

Ключевым первичным звеном рассматривается дисфункция сосудистого эндотелия, сопровождающаяся нарушением баланса вазоактивных факторов. В условиях системного воспаления наблюдается гиперактивация вазоконстрикторных систем (эндотелин-1, тромбоксан А2, ангиотензин II) при относительной недостаточности вазодилататоров, включая оксид азота и простациклин. Эти процессы приводят к спазму сосудов микроциркуляторного русла и нарушению перфузии тканей, а также формированию ишемического каскада (М.А. Репина и соавт., 2000; Moncada S., 1991).

На фоне эндотелиальной дисфункции формируется дезорганизация клеточных элементов крови, включая тромбоциты и эритроциты, что усугубляет нарушения микроциркуляции. Важным патогенетическим компонентом является активация лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, сопровождающаяся экспрессией молекул адгезии и повреждением сосудистой стенки (И.Д. Медвинский и соавт., 2000; Pober J.S., 2007).

В развитии полиорганной недостаточности выделяют три ключевых взаимосвязанных механизма:

1. дисфункция лейкоцитарно-лимфоцитарного звена иммунной системы с повреждением клеточных мембран и активацией эндотелиоцитов;
2. нарушения гемостаза и реологии крови с формированием микротромбозов и ишемии тканей;
3. прогрессирующий эндотоксикоз, усиливающий оба предыдущих механизма (И.Д. Медвинский и соавт., 2000; Bone R.C., 1996).

Активация нейроэндокринной системы является дополнительным патогенетическим фактором в ответ на любое воспаление. Усиленная секреция катехоламинов, кортизола и вазопрессина потенцирует вазоспазм, усугубляя гипоперфузию жизненно важных органов и усиливая метаболический стресс (Marik P.E., 2006).

В условиях прогрессирующей ишемии и гипоксии происходит повреждение клеточных мембран с высвобождением биологически активных веществ — гистамина, брадикинина, калликреина, что инициирует фазу вазодилатации и повышение сосудистой проницаемости. Формируется патологическая альтерация микроциркуляции с развитием феномена «сладжирования», микротромбозов и стаза крови (Dolgikh V.T., 1997; Bagge U., 1980).

Нарушение микроциркуляторном русле приводит к накоплению внеклеточной жидкости и белков в межклеточном пространстве, увеличению осмотического давления и в результате усугубляется тканевая гипоксия. При этом до 80–90% эндогенных токсических субстанций может локализоваться именно в интерстиции, формируя депо эндотоксикоза (Бондаренко Б.Б., 2010).

На уровне клеточного метаболизма развивается энергетический дефицит, связанный с угнетением митохондриального дыхания и снижением синтеза АТФ. При повреждении лизосомальных мембран выходит их гидролитические ферменты, которые усиливают аутолиз и системное повреждение тканей (Pavlovskiy M.P., 2011).

Метаболические последствия эндотоксикоза включают:

- угнетение белкового синтеза и эритропоэза;
- снижение концентрации альбумина и эффективной онкотической активности плазмы;
- активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ);
- нарушение электролитного баланса и транспорта кислорода (Halliwell B., 2007; Титов В.Н., 2004).

Существенным компонентом СЭИ является активация системы гемостаза с развитием синдрома ДВС. В ранней фазе наблюдается гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов, а в поздней — потребление факторов свертывания и развитие коагулопатии потребления. Особую роль играют антифосфолипидные антитела, усиливающие эндотелиальное

повреждение и нарушающие антикоагулянтный потенциал сосудистой стенки (Asakura H., 2004; Репина М.А., 2002).

Продукты деградации фибрина и фибриногена обладают самостоятельной токсичностью, усиливая системное воспаление и поддерживая порочный круг эндотоксикоза и микротромбозов.

При грамотрицательной эндотоксемии липополисахарид (LPS) бактериальной стенки взаимодействует с LBP-белком, CD14 и TLR4-рецепторами, активируя моноцитарно-макрофагальную систему и индуцируя массивный выброс провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6). Это приводит к генерализованному воспалительному ответу и запуску септического каскада (Beutler B., 2002; Medzhitov R., 2000).

Прогрессирование эндотоксикоза формирует морфофункциональную основу синдрома полиорганной недостаточности, при котором наиболее уязвимыми органами являются лёгкие, почки и печень. Острое повреждение почек в этом контексте рассматривается как один из ранних и клинически значимых маркеров системной декомпенсации (Schrier R.W., 2004).

Таким образом, синдром эндогенной интоксикации представляет собой интегративный патологический процесс, в основе которого лежит сочетание эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, системного воспаления и метаболической декомпенсации, определяющих тяжесть и исход критических состояний у детей.

§2.2. Острое повреждение почек при пневмококковой пневмонии у детей

Современная концепция острого повреждения почек (ОПП, Acute Kidney Injury, AKI) отражает переход от традиционного понятия «острая почечная недостаточность» к более ранним и чувствительным критериям выявления функциональных нарушений почек. В 2004 году рабочая группа ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) предложила классификацию RIFLE,

основанную на динамике изменений клубочковой фильтрации, сывороточного креатинина и диуреза (Bellomo R. et al., 2004; Ronco C. et al., 2004).

Система RIFLE включает три стадии нарастания тяжести почечного повреждения — Risk (риск), Injury (повреждение), Failure (недостаточность), а также два исхода — Loss (утрата функции почек) и End-stage renal disease (терминальная почечная недостаточность). Данная классификация стала основой стандартизации диагностики ОПП в клинической практике, включая педиатрическую популяцию (Hoste E.A.J. et al., 2008).

С целью адаптации критериев к детскому возрасту были предложены модифицированные педиатрические версии RIFLE, учитывающие особенности нефронной массы и возрастные нормы диуреза (Akcan-Arikan A. et al., 2007). Последующие рекомендации AKIN (2007) и KDIGO (2012) уточнили диагностические пороги, повысив чувствительность раннего выявления почечной дисфункции (Mehta R.L. et al., 2007; KDIGO, 2012).

Таблица 1

Классификация ОПП по системе RIFLE (2004) (Bellomo R. et al., 2004; Ronco C. et al., 2004)

Классы	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу
Риск	↑Scr в 1,5 раза или ↓КФ на 25%	<0,5 мл/кг/час ≥6 часов
Повреждение	↑Scr в 2 раза или ↓КФ на 50%	<0,5 мл/кг/час ≥12 часов
Недостаточность	↑Scr в 3 раза или ↓КФ на 75% или Scr ≥354 мкмоль/л с приростом ≥44,2 мкмоль/л	<0,3 мл/кг/час ≥24 часов или анурия ≥12 часов
Потеря функции почек	Полная потеря функции почек >4 недель	
Терминальная почечная недостаточность	Хроническая почечная недостаточность >3 месяцев	

Scr — сывороточный креатинин; КФ — клубочковая фильтрация.

Дальнейшие критерии KDIGO уточняют диагностические параметры ОПП: увеличение креатинина ≥26,5 мкмоль/л за 48 часов, либо повышение ≥1,5 раза от исходного уровня за 7 суток, либо снижение диуреза <0,5 мл/кг/час в течение 6 часов (KDIGO, 2012).

У детей пневмококковая пневмония может осложняться развитием ОПП как проявления системного воспалительного ответа. В основе лежат гипоперфузия почечной ткани, цитокин-опосредованное повреждение тубулярного эпителия и эндотелиальная дисфункция, приводящие к снижению клубочковой фильтрации и нарушению канальцевой реабсорбции (Schrier R.W., 2004; Bellomo R. et al., 2017).

Особое значение при пневмококковой инфекции имеет развитие гемолитико-уремического синдрома (ГУС), относящегося к группе тромботических микроангиопатий. Это редкое, но крайне тяжёлое осложнение, преимущественно у детей раннего возраста (Copelovitch L., 2010).

Патогенез пневмококкового ГУС связан с действием бактериальной нейраминидазы *Streptococcus pneumoniae*, которая экспонирует Т-антиген на поверхности эритроцитов и эндотелия. Это приводит к связыванию естественных IgM-антител, активации комплемента и развитию внутрисосудистого гемолиза и микротромбоза (Ariceta G. et al., 2009).

Классическая клиническая триада включает:

- микроангиопатическую гемолитическую анемию,
- тромбоцитопению,
- острое повреждение почек.

Дифференциальная диагностика ГУС и ДВС-синдрома имеет принципиальное значение, поскольку при ГУС преобладает микроангиопатический гемолиз, тогда как при ДВС — системная коагулопатия потребления (Levi M., Ten Cate H., 1999).

По данным наблюдательных исследований, частота пневмококкового ГУС составляет 0,4–0,6% случаев инвазивной инфекции, преимущественно у детей младше 5 лет (Copelovitch L., 2010). Низкая частота бактериологического подтверждения (до 30%) обуславливает необходимость использования расширенных клинико-лабораторных критериев диагностики.

ГЛАВА III

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ПРЕДИКТОРЫ И ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НА ФОНЕ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ

В алгоритме выбора оптимальной тактики лечения ключевым этапом является установление не только факта наличия эндогенной интоксикации, но и количественная оценка степени её выраженности (Савельева М.С. и соавт., 2000). Это обусловлено тем, что тяжесть интоксикационного синдрома напрямую коррелирует с выраженностью системного воспалительного ответа, нарушениями микроциркуляции и риском развития полиорганной дисфункции.

В современной клинической практике существует широкий спектр методов диагностики эндогенной интоксикации и острого почечного повреждения, включающих гематологические, биохимические, иммунологические и функциональные исследования. Данные методы направлены на комплексную оценку метаболических нарушений, состояния систем детоксикации, а также степени вовлечения почек в патологический процесс.

Наибольшее распространение в рутинной лабораторной диагностике получили неспецифические методы, основанные на оценке интегральной токсичности биологических сред организма без учета этиологических и нозологических особенностей заболевания (Лопаткин Н.А. и соавт., 2012; Титов В.Н., 2004; Гринштейн Ю.И., 2010). Несмотря на относительную неспецифичность, данные методы обладают высокой клинико-диагностической значимостью, поскольку отражают общую выраженность эндогенной интоксикации и динамику патологического процесса.

К числу таких подходов относятся гематологические индексы интоксикации, показатели лейкоцитарной формулы, концентрация среднемолекулярных пептидов, уровень продуктов перекисного окисления

липидов, а также интегральные биохимические маркеры воспаления и тканевой деструкции. Их использование позволяет проводить динамическую оценку состояния пациента, а также прогнозировать риск прогрессирования заболевания и развития осложнений, включая острое повреждение почек.

§3.1. Маркеры эндогенной интоксикации

Диагностика эндогенной интоксикации строится на динамике и изменении следующих лабораторных показателей (Кузнецов А.В., 2005; Петрова И.А., 2007; Смирнов В.Н., 2010; Иванов С.П., 2012; Малахова М.Я., 2001; Габриэлян Н.И., 1995; Промыслов В.Ш., 2003; Гринев М.В., 1989):

1. Лейкоцитоз в периферической крови (увеличение количества лейкоцитов в венозной крови более 10^{10} /л). При оценке степени выраженности интоксикации лейкоцитоз следует учитывать наряду с данными по длительности заболевания, распространенности патологического процесса и его динамике.

2. Лейкоцитарный индекс интоксикации (Кальф-Калиф Я. Я., 1941). Нормальные значения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) колеблются от 0,3 до 1,5.

3. Ядерный индекс интоксикации (Даштаянц Г. А., 1978). Если ядерный индекс интоксикации (ЯИИ) 0,05-0,08 - состояние больного оценивается как удовлетворительное; 0,3-1,0 - средней степени тяжести; более 1,0 -тяжелое.

У больных в стадии токсемии/септицемии оба индекса (ЛИИ и ЯИИ) могут быть снижены, что будет свидетельствовать либо о детоксикации, либо декомпенсации системы кроветворения. В этом случае ряд токсичных белков, а с ними и эндотоксины, фиксируются на агрегатах в периферической крови, выключаясь при этом из общего кровотока и снижая тем самым токсичность крови.

4. Индекс интоксикации (Гринев М. В., 1989). Если индекс интоксикации (ИИ) ≥ 35 , то прогноз заболевания расценивается как

неблагоприятный. При ИИ выше 45 - отмечается летальный исход в 100% случаев.

5. При снижении концентрации общего белка плазмы крови до 45 г/л состояние расценивают как тяжелую эндогенную интоксикацию.

Снижение концентрации общего белка за счет уменьшения альбуминовой фракции происходит за счет использования альбумина в качестве важного фактора плазменной детоксикации, связывания и удаления токсинов. Если наблюдается увеличение альфа-2-глобулинов в 2 и более раз, то возможно говорить об активности процесса с нарушением процессов деаминарования. Снижение альбумин-глобулинового коэффициента при выраженной интоксикации определяется переходом альбуминов в ткани в результате нарушения проницаемости сосудистой стенки, а также снижением синтеза альбуминов, ускорением их распада (с частичным превращением их в глобулины) и усилением синтеза альфа-2- и гамма-глобулинов. В норме альбумин-глобулиновый коэффициент колеблется от 1,5 до 2,3.

6. При увеличении концентрации билирубина в крови более 30 ммоль/л развивается выраженный мембранотоксический эффект. Билирубин повреждает липиды митохондрий, ингибирует утилизацию глюкозы, нарушает активность ферментов и ионную клеточную проницаемость. При эндогенной интоксикации билирубин плохо связывается с белками (в результате гипоальбуминемии).

7. При увеличении уровня мочевины более 16 ммоль/л и креатинина более 0,2 ммоль/л необходимо говорить о развитии эндогенной интоксикации и нарушении нейрогуморальной регуляции.

8. Токсическая энзимопатия – это состояние, сопровождающееся увеличением концентрации АЛТ, АСТ, ЛДГ (изоферменты 1, 2, 5), что в свою очередь говорит о нарушении проницаемости клеточных мембран. Гипергликемия и увеличение концентрации лактата и пирувата отражают энергетическую несостоятельность клетки, а возрастание содержания молочной кислоты без повышения концентрации

пировиноградной кислоты свидетельствует о повреждении ферментативных клеточных процессов. Рост концентрации ДНКаза, РНКазы, кислой фосфатазы, катапрессина Д отражает степень деструкции клеток, лизиса внутриклеточных белков.

9. Нарушение содержания (увеличение концентрации) молочной кислоты отражает уровень энергетического дефицита и гипоксии. Концентрация молочной кислоты более 4 ммоль/л расценивается как прогностически неблагоприятный признак.

10. Молекулы средней массы (МСМ) - являются олигопептидами с массой от 500 до 5000 Д. Они относятся к белковым токсинам с высоким содержанием дикарбоновых и низким содержанием ароматических кислот. МСМ обладают прямым мембранотоксическим действием и инициируют появление пептидов, близких по структуре к биорегуляторам. Среди них выделяют гепатоцеребральные, уремические, ишемические, ожоговые МСМ.

На 80% МСМ состоят из белков и их метаболитов (в их число входят продукты гидролиза фибриногена, глобулинов и катаболизма глюкокортикоидов). В состав средних молекул входят также биологически активные вещества (нейротоксин Х, паратгормон, ингибиторы фагоцитоза, гемопоеза и др.). Токсические эффекты МСМ разнообразны: от нарушения эритропоэза, снижения розеткообразования до ингибирования дыхания митохондрий и нарушения синтеза ДНК в гепатоцитах и лимфоцитах, от инактивации гормона (при взаимодействии МСМ с инсулином) до нарушения энергетического обмена в клетке при подавлении фосфорилирования. Увеличение уровня МСМ - один из самых чувствительных признаков эндогенной интоксикации. Было выявлено, что на ранних стадиях эндогенной интоксикации уровень СМП возрастает по сравнению с нормой в среднем на 20-30 %, на средней стадии - на 100-200 %, поздних - на 300-400%.

11. Коэффициент нейтрофилы/лимфоциты представляет собой соотношение клеток неспецифической и специфической защиты. В норме он

равен 2,0. При достижении коэффициентом уровня 4,0 и выше состояние необходимо расценивать как нарастание тяжелой интоксикации.

Выделяют три уровня биохимической диагностики синдрома эндогенной интоксикации:

1 уровень: Метаболиты, характеризующие виды обмена и функции жизненно важных органов – креатинин, мочевины, индикан, мочевая кислота.

2 уровень: Вещества средней и низкой молекулярной массы (ВСНММ).

3 уровень: Компоненты и медиаторы воспаления, компоненты перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

В настоящее время, по мнению ряда исследователей, высокоинформативными тестами в оценке токсемии являются:

- 1) определение молекул средней массы по Н.И. Габриэлян,
- 2) определение ВСНММ по М.Я. Малаховой,
- 3) определение общего уровня олигопептидов и их фракций,
- 4) содержание тирозинсодержащих пептидов в плазме крови,
- 5) показатель «эффективной концентрации альбумина» (ЭКА),
- 6) определение связывающей способности альбумина (ССА),
- 7) определение резерва связывания альбумина (РСА),
- 8) определение содержания С-реактивного белка (СРБ),
- 9) определение модифицированных липопротеинов (липидтранспортных макромолекул),
- 10) определение доли липидных фракций МСМ по В.Ш. Промыслову и др.,
- 11) определение иммунных комплексов,
- 12) определение содержания эндогенных аутологичных патогенов.

В последнее время предлагается новый чувствительный тест в диагностике интоксикации организма. Наряду с точностью, но еще и простой, и заключается в определении концентрации тирозин-содержащих пептидов.

Эндогенная интоксикация может быть вызвана не только увеличением содержания отдельных веществ, но и нарушением соотношения между

отдельными компонентами пула веществ средней и низкой молекулярной массой (ВСНММ). Предлагается рассчитывать коэффициенты (соотношение на определенных длинах волн), что будет давать дополнительную информацию к количественным изменениям систем организма.

Первым был предложен так называемый коэффициент распределения: D_{280}/D_{254} . В свою очередь, исследованиями А.Н. Ковалевского и О.Е.Нифантьева (1989) было выявлено, что этот коэффициент не всегда коррелировал с состоянием больного. Далее были предложены другие коэффициенты: пептидно-нуклеотидного распределения и коэффициент ароматичности. Пептидно-нуклеотидный коэффициент рассчитывается по формуле соотношения D_{238}/D_{260} (отражает соотношение сдвигов в содержании пептидов и нуклеотидов в пуле ВСНММ). Коэффициент ароматичности рассчитывается по формуле D_{238}/D_{280} (соотношение хроматофоров ароматической и неароматической природы). Но данные коэффициенты не нашли широкого применения в практике.

Как основной показатель механизма детоксикации организма часто используют уровень сорбции эндо - и экзотоксинов альбумином и липопротеинами плазмы. Низкое содержание альбумина в крови создает условия для проникновения эндопатогенных соединений в ткани. В качестве показателей уровня эндогенной интоксикации используется:

- индекс токсичности, рассчитанный как соотношение содержания общей концентрации альбумина (ОКА) к эффективной концентрации альбумина (ЭКА),
- коэффициент эндогенной интоксикации, рассчитанный по формуле $KЭИ = СМП/ЭКА * 1000$.

Но для раннего выявления жизнеугрожающих осложнений ЭИ (полиорганной недостаточности, острого повреждения почек и др.), а также оценке терапии в настоящее время традиционные лабораторные показатели недостаточно специфичны и чувствительны. Это ситуация потенцирует поиск новых маркеров. На сегодняшний день многие из современных

биохимических маркеров-предикторов обладают достаточно весомым диагностическим потенциалом.

Эндогенные антимикробные пептиды и белки играют очень важную роль в защитной системе организма. Антимикробные белки содержат более 100 аминокислот и представляют собой литические ферменты или белки против специфических микробных соединений. Эндогенные антимикробные пептиды (АМП) меньшего размера, чем белки. Они нарушают структуру и функцию клеточной мембраны микроорганизмов и являются важной составляющей врожденной иммунной системы эукариот. Синтез антимикробных пептидов индуцируется в эпителии, в фагоцитирующих клетках и биологических жидкостях в ответ на инфекцию или воспаление. Они эффективны против широкого спектра бактерий, грибов и вирусов и играют важную роль в процессах регуляции адаптивной иммунной системы (Gallo, Nizet, 2003).

В клинической лабораторной практике определение уровней АМП может быть полезно в качестве маркеров системной активации нейтрофилов, при мониторинге течения инфекционных и воспалительных заболеваний. В настоящее время определено наличие двух новых систем АМП - пептидогликан распознающие пептиды и желатиназа ассоциированный липокалин нейтрофилов. На сегодняшний день у человека обнаружено три семейства пептидов-антибиотиков – дефензины, кателицидины и гистатины.

Дефензины -антимикробные катионные пептиды, которые воздействуют на микроорганизмы путем нарушения проницаемости их мембран. У человека выделяют две основные группы дефензинов (ДН): альфа и бета-дефензины. Альфа-ДН содержатся в азурофильных гранулах только нейтрофилов, что позволяет считать их специфическими клеточными маркерами этих клеток. Активация нейтрофилов при инфекционных и воспалительных процессах приводит к быстрому высвобождению ДН, которые затем обнаруживаются в плазме и других жидкостях организма. В норме плазменная концентрация ДН очень низкая (до 50-100 нг/мл), но в

условиях сепсиса содержание ДН может возрасти до 10 мг/мл и даже выше. Совсем недавно была открыта антивирусная активность некоторых ДН. При отсутствии альфа-ДН (синдромом недостаточности специфических гранул) высоки частота и тяжесть заболевания бактериальными инфекциями.

Бета-ДН были открыты в эпителиальных клетках дыхательного тракта. Из 9 видов эпителиальных дефензинов, выявленных у человека, три относятся к бета-дефензинам. Один из них экспрессируется у человека конститутивно, в то время как два других являются индуцибельными пептидами, которые можно рассматривать как одну из неотъемлемых частей врожденного иммунитета и антимикробного иммунного барьера слизистых оболочек.

Кателицидины (КЦ) – это антимикробные белки, которые обнаружены в пероксидаза-отрицательных гранулах нейтрофилов. Человеческий катионный антимикробный белок (hCAP18) является к настоящему времени единственным идентифицированным человеческим КЦ. Он обнаружен также в лимфоцитах и моноцитах, в сквамозном эпителии (рта, языка, пищевода, шейки матки и вагины), эпителии легочной ткани, кератиноцитах при воспалительных заболеваниях. С-концевой фрагмент hCAP18 содержит 37 аминокислот и проявляет антимикробную активность против как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, грибов, некоторых вирусов и простейших. Этот пептид связывает липополисахарид и нейтрализует его способность индуцировать эндотоксический шок, а также выступает в качестве хемотаксического агента для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток. Установлено, что нормальное содержание LL37 в плазме составляет 1,2-1,8 мкг/мл. Во время инфекционных заболеваний концентрация этого белка повышается.

Неоптерин – метаболит нуклеиновых оснований, структура его похожа на молекулу фолиевой кислоты. Синтез его осуществляется преимущественно клетками макрофагально-моноцитарного ряда под действием гамма-интерферона. Синтез гамма-интерферона играет значимую роль в большинстве клеточных цитотоксических иммунных ответов

(противовирусного, противоопухолевого и при аутоиммунных состояниях). Во время антибактериального иммунного ответа включаются другие механизмы иммунитета (синтез антител, острофазовая реакция и т.д.) и увеличение продукции неоптерина не происходит. Определение неоптерина в сыворотке крови это универсальный тест для выявления острых и хронических вирусных инфекций и их дифференциальной диагностики с бактериальными инфекциями. При диагностике инфекционных состояний исследование концентрации неоптерина целесообразно проводить вместе с определением концентраций С-реактивного белка и прокальцитонина. Нормальные уровни неоптерина снижают вероятность активной фазы аутоиммунного заболевания или вирусной инфекции. При местных и системных бактериальных инфекциях его концентрация остается в норме. Определение увеличенного уровня неоптерина при разного рода инфекционных состояниях обычно предшествует клиническим проявлениям и появлению специфических антител в сыворотке крови. Забор крови следует производить спустя более 4 часов после приема пищи. Референсные значения (в норме): <10 нмоль/л. Высокая концентрация неоптерина - это индикатор состояний, которые характеризуются выраженным клеточным иммунным ответом.

Лактоферрин (Lf) представляет собой белок трансферринового семейства железосвязывающих белков. Он локализуется в основном специфических гранулах полиморфноядерных нейтрофилов, в эпителии, биологических жидкостях и секретах, как при воспалении, так и в норме. Lf связывает железо и способен влиять на активность ферментов: ДНКазы, РНКазы, АТФазы, фосфатазы и др. Выявлено, что Lf представляет собой естественный антибактериальный, антигрибковый и противовирусный белок, обладающий антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Так как Lf секретируется нейтрофилами, то его концентрация напрямую связана с общим количеством нейтрофилов и уровнем их оборота. В связи с этим определение данного белка в жидкостях организма может быть использовано

в качестве показателя активации нейтрофилов. Lf усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов, вероятно, с использованием механизма, стимулирующего нейтрофилы. На поверхности ряда клеток выявлены специфические рецепторы для Lf, через которые реализуется его иммуномодулирующая активность. Lf способен усиливать высвобождение IL-6 (интерлейкина-6) из мононуклеарных клеток периферической крови, но при этом ингибируется высвобождение IL-1 и IL-2.

В азурофильных гранулах полиморфноядерных лейкоцитов содержится бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток (BPI) (от 0,5 до 1% общего белка нейтрофилов человека). Он способен связываться с бактериальными липополисахаридами и нейтрализовать их активность, вызывая повреждение наружной и внутренней бактериальных мембран, что влечет за собой гибель микроорганизма. Антимикробная активность этого белка в большей степени выражена в отношении грамотрицательных бактерий, а в относительно высоких концентрациях BPI активны и в отношении L-форм грамположительных бактерий, грибов и *Toxoplasma gondii*. Антибактериальная и липополисахариднейтрализующая активность BPI связана с N-терминальной частью молекулы.

Содержание BPI в гранулах нейтрофилов взрослых в 3-4 раза выше, чем у новорожденных. Но при ранних проявлениях сепсиса у новорожденных уровень его значительно увеличивается и становится сопоставим с таковым у детей старшего возраста с септическим синдромом, а также у взрослых с бактериемией или пневмонией. В связи с этим возможно использование BPI в плазме в качестве маркера системного воспаления и бактериальной инфекции.

Глутатион-S-трансфераза (GST) - это семейство ферментов, каталитическая активность которых обеспечивает клетку механизмом защиты от вредного воздействия ксенобиотиков. У человека выделяют четыре основных класса GST альфа (GSTA), мю (GSTM), тета (GSTT) и пи (GSTP) (Кулинский В.И. 1999). Многофункциональное семейство глутатион-S-трансферазы играет существенную роль в метаболизме канцерогенов,

липидов, продуктов свободнорадикальных реакций, в обмене катехолэстрогенов. GST выполняет функции детоксикационного агента, обеспечивая инактивацию токсических метаболитов как при конъюгации с N-ацетилцистеином и цистеином (Cao et al., 1998; Zhu, Conney, 1998). Белок GSTA утилизирует глутатион в реакциях с участием широкого круга компонентов, включающих канцерогены, лекарственные средства и продукты окислительного стресса. GSTP присоединяет восстановленный глутатион к различным экзогенным и эндогенным гидрофобным элементам. Эти ферменты играют роль при развитии рака, окислительного стресса и повреждении почек.

§3.2. Маркеры-предикторы острого почечного повреждения

В настоящее время определение уровня креатинина в крови остается одним из достоверных признаков ОПП. Но его уровень может быть в пределах нормы в течение нескольких часов после острого повреждения почек. Для уточнения оценки тяжести заболевания производятся постоянные измерения креатинина на протяжении до трех дней. Это является значимым ограничением (Schrier R.W., 2000; Bellomo R., 2004; Hoste E.A., 2008). Значимое увеличение концентрации креатинина происходит лишь через 24-48 ч после развития почечного повреждения и потере функции 60% почечной паренхимы. В связи с этим в качестве ранних диагностических критериев развития острой почечной недостаточности (по принятым критериям RIFLE), еще до возникновения клинических проявлений, необходимы более чувствительные маркеры, чем повышение креатинина в крови (Hoste E.A., 2008; Kashani K., 2017).

На сегодняшний момент, следуя данным многочисленных исследований, предложен ряд следующих биомаркеров: интерлейкин-18, цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) (Parikh C.R., 2006; Devarajan P., 2010; Haase M., 2009).

Реальной альтернативой креатинину сыворотки или клиренсу креатинина может служить определение цистатина С. Цистатин С (англ. Cystatin 3, CST3, Cystatin C, Gamma-trace) – негликозилированный белок, из ингибиторов цистеиновых протеиназ. Он идентичен пост-гаммаглобулину и впервые был выделен как белок спинномозговой жидкости и мочи у пациентов с почечной недостаточностью. Являясь на сегодняшний день одним из биомаркеров острого повреждения почек, цистатин С отражает параметры скорости клубочковой фильтрации, а непаренхиматозного повреждения (Grubb A., 2005; Schwartz G.J., 2009).

Группой ученых из США под руководством George J. Schwartz (2009) была предложена следующая формула для расчета СКФ у детей (1-16 лет), с учетом уровня цистатина С, креатинина и мочевины в сыворотке крови (Grubb A., 2005; Schwartz G.J., 2009):

$$\text{GFR} = 39.1 \times [\text{height/Scr}]^{0.516} \times [1.8/\text{cystatin C}]^{0.294} \times [30/\text{BUN}]^{0.169} \times 1.099^{\text{male}} \times [\text{height}/1.4]^{0.188}$$

где: GFR – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м)

height – рост (м)

Scr – креатинин сыворотки (мг/дл)

cystatin C – цистатин-С сыворотки (мг/л)

BUN – азот мочевины крови (мг/дл)

male – использовать множитель 1,099 для детей мужского пола

В настоящее время цистатин С признается наиболее точным маркером для определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в педиатрии: 1) его уровни (старше 1 года) мало зависимы от мышечной массы и возраста; 2) расчет педиатрической СКФ по формуле с использованием цистатина С (А. Граббс сотр.) более надежен, чем расчет по креатинину; 3) формулы MDRD и Коннахана-Бэррэтта (Counahan-Barratt) считаются не подходящими для расчета СКФ в педиатрической практике.

$$\text{СКФ} = 84,69 \times \text{цистатин С} - 1,680 \times 1,384 \text{ (возраст} < 14 \text{ лет)}$$

(Grubb A. et al. Clin Chem 2005; 51:1420-1431)

При сравнении значений педиатрической СКФ, определенных с помощью цистатина С и креатинина с показателями СКФ, измеренными с помощью инулина. Были получены следующие результаты: диагностическая точность (AUC ROC) для креатинина составила $0,894 \pm 0,131$, а для цистатина С - $0,970 \pm 0,35$. Пограничный уровень цистатина С для патологической клубочковой фильтрации составлял 1,39 мг/л и имел 90% чувствительность и 86% специфичность.

Концентрация цистатина С в крови не зависит от возраста, пола и объема мышечной массы. Его определение в крови по данным ряда авторов является перспективным для ранней диагностики нарушений фильтрационной функции почек (Grubb A., 2005; Filler G., 2003).

Среди ранних маркеров ОПП информативным, в том числе и для детской практики, считается определение желатин-ассоциированного липокалина нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), липокалин 2, сидерокалин) в моче через 2-4 часа после развития ОПП (уровень 1B). Другие исследования выявили, что гиперэкскреция липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL,) отмечается на 10 часов раньше, чем повышение в крови цистатина С (Haase M., 2009; Parikh C.R., 2006). Исследование Kjeldsen L. и соавт. выявило отсутствие или незначительное содержание NGAL в крови у здорового человека, а также тканях и/или органах с активированными эпителиальными клетками. Липокалин-2 (сидерокалин, или железо-транспортный протеин NGAL) (молекулярная масса 25 кДа) накапливается в гранулах нейтрофилов и в небольших количествах в тубулярном эпителии почек. Высокие плазменные концентрации NGAL создаются за счет клеток иммунной системы (нейтрофилы, макрофаги и эпителиальные клетки печени, легких и других органов) (Devarajan P., 2010; Haase M., 2009). При остром повреждении почек его концентрация в крови и экскреция с мочой увеличивается, опережая повышение концентрации креатинина и изменения диуреза на 24-48 ч. При повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня NGAL как в сыворотке (в 7-16 раз),

так и в моче (в 25-1000 раз) [193, 261]. Таким образом, возможно использовать определение данного биомаркера в моче новорожденных и не проводить у них забор крови. Наиболее высокий пограничный уровень NGAL в моче у детей – 100-135 нг/мл (Han W.K., 2002; Vaidya V.S., 2006). В исследовании M. Haase (2009) отмечено раннее снижение концентрации NGAL в сыворотке крови при уменьшении степени почечного повреждения, что предполагает использование данного маркера в качестве мониторинга качества терапии.

Возможность не только раннего выявления ОПП, но и мониторинга эффективности лечебных процедур предоставляет такой маркер, как KIM-1 (kidney injury molecule). Молекула повреждения почек KIM-1 – гликопротеин клеточного взаимодействия, концентрация его появляется в проксимальных отделах нефрона при ОПП. В норме он не определяется в почках (Vaidya V.S., 2006; Han W.K., 2002). Образуясь при их повреждении, KIM-1 значительно усиливает фагоцитоз погибших клеток и их фрагментов, интенсифицируя тем самым процессы восстановления структуры и функции почечной ткани. При повреждении почечных канальцев, KIM-1 выводится с мочой (это более специфично для ишемического поражения почек). Его высокие концентрации предполагают неблагоприятный исход ОПП. Концентрация KIM-1 в моче является предиктором исхода лечения больных с острым повреждением почек. Идентификация NGAL в моче при одновременном увеличении KIM-1 считается предиктором смерти, и показателем необходимости диализа (Han W.K., 2002; Vaidya V.S., 2006).

К провоспалительным цитокинам, которые вырабатываются в ответ на действие нефротоксических факторов, относится и цитокин IL-18 (Interleukin-18) (Parikh C.R., 2004; Melnikov V.Y., 2001). Определение его в моче на ранней стадии (4-6 ч, пик к 12 ч) почечного повреждения является показателем тяжести ОПН и повышенного риска летального исхода. Диагностическая значимость подлежит дальнейшему уточнению. Согласно данным исследований, IL-18 может обладать низкой чувствительностью, но высокой специфичностью при ОПП.

Таким образом, приведенный анализ современного состояния проблемы оставляет открытыми вопросы эпидемиологических особенностей пневмонии у детей на территории Республики Узбекистан и возможности диагностики и подбора терапии с использованием экспресс методик (не теряя время на ожидание результата микробиологических исследований). Также особенности патогенеза эндотоксикоза и острого почечного повреждения на фоне пневмонии у детей дошкольного возраста с учетом возрастных особенностей становления защитных систем организма.

ГЛАВА IV

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОНОВОЙ ПАТОЛОГИИ

§4.1. Состояние системы гуморального иммунитета у детей, больных пневмококковой пневмонией

Исследование гуморального иммунитета на фоне внебольничной пневмококковой пневмонии у детей до 7 лет выявило следующие особенности.

Все исследуемые типы иммуноглобулинов (А, D, G, М) в сыворотке детей, больных пневмонией были достоверно снижены по сравнению со здоровыми детьми (табл.2).

Таблица 2

Концентрация иммуноглобулинов в крови детей, больных пневмококковой пневмонией в зависимости от осложнений

Ig	Больные дети (n=200)	Осл+ (n=102)	Осл- (n=98)	Здоровые (n=40)	Осл+\ осл-	Осл+\ здор	Осл-/здор
IgA, мг/дл	85,26 ±1,78	67,97 ±1,66	103,24 ±1,92	133,85 ±2,24	P<0,001	P<0,001	P<0,001
IgD, мг/дл	12,06 ±0,31	8,94 ±0,22	15,31 ±0,36	24,20 ±0,46	P<0,001	P<0,001	P<0,001
IgG, мг/дл	782,31 ±16,05	638,17 ±16,12	932,33 ±18,49	1097,00 ±18,99	P<0,001	P<0,001	P<0,001
IgM, мг/дл	100,35 ±2,20	79,93 ±1,97	121,59 ±2,65	147,00 ±2,29	P<0,001	P<0,001	P<0,001

В среднем снижение составило для IgA 36,31%, IgD 50,17%, IgG 28,69% и IgM 31,74%. Причем снижение было более выражено у детей с осложненным течением пневмонии, даже по сравнению с неосложненным течением заболевания (p<0,001) достоверность различия сывороточной концентрации иммуноглобулинов всех классов у больных и здоровых детей, а также у детей с осложненным и неосложненным течением пневмонии в сравнении со здоровыми детьми и детей с осложненным течением пневмонии в сравнении с неосложненным течением заболевания). В группе с осложненным течением

заболевания концентрация иммуноглобулинов была снижена на IgA 49,22%, IgD 63,05%, IgG 41,83% и IgM 45,62%, против IgA 22,87%, IgD 36,75%, IgG 15,01% и IgM 17,28% в группе с неосложненной пневмонией, соответственно.

Общая концентрация иммуноглобулинов в группах детей, больных пневмококковой пневмонией была достоверно ниже, чем у представителей КГ ($795,01 \pm 16,50$ мг/дл в группе с осложненным и $1172,47 \pm 17,63$ мг/дл в группе с неосложненным течением заболевания ($p < 0,001$ достоверность различия между группами) против $1402,05 \pm 19,02$ мг/дл в КГ, $p < 0,001$ достоверность различия с обеими группами больных детей). Относительное снижение концентрации составило 43,30% в группе с осложненной и 16,37% в группе без осложнений. При этом ни в КГ, ни в группах больных детей различий концентрации глобулинов в зависимости от возраста не наблюдалось.

Относительная концентрация иммуноглобулинов в группах представлена на рисунке 5. Как видно, концентрация иммуноглобулинов А и М в группах здоровых детей и больных пневмонией, как с осложненным, так и с неосложненным течением заболевания не отличались. Концентрация иммуноглобулина D была достоверно снижена у больных детей ($p < 0,001$ достоверность различия обеих групп больных детей и КГ) с минимальным значением на фоне осложненного течения заболевания ($p < 0,05$ достоверность различия концентрации между группами с осложненным и неосложненным течением заболевания). Иммуноглобулины D участвуют в дифференцировке В-лимфоцитов, формировании местного иммунного ответа, способствует развитию антиидиотипического иммунного ответа (блокирование чрезмерного иммунного ответа за счет выработки «антител к антителам»). Таким образом, дефицит иммуноглобулина D может объяснять с одной стороны недостаточность местного иммунного ответа и, с другой стороны, формировать гиперергическую иммунную реакцию. Эти механизмы могут быть ответственны за осложненное течение пневмококковой пневмонии. Относительная концентрация иммуноглобулина G увеличивалась у больных пневмококковой пневмонией, особенно на фоне осложненного течения, по

сравнению с КГ (нд в группе с неосложненным течением заболевания и $p < 0,05$ у больных с осложненным течением, нд – между больными с осложненным и неосложненным течением пневмонии). Это основной антиинфекционный механизм, отвечающий за связывание антигена возбудителя и фиксацию его на фагоцитах с активацией фагоцитоза. Относительное увеличение концентрации этого иммуноглобулина объясняется снижением концентрации остальных иммуноглобулинов, а не его гиперсекрецией, поскольку абсолютная концентрация IgG в ряду КГ-осл- -осл+ снижается.

Распределение детей по возрастным группам выявило, что у здоровых детей концентрация всех изучаемых классов иммуноглобулинов не отличалась в различных возрастных группах (рис 4.2, 4.3, 4.4 и 4.5). У детей, больных пневмококковой пневмонией всех возрастных категорий концентрация гуморальных факторов иммунитета была достоверно ниже, чем у представителей КГ того же возраста. При этом у больных с осложненным течением заболевания отмечались наиболее низкие показатели ($p < 0,001$ для всех возрастов отличия с КГ и детьми с неосложненным течением), сопоставимые во всех возрастных периодах. У детей с неосложненным течением пневмонии также концентрация иммуноглобулинов была достоверно ниже, чем в КГ во всех возрастные периоды. Концентрация IgD была минимальной в группе 5-7 лет (достоверно по сравнению с детьми с неосложненным течением пневмонии до 1 года ($p < 0,05$)). Остальные показатели гуморального иммунитета в этой группе больных детей не изменялись в зависимости от возраста.

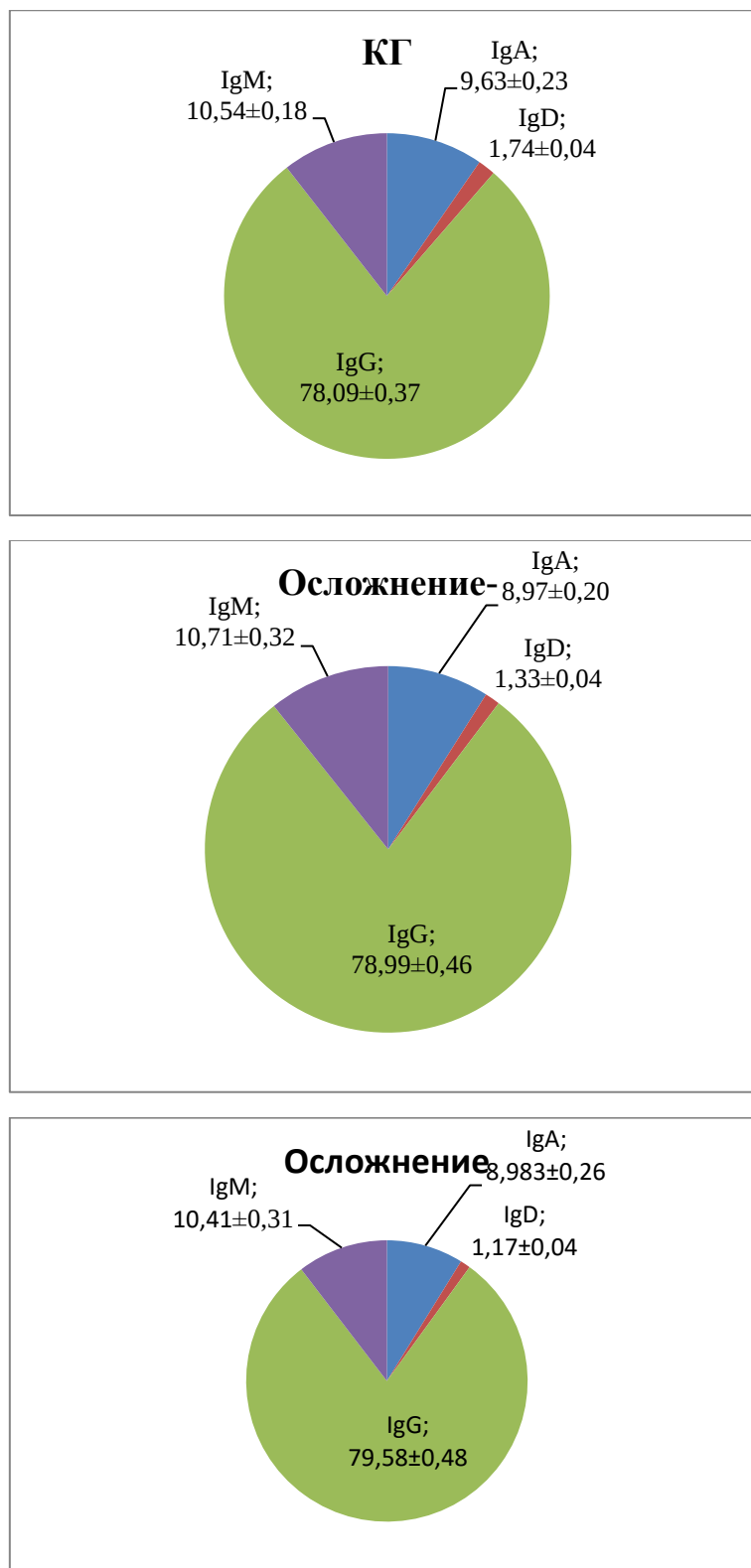


Рис.2. Относительная концентрация (% от общего количества) различных классов иммуноглобулинов в сыворотке детей, больных пневмококковой пневмонией и представителей КГ

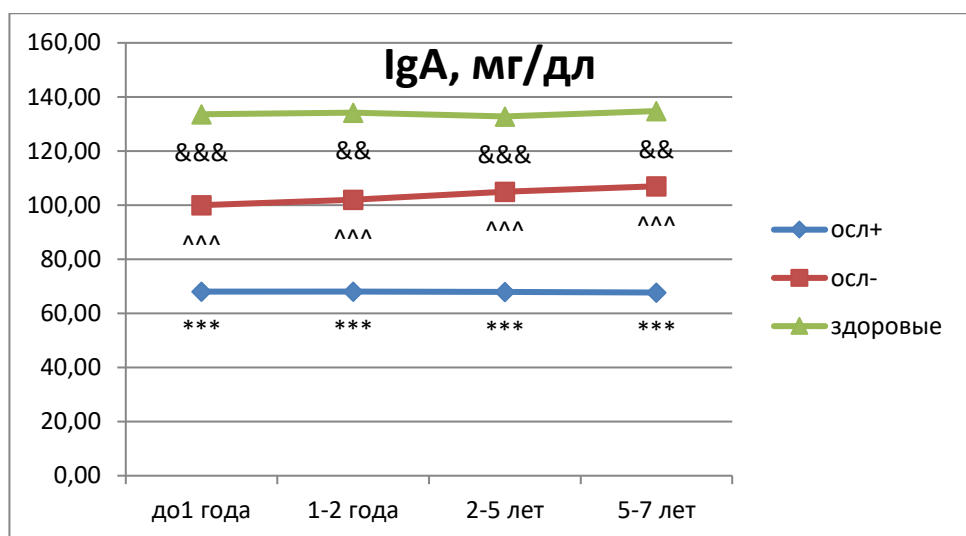


Рис.3. Концентрация иммуноглобулинов А в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

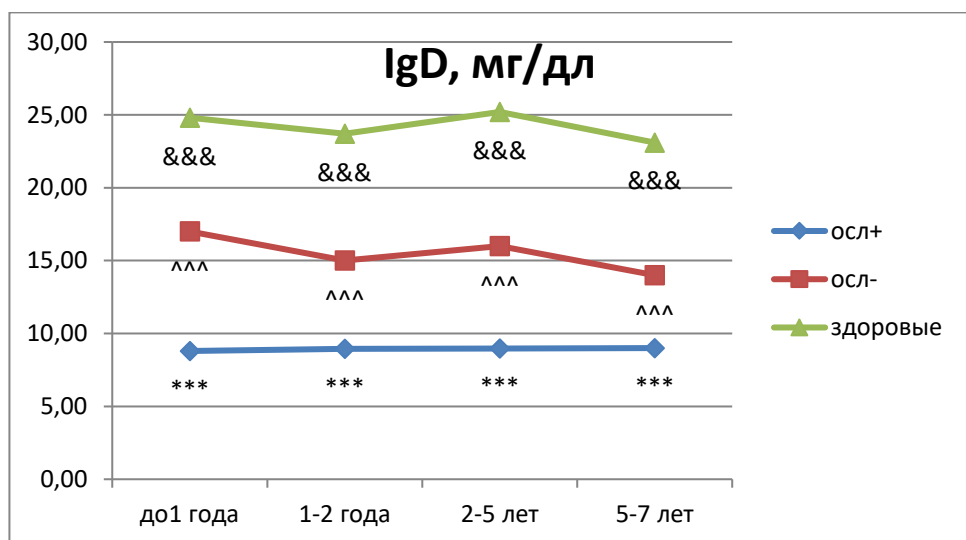


Рис.4. Концентрация иммуноглобулинов D в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

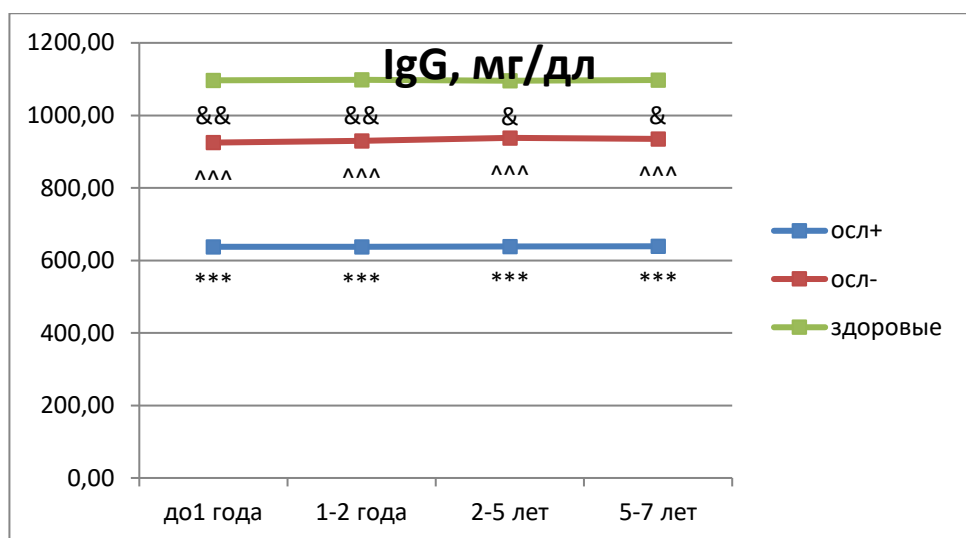


Рис.5. Концентрация иммуноглобулинов G в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

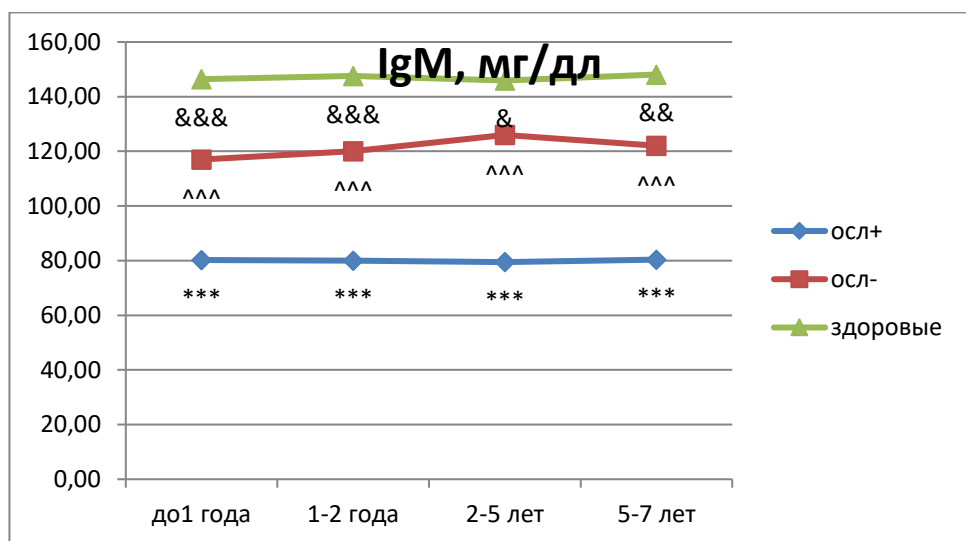


Рис.6. Концентрация иммуноглобулинов M в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Также в качестве фактора гуморального иммунитета нами оценивалась сывороточная концентрация C3 компонента комплемента. Это белок,

представляющий до 70% всех белков системы комплемента, который участвует как в классическом (антитело зависимом, запускается IgG, M, осуществляется каскадно с участием C1, C2, C4), так и в альтернативном (антитело независимом, запускается липополисахаридами микроорганизмов, не требует участия ранних компонентов комплемента) пути активации комплемента. C3 компонент комплемента связывается мембраной бактериальной стенки и, расщепляясь C3-конвертазой, образует канал в мембране, нарушающий целостность клетки и вызывающий ее лизис. В настоящем исследовании нами обнаружено, что у детей, больных пневмококковой пневмонией, особенно с осложненным течением заболевания, отмечается дефицит C3 в сыворотке крови ($53,24 \pm 1,51$ мг/дл в целом у больных детей; $36,10 \pm 0,89$ мг/дл против $71,08 \pm 1,50$ мг/дл в группе больных с неосложненным течением заболевания, $p < 0,001$ – достоверность межгрупповых различий, и $166,00 \pm 2,38$ мг/дл в КГ, $p < 0,001$ с обеими группами детей, больных пневмонией). Относительное снижение концентрации C3 компонента комплемента составило в целом у детей, боьных пневмонией, включенных в исследование 67,93% от уровня, характерного для здоровых сверстников, 78,25% на фоне осложненного и 57,18% на фоне неосложненного течения пневмонии. Дефицит C3 приводит к снижению активности лизиса бактериальных тел и сохранению бактериемии и активности инфекционного агента. Снижение активности эффекторного звена иммунной системы и сохранение активности патогена приводят к нарушению нормального цикла течения пневмонии, увеличению тяжести заболевания и формированию осложнений. Снижение концентрации C3 может быть связано с ее избыточным потреблением (расщеплением C3-конвертазой) в ходе альтернативного и классического пути активации комплемента или блокадой синтеза C3 в макрофагах, фибробластах и лимфоидной ткани (в основном в печени и коже) при выраженном угнетении функции макрофагальной системы токсинами возбудителя. Распределение детей, включенных в исследование по возрастным группам, не выявило достоверных различий концентрации C3 у

детей в зависимости от возраста (рис. 11). В каждой возрастной группе обнаружены общие закономерности: достоверное снижение концентрации СЗ на фоне пневмонии, особенно на фоне осложненного течения заболевания ($p < 0,001$ достоверность различия концентрации СЗ в сыворотке детей КГ и обеих групп больных пневмонией во все возрастные периоды).

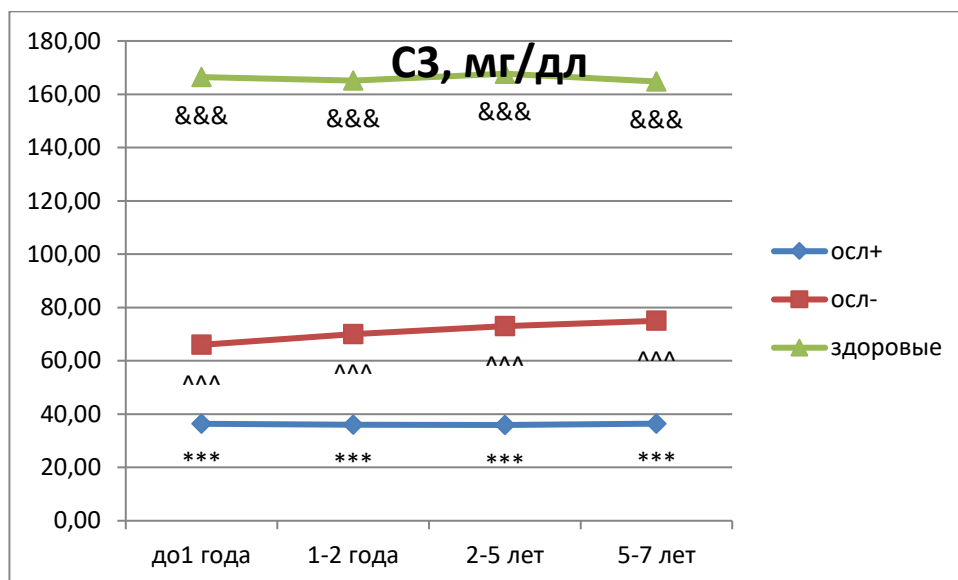


Рис.7. Концентрация СЗ компонента комплемента у здоровых детей и больных пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

Таким образом, настоящее исследование показало, что у детей, больных пневмококковой пневмонией отмечается снижение активности гуморальных звеньев иммунитета и системы комплемента.

§4.2. Состояние клеточного лейкоцитарного пула у детей, больных пневмококковой пневмонией

В качестве показателей клеточного иммунитета нами исследовались различные индексы лейкоцитарной реактивности (табл 3). Установлено, что все индексы, характеризующиеся отношением лейкоцитов, количество которых увеличивается при воспалительных и гнойных заболеваниях (гранулоциты) к лейкоцитам, подавляемым бактериальными токсинами (ЛИИ,

ИСЛ, ИСНМ, ИСНЛ) значительно и достоверно увеличивались на фоне пневмококковой пневмонии, особенно в условиях осложненного течения заболевания, в то время как индексы, характеризующие отношение лимфоцитов и моноцитов к гранулоцитам (ЛИ, ИЛГ, ИСЛЭ) – закономерно снижались ($p<0,001$ для всех межгрупповых сравнений). ИСЛМ достоверно не отличался в группах здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией с неосложненным течением, однако осложненное течение заболевания ассоциировалось с достоверным ($p<0,01$ для обоих сравнений) увеличением показателя, что может быть связано как с токсическим снижением количества моноцитов в периферической крови, так и увеличением лимфоцитов, отражающим активацию аутоиммунных реакций (подтверждается снижением IgD, отвечающим за антиидиотипический иммунитет).

Таблица 3

Лейкоцитарные индексы реактивности у здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от наличия осложнений

индекс	Больные дети (n=200)	Осл+ (n=102)	Осл- (n=98)	Здоровые (n=40)	Осл+\осл-	Осл+\здor	Осл-/здor
ЛИИ, отн ед	1,90±0,01	2,43±0,02	1,36±0,02	0,42±0,04	P<0,001	P<0,001	P<0,001
ЛИ, отн ед	0,36±0,02	0,16±0,01	0,58±0,02	1,21±0,08	P<0,001	P<0,001	P<0,001
ИСЛ, отн ед	3,32±0,14	4,76±0,16	1,81±0,09	0,96±0,06	P<0,001	P<0,001	P<0,001
ИЛГ, отн ед	3,38±0,15	1,78±0,06	5,04±0,17	10,97±0,69	P<0,001	P<0,001	P<0,001
ИСНМ, отн ед	3,34±0,13	4,75±0,15	1,87±0,08	1,01±0,06	P<0,001	P<0,001	P<0,001
ИСНЛ, отн ед	45,40±2,29	57,63±3,65	32,67±2,08	10,38±0,92	P<0,001	P<0,001	P<0,001
ИСЛМ, отн ед	12,41±0,60	14,12±1,10	10,63±0,37	9,90±0,30	P<0,01	P<0,01	Нд
ИСЛЭ, отн ед	3,18±0,16	1,26±0,06	5,18±0,15	29,83±2,02	P<0,001	P<0,001	P<0,001

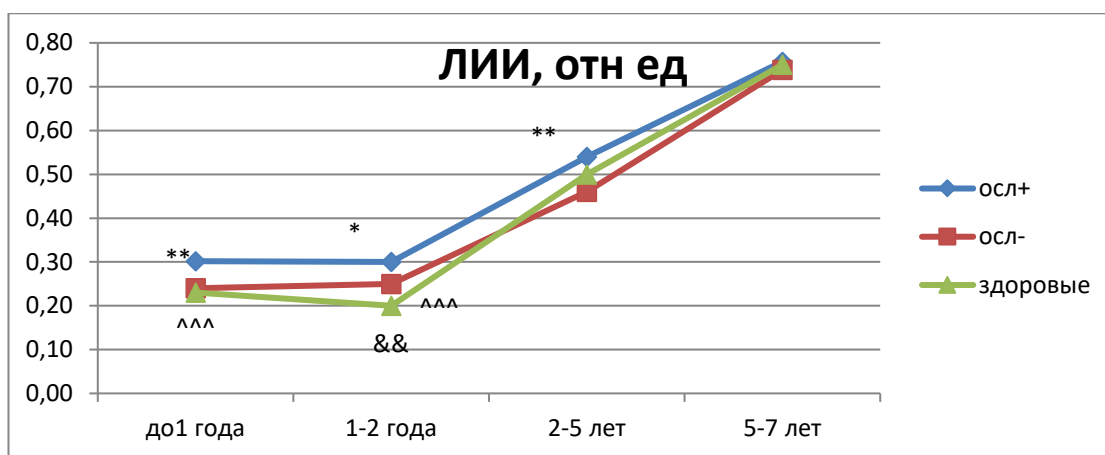


Рис.8. Лейкоцитарный индекс реактивности ЛИИ у здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

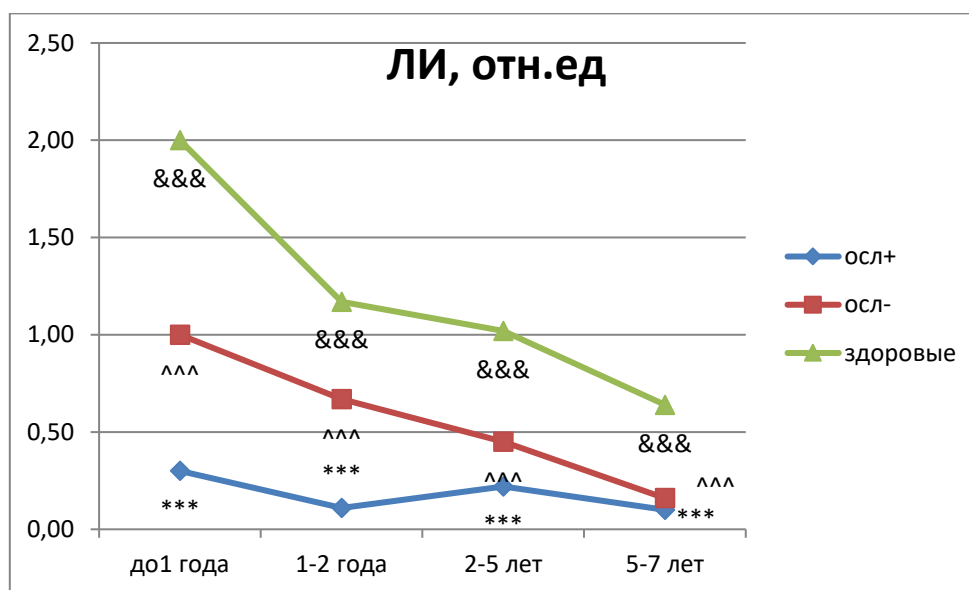


Рис.9. Лейкоцитарный индекс реактивности ЛИ у здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

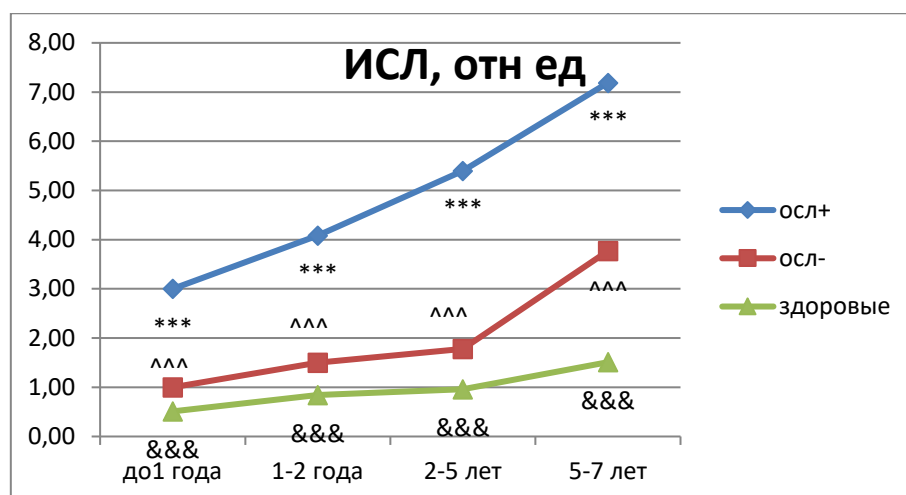


Рис.10. Лейкоцитарный индекс реактивности ИСЛ у здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

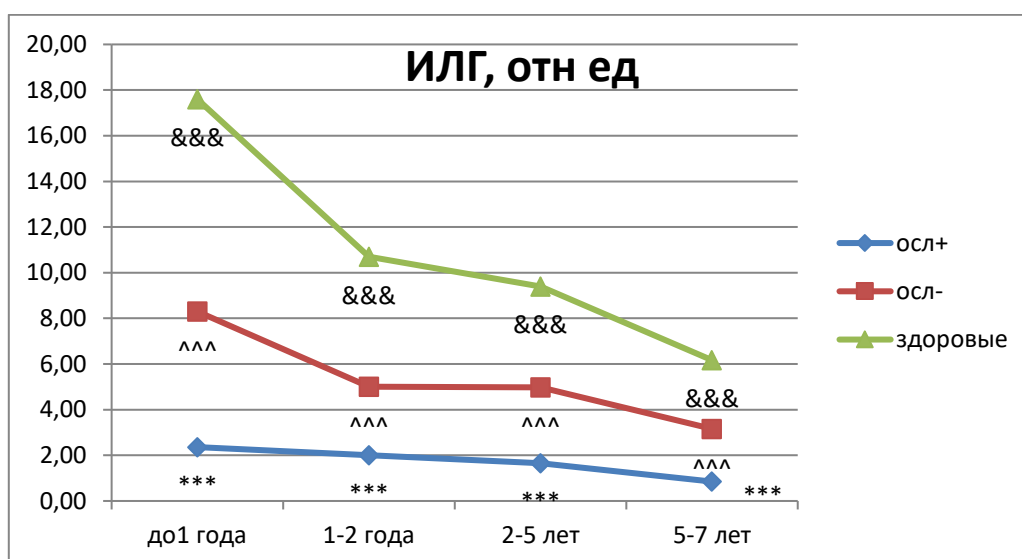


Рис.11. Лейкоцитарный индекс реактивности ИЛГ у здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

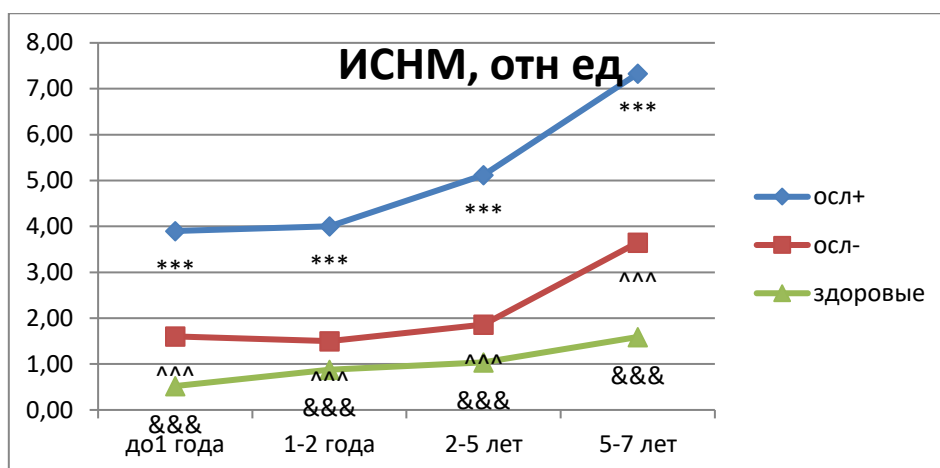


Рис.12. Лейкоцитарный индекс реактивности ИСНМ у здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

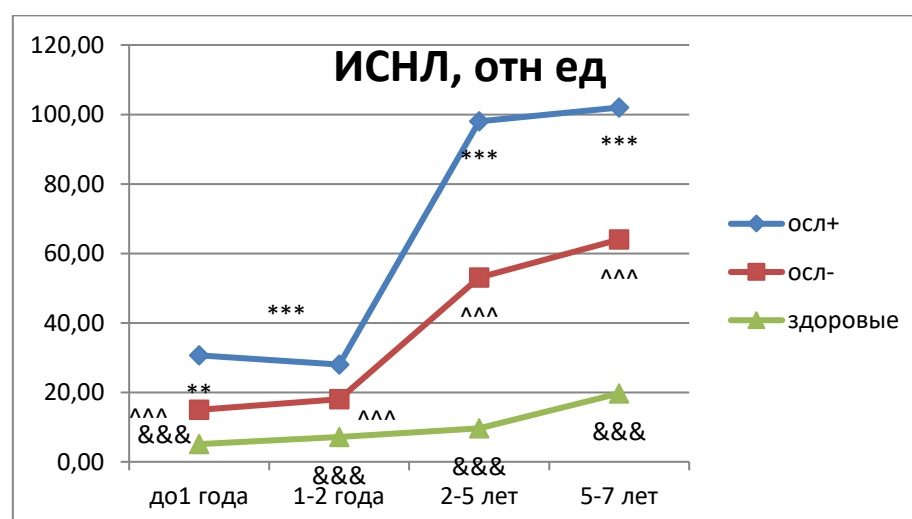


Рис.13. Лейкоцитарный индекс реактивности ИСНЛ у здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

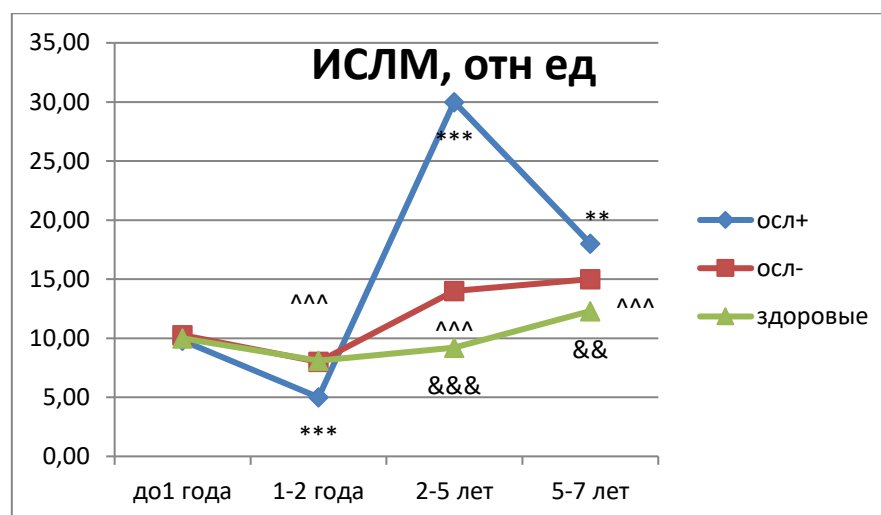


Рис.14. Лейкоцитарный индекс реактивности ИСЛМ у здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

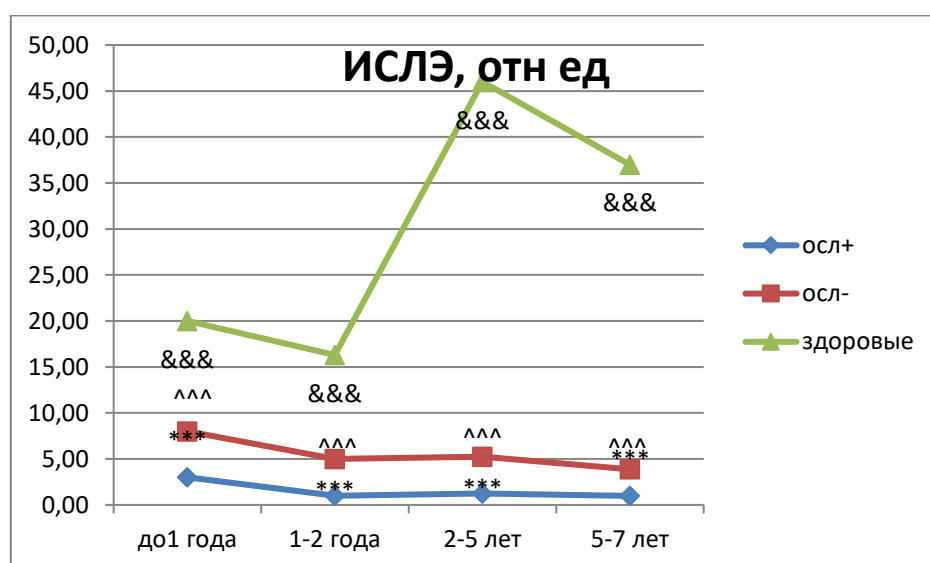


Рис.15. Лейкоцитарный индекс реактивности ИСЛЭ у здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

Распределение детей по возрастным категориям выявило те же закономерности с учетом естественной динамики картины белой крови: исходно низкая концентрация лимфоцитов и высокая – нейтрофилов при

рождении с повышением лимфоцитов и снижением нейтрофилов к концу первого года жизни и в последующем вновь снижение лимфоцитов и повышение нейтрофилов к 7-9 годам (рис. 11 по 18).

Также исследование картины крови выявило значительное снижение уровня гемоглобина и эритроцитов у детей, больных пневмококковой пневмонией, что, вероятно отражает преморбидный фон – нормо- и гипохромную анемию, обуславливающий дефицит иммунных механизмов (табл. 4). Наибольшее снижение отмечалось у детей с осложненным течением заболевания.

Таблица 4

Концентрация гемоглобина, лейкоцитов и эритроцитов у здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от наличия осложнений

показатель	КГ (n=40)	Осл- (n=98)	Осл+ (n=102)	КГ-осл-	КГ-осл+	Осл—осл+
Гемоглобин, г/л	126,9±4,86	108,34±3,28	96,85±1,89	P<0,001	P<0,001	P<0,001
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,37±0,86	3,23±0,36	2,87±0,27	P<0,001	P<0,001	P<0,001
лейкоциты, *10 ⁹ /л	8,37±0,53	14,97±0,36	18,86±0,43	P<0,001	P<0,001	P<0,001

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что у детей, больных пневмококковой пневмонией отмечается снижение сывороточной концентрации всех показателей гуморального иммунитета – как иммуноглобулинов, так и С3 компонента комплемента. Лейкоцитарная формула периферической крови характеризуется лейкоцитозом, увеличением всех гранулоцитов и снижением количества агранулоцитов. Распределение детей по возрастным категориям обнаружило справедливость описанных закономерностей во все возрастные периоды.

ГЛАВА V.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ЭНДОГЕННЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕМОРБИДНОГО ФОНА

§5.1. Система эндогенных антимикробных пептидов у детей, больных пневмококковой пневмонией

В противомикробной защите важнейшую роль играют антимикробные пептиды, представляющие собой небольшие белковые молекулы, участвующие в системе врожденного иммунитета. Их биологическая функция состоит в связывании с полисахаридами бактериальной стенки, что приводит к формированию ионных каналов, увеличению проницаемости биомембраны, снижению ее барьерной функции и лизису клетки. Также связывая полисахариды бактериальной стенки, являющиеся токсинами, эндогенные антимикробные пептиды препятствуют развитию инфекционно-токсического шока.

В настоящем исследовании нами обнаружено, что концентрация пропердина В в сыворотке крови у детей, больных пневмококковой пневмонией достоверно выше, чем у здоровых сверстников (на 198,80%, $p < 0,001$, табл.5), причем максимальная концентрация отмечалась у больных с осложненным течением пневмонии (выше контрольной группы на 316,88%, $p < 0,001$ достоверность различия больных с осложненным течением заболевания и больных без осложнений и здоровых детей).

Распределение детей по возрастным категориям обнаружило, что во все возрастные периоды у больных пневмонией детей концентрация пропердина была выше, чем у здоровых, при этом максимальные показатели наблюдались в группе с осложненным течением заболевания (рис.19). Пропердин – это фактор естественного иммунитета. Он функционально и по антигенным свойствам отличается от иммуноглобулинов и факторов комплемента. Он

оказывает регулирующее влияние на специфический иммунитет, активируя фагоцитоз патогенов, связывая специфические рецепторы фагоцитов. Кроме того он образует комплекс с белком C3b системы комплемента, стабилизирует C3-конвертазу и активирует альтернативный путь активации комплемента.

Таблица 5

**Концентрация эндогенных антимикробных пептидов в плазме крови
детей, больных пневмококковой пневмонией**

Показатель	Больные дети (n=200)	Осл+ (n=102)	Осл- (n=98)	Здоровые (n=40)
пропердин В, мг/дл	38,62±1,26*	53,88±1,08*	22,73±0,57*	12,93±0,25
Неоптерин, нмоль/л	45,32±1,76*	67,35±1,39*	22,39±0,49*	5,73±0,15
Дефензин, нг/мл	187,36±3,91*	221,6±4,43*	151,6±4,12*	35,90±0,54
Кателицидин, нг/мл	4,05±0,13*	5,68±0,10*	2,35±0,06*	1,58±0,03
Белок, связыв липополи сахарид, мг/дл	44,88±1,82*	68,00±1,36*	20,82±0,46*	1,58±0,03

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверность различий при сравнении с данными здоровых

Активация C3 конвертазы и расщепление C3 компонента комплемента соответствует обнаруженному в настоящем исследовании снижению его концентрации в сыворотке больных пневмонией, особенно при осложненном течении заболевания. У здоровых детей максимальная концентрация пропердина отмечалась в периоды 1-2 и 5-7 лет (различия показателя в 1-2 года с концентрацией в возрасте 2-5 лет $p < 0,05$, концентрации в 5-7 с концентрацией до 1 года – $p < 0,05$, с концентрацией в 2-5 лет – $p < 0,01$). Такая динамика связана с естественным течением созревания системы иммунитета: к концу 1-го года жизни ослабляется пассивный гуморальный иммунитет, что связано с катаболизмом материнских антител и усилением Т-супрессорной функции (супрессорную функцию выполняют не только CD-8, но и незрелые лимфоциты), и реактивно увеличивается активность неспецифических факторов, в том числе системы пропердина (1-2 года) в последующем наблюдается образование собственных IgG, супрессорная направленность

клеточного иммунитета сменяется хелперной. В 4-6 лет отмечается увеличением количества иммуноглобулинов в крови (кроме IgA, до взрослого уровня), а IgE даже чрезмерно, что ассоциируется с увеличением риска атопических и аутоиммунных реакций, что также сочетается с активацией системы пропердина.

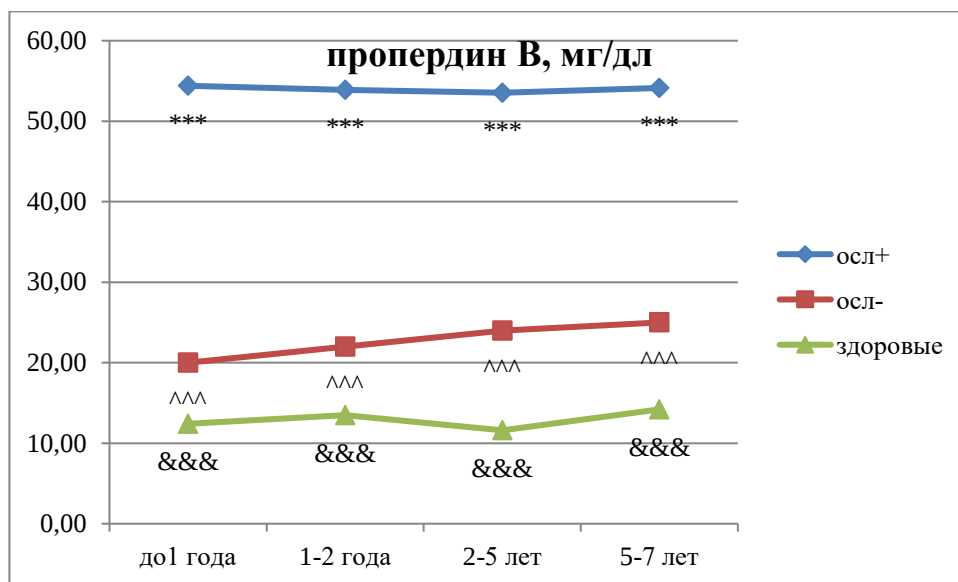


Рис.16. Концентрация пропердина В в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

У детей с неосложненным течением заболевания в нашем исследовании концентрация пропердина В в сыворотке постепенно увеличивалась с возрастом (различия между детьми до 1 года и детьми в возрасте 2-5 лет 5-7 лет – $p < 0,01$), что связано с функциональным совершенствованием системы иммунитета и ее резервных возможностей в процессе взросления и большей активацией синтеза пропердина в случае антигенной провокации. У детей с осложненным течением заболевания концентрация пропердина была высокой и не изменялась в зависимости от возраста больных, что может объясняться максимальным функционированием иммунитета и истощением его резервных возможностей в случае развития осложнений. Такая активность пропердиновой системы может наблюдаться в ответ на снижение эффективности специфического иммунитета (что и явилось причиной

развития осложнений). Пропердин активирует альтернативный (не-антитело зависимый) путь активации комплемента, что увеличивает активность воспалительных реакций.

Неоптерин – белок, синтезируемый мононуклеарами и макрофагами в ответ на их стимуляцию гамма-интерфероном. Гамма-интерферон является т.н. иммунным интерфероном типа 2, выработка которого активируется в процессе цитотоксических воздействий – вирусных инфекций, митогенов, аутоиммунных реакций и др. Бактериальные инфекции, иммунный ответ при которых реализуется через другие механизмы – синтез антител и острофазовые реакции, обычно сопровождаются повышением выработки лейкоцитарного альфа-интерферона (тип 1) не ассоциируются с увеличением сывороточной концентрации неоптерина. Однако в настоящем исследовании нами выявлено достоверное увеличение уровня неоптерина в сыворотке крови у детей, больных пневмококковой пневмонией по сравнению со здоровыми сверстниками ($p < 0,001$), особенно у детей с осложненным течением заболевания ($p < 0,001$ достоверность, как с группой здоровых сверстников, так и с группой больных с неосложненной пневмонией). Это, вероятно связано с характерной для пневмококковой пневмонии гиперергической иммунной реакцией. В этих случаях повышение концентрации неоптерина выявляется до увеличения концентрации специфических антител. Активация клеточного иммунитета, маркером которой является повышение концентрации неоптерина, косвенно в настоящем исследовании подтверждается увеличением ИСЛМ. Биологическая роль неоптерина – это метаболит нуклеинового обмена, схожий по структуре с фолиевой кислотой и оказывающий антиоксидантное действие, ограничивая цитотоксическое повреждение.

У здоровых детей минимальные значения концентрации неоптерина отмечаются в возрасте 1-2 года (достоверность с детьми до 1 года – $p < 0,05$, с детьми 2-5 лет – $p < 0,01$, и 5-7 лет – $p < 0,001$, рис.5.2), что связано с супрессорным статусом лимфоцитарных реакций в этот период развития

ребенка. У детей с неосложненным течением заболевания также наблюдается снижение концентрации неоптерина к 1-2 годам ($p < 0,01$ с детьми 2-5 лет). У детей с осложненным течением пневмонии наблюдается сопоставимо высокий уровень неоптерина в течение всех изучаемых возрастных периодов, что объясняет высокую активность аутоиммунных процессов, запущенных пневмококковыми антигенами.

В настоящем исследовании обнаружено, что у больных пневмонией с осложненным течением заболевания чаще наблюдался отягощенный преморбидный фон, что также объясняет более выраженную активацию клеточного иммунитета и высокую концентрацию неоптерина у больных этой группы: в исследованиях Федерякиной О.Б. с соавт, 2012 [130] обнаружено достоверно увеличение уровня неоптерина у детей, рожденных преждевременно или в условиях гестационной и инфекционной патологии матерей, что также отражает активацию аутоиммунных реакций в условиях патологического течения периода формирования иммунитета.

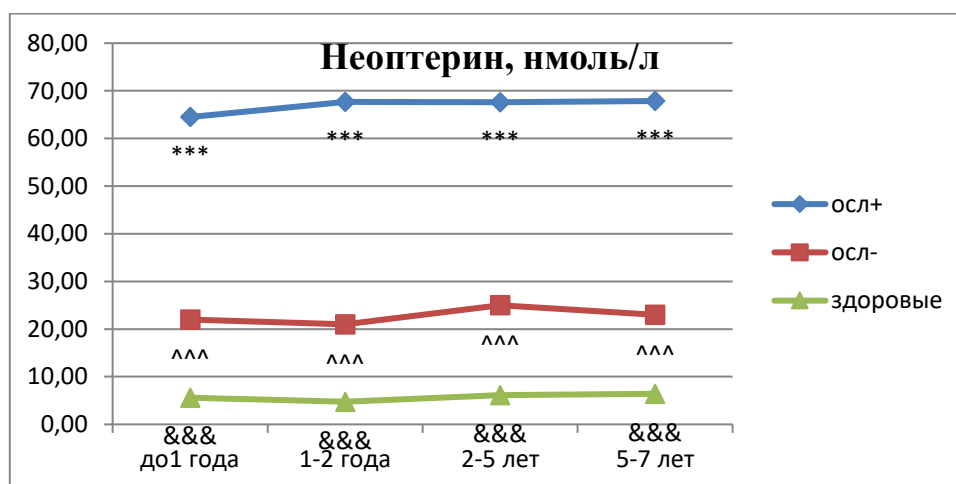


Рис.17. Концентрация неоптерина в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

Дефензины – система катионных пептидов, биологическая роль которых заключается в формировании ионных каналов в мембранах патогенных бактериальных клеток, тем самым повышая проницаемость мембран и

приводя к гибели клетки. Система состоит из альфа-дефензинов (99% сывороточных дефензинов), содержащихся только в нейтрофилах (первичные, или азурофильные гранулы) и участвующих в разрушении фагоцитированной бактериальной клетки и высвобождающихся в кровь в процессе активации нейтрофилов; бета-дефензинов, обнаруженных в эпителии дыхательного тракта и кишечника; и тета-дефензинов (кодируются «молчащим геном»). Бета-дефензины представляют собой 3 белка, два из которых являются индуцибельными и отражают врожденный иммунитет слизистых оболочек.

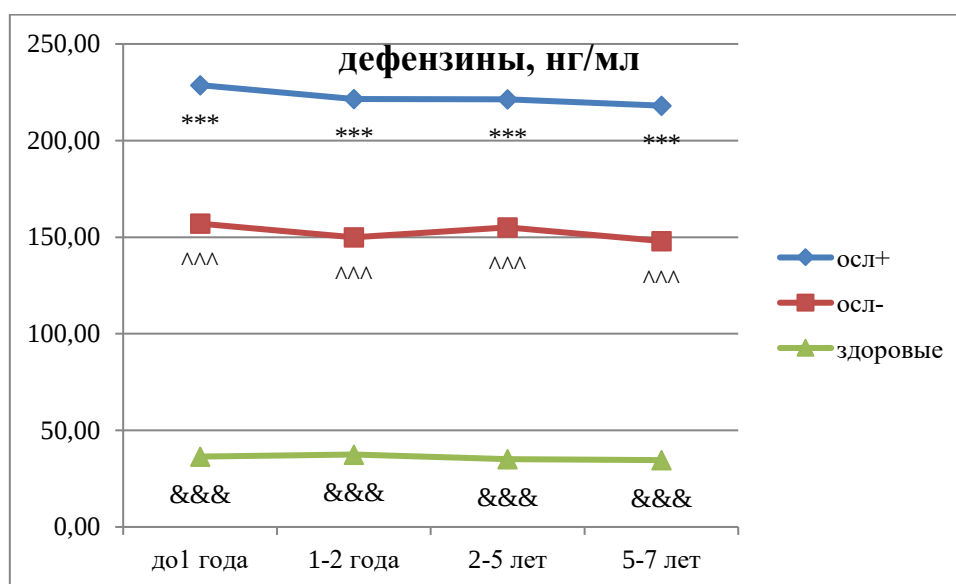


Рис.18. Концентрация дефензинов в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

В настоящем исследовании нами обнаружено значительное увеличение сывороточной концентрации дефензинов у больных пневмонией детей по сравнению со здоровыми сверстниками ($p < 0,001$), особенно при осложненном течении заболевания ($p < 0,001$ с больными с неосложненным течением пневмонии и здоровыми лицами). Такая картина отражает напряженность функционирования фагоцитоза, как неспецифического клеточного иммунитета у больных пневмонией, особенно на фоне развития осложнений. При этом не исключен и вклад аутоиммунного механизма повышения

концентрации дефензинов за счет местных аутоиммунных реакций. Распределение по возрастным категориям не выявило внутригрупповых различий концентрации дефензинов у больных пневмонией и здоровых детей во все возрастные периоды (рис.21).

Кателицидин – катионный белок, обнаруживаемый в пероксидаза-отрицательных гранулах нейтрофилов (вторичных, специфических), лимфоцитах, моноцитах, эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта и легких. Он оказывает синергический с дефензинами антибактериальный эффект против грамм-положительных, грамм-отрицательных бактерий, простейших и грибов. Кроме того, его С-концевой фрагмент способен связываться с липополисахаридами бактериальной стенки, предотвращая развитие инфекционно-токсического шока и вызывая хемоаттракцию нейтрофилов и моноцитов к очагу инфекции. В настоящем исследовании, как и следовало ожидать, нами обнаружено достоверное ($p < 0,001$) повышение концентрации кателицидина у больных пневмококковой пневмонией детей по сравнению со здоровыми сверстниками. Максимальные концентрации белка обнаружены у детей с осложненным течением заболевания ($p < 0,001$ с больными с неосложненным течением пневмонии и здоровыми лицами). Распределение обследуемых детей по возрастным категориям выявило, что у здоровых детей до 2-х лет (группы до 1 года и 1-2 года) концентрация кателицидина минимальная, а в последующем она прогрессивно увеличивается (достоверность различия концентрации белка у детей 1-2 и 2-5 лет – $p < 0,05$, 1-2 и 5-7 лет – $p < 0,01$). Известно, что для детей раннего периода жизни характерен незавершенный фагоцитоз, что, вероятно, связано и с недостаточной выработкой кателицидина. У детей, больных пневмонией как с осложненным, так и с неосложненным течением отмечается повышенная сывороточная концентрация кателицидина, независимо от возраста больных. Повышение концентрации белка объясняется увеличением общего количества высвобождающих его лейкоцитов и нейтрофилов.

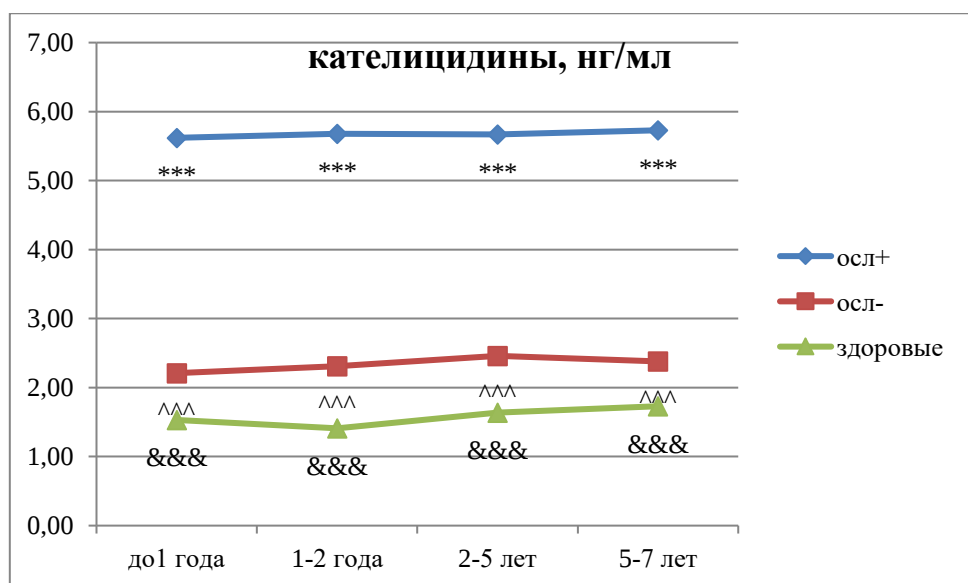


Рис.19. Концентрация кателицидина в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

Белок, связывающий липополисахариды, является белком острой фазы воспаления, продуцируемым гепатоцитами, эпителием легких и энтероцитами. Он связывается с липополисахаридами бактериальной стенки и связывает их с 1) CD-14 рецепторами мононуклеаров, увеличивая и придавая специфический характер их фагоцитарной активности, 2) растворимыми CD-14 рецепторами, усиливая фагоцитарную специфическую активность CD-14 отрицательных макрофагов и 3) липопротеинами, нейтрализующими способность липополисахаридов, как бактериальных токсинов, вызывать инфекционно-токсический шок. В настоящем исследовании нами обнаружено достоверное увеличение концентрации белка, связывающего полисахарид, в сыворотке детей, больных пневмококковой пневмонией по сравнению со здоровыми сверстниками ($p < 0,001$), со значительным повышением в условиях осложненного течения заболевания ($p < 0,001$ с больными с неосложненным течением пневмонии и здоровыми лицами). Распределение обследуемых детей по возрастным категориям продемонстрировало, что как у здоровых детей, так и на фоне осложненного течения пневмонии концентрация белка,

связывающего полисахарид не зависела от возраста (что связано в случае здоровой когорты – с низким фоновым уровнем белка, а в случае осложненного течения пневмонии – с максимально напряженным функционированием клеток, участвующих в формировании факторов гуморального иммунитета (рис. 20).

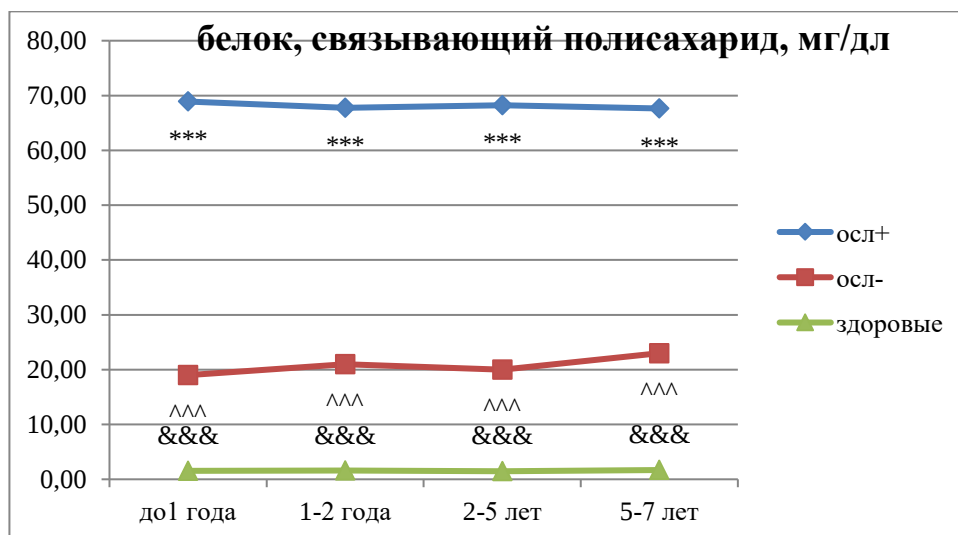


Рис.20. Концентрация белка, связывающего липополисахарид в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

У детей, больных неосложненной пневмонией, отмечается постепенное прогрессивное увеличение концентрации белка, связывающего полисахарид, с увеличением возраста, в результате различия между концентрацией белка у детей до 1 года и 5-6 лет достигли уровня достоверности ($p < 0,05$). Объяснением может служить постепенное формирование в процессе взросления Т- и В-клеточного иммунитета (интерлейкины 1 и 6, выделяемые соответственно В и Т-лимфоцитами являются триггерами синтеза белка, связывающего полисахарид, в эпителиальных клетках).

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало достоверно увеличение концентрации эндогенных антимикробных пептидов в плазме детей, больных пневмококковой пневмонией, особенно в условиях осложненного течения заболевания. При этом у здоровых детей и детей с

неосложненным течением заболевания отмечались некоторые возрастные вариации концентрации пептидов, обусловленные физиологическими процессами становления иммунитета, в частности снижением пассивного гуморального иммунитета в связи с распадом материнских антител и супрессорным статусом специфического звена к концу 1-го года жизни и формированием «взрослого» статуса специфической иммунной системы к 5-7 году жизни. У детей с осложненным течением пневмонии наблюдалось критическое повышение концентрации эндогенных антимикробных пептидов, не зависящее от возраста больных, что отражает максимальную напряженность механизмов антимикробной защиты.

§5.2. Система белков острой фазы воспаления у детей, больных пневмококковой пневмонией

В процессе острого воспаления гепатоцитами под влиянием их стимуляции цитокинами синтезируются белки, осуществляющие стимуляцию специфического и неспецифического воспаления и фагоцитоза, нейтрализующие перекисное окисление липидов и оказывающих другие биологические эффекты. Это белки острой фазы воспаления, участвующие во врожденном и специфическом иммунитете.

Трансферрины – группа железо-связывающих гликированных апопротеинов, имеющих 2 домена связывания трехвалентного железа. Биологическая функция трансферринов заключается в переносе железа из места его всасывания в двенадцатиперстной кишке к месту его использования или хранения. Трансферрины вырабатываются гепатоцитами и являются бактерицидными агентами, так как за счет связывания трехвалентного железа, делают его недоступным для бактериальных клеток, чем ограничивают их размножение и жизненные функции (в частности, дыхание).

Таблица 6

**Концентрация белков острой фазы воспаления в плазме крови
детей, больных пневмококковой пневмонией.**

Показатель	Больные дети (n=200)	Осл+ (n=102)	Осл- (n=98)	Здоров (n=40)	Осл+\ осл-	Осл+\ здор	Осл- /здор
Трансферрин, мг/дл	457,11 ±15,77	641,04 ±15,96	265,67 ±4,95	167,88 ±2,34	P<0,001	P<0,001	P<0,001
Церуло- плазмин, мг/дл	36,49 ±0,79	43,92 ±0,92	28,76 ±0,68	24,80 ±0,41	P<0,001	P<0,001	P<0,001
СРБ мкг/мл	313,52 ±11,91	464,32 ±8,88	156,55 ±3,24	4,39 ±0,12	P<0,001	P<0,001	P<0,001
Фибриноген, г/л	5,14 ±0,16	6,82 ±0,17	3,38 ±0,10	2,79 ±0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,001

Собственно трансферрин является негативным белком острой фазы воспаления, то есть при воспалении его выработка снижается, кроме того, его способность связывать железо снижается в кислой среде, что характерно для воспалительного очага с его «оксидативным штормом» и накоплением недоокисленных продуктов.. Одним из транферинов, синтез которых при воспалении увеличивается, является лактоферрин. Он также образуется в печени и является белком врожденного иммунитета. Лактоферрин локализуется во вторичных (специфических) гранулах полиморфно ядерных нейтрофилов, вследствие чего его концентрация отражает концентрацию и функциональную активность этих клеток. Также лактоферрин обнаруживается в эпителии и биологических жидкостях. Помимо связывания и транспорта железа (усиливается в кислой среде), что позволяет влиять на активность ферментов репликации (ДНК-азы, РНК-азы) и дыхательного цикла (АТФ-азы, фосфотазы и др), лактоферрин связывается со специфическими рецепторами на поверхности бактериальных клеток, трехвалентное железо в его составе индуцирует перекисное окисление биомембран, что приводит к лизису клетки. Независимо от железосвязывающей активности, N-концевой фрагмент лактоферритина (лактоферрицид) связывается со специфическими рецепторами мембраны бактериальной клетки, проникает внутрь ее и вызывает лизис патогена, а апо-лактоферрин (несвязанная с железом форма белка) связываясь с гепарансульфат-глюкозамингликанами биомембран эукариотической клетки-хозяина препятствует проникновению в нее вирусных частиц. Также лактоферрин активирует синтез натуральных киллеров, макрофагов, гранулоцитов и стимулирует систему комплемента,

принимая участие в реакциях неспецифического иммунитета. Если синтез трансферрина подавляется при острой фазе воспаления, то синтез лактоферрина и его высвобождение нейтрофилами увеличивается.

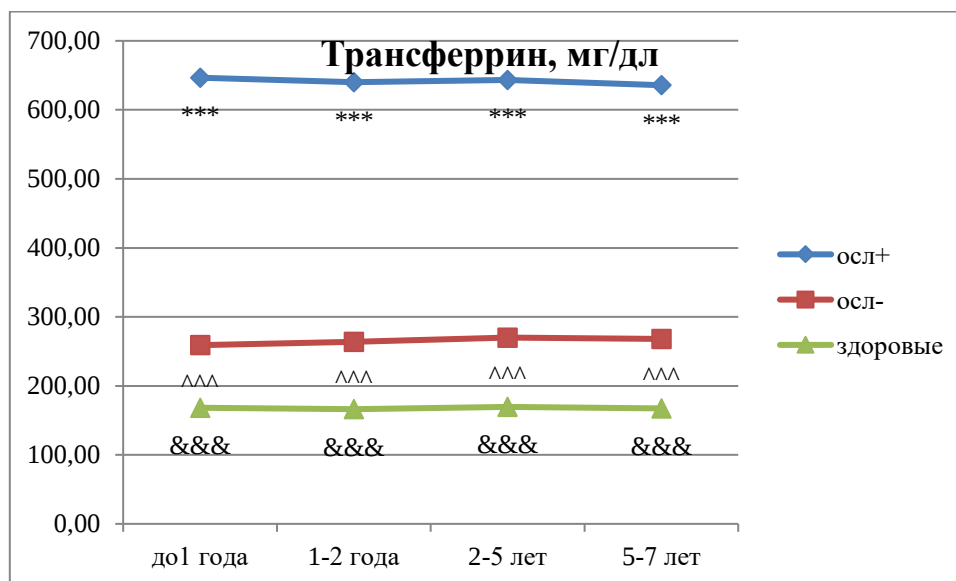


Рис.21. Концентрация трансферрина в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

В настоящем исследовании (рис. 21) обнаружено значительное увеличение концентрации белков-трансферринов в плазме крови детей, больных пневмококковой пневмонией, особенно на фоне осложненного течения заболевания сопоставимо во все изучаемые возрастные периоды ($p < 0,001$ достоверность различия между всеми тремя клиническими группами – здоровых, с неосложненной и с осложненной пневмонией, в целом и по каждой возрастной категории; различия концентрации внутри клинических групп в зависимости от возраста – нд).

Церулоплазмин – белок, выделяемый гепатоцитами в ответ на их стимуляцию интерлейкинами в процессе острого воспаления и активации Т-лимфоцитов. Его биологическая роль – антиоксидантная защита клеточных мембран в процессе воспалительного шторма, когда массивный выброс протеолитических ферментов, усиление катаболических реакций приводит к накоплению недоокисленных продуктов обмена, супероксидных радикалов и

активации перекисного окисления липидов биомембран. Церулоплазмин связывает супероксидные радикалы, выполняя защитную функцию. В настоящем исследовании установлено значительное увеличение концентрации церулоплазмينا у детей, больных пневмококковой пневмонией, особенно при осложненном течении заболевания, по сравнению со здоровыми сверстниками ($p < 0,001$ достоверность различия между больными пневмонией детьми и здоровыми сверстниками, между больными с осложненным течением заболевания и неосложненным, между здоровыми детьми и больными, как с неосложненной, так и осложненной пневмонией). В каждой клинической группе не было выявлено достоверного различия концентрации церулоплазмينا в плазме в зависимости от возраста детей (рис.21).

Установлено, что концентрация белка у детей с осложненным течением пневмонии во все включенные в исследование возрастные периоды была достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у детей с неосложненным течением и здоровых сверстников. У детей с неосложненным течением заболевания концентрация церулоплазмينا плазмы была выше, чем у здоровых детей до 1 года и 2-5 лет ($p < 0,001$ для обоих возрастных периодов), а в возрасте 1-2 года и 5-7 лет различия концентрации хоть и сохранялись, но не достигали степени достоверности. Возможным объяснением может являться становление В-клеточного звена иммунитета с переключением Т-иммунитета с супрессорного на хелперный статус и увеличением выработки антител.

С-реактивный белок – белок острой фазы воспаления, синтезируемый гепатоцитами при стимуляции их цитокинами (в основном интерлейкинами 6 и 1 и фактором некроза опухоли-альфа).

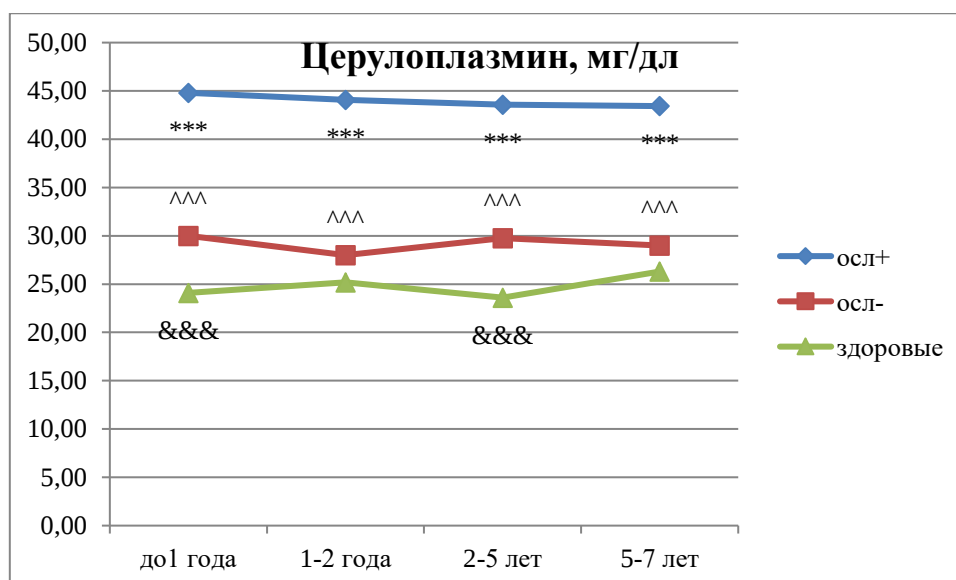


Рис.21. Концентрация церулоплазмينا в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

Это один из основных белков врожденного иммунитета, опсонин, связывающий липополисахариды бактериальных агентов (в частности С-полисахарид пневмококков). Связываясь с антигенами бактериальной стенки, он усиливает чувствительность макрофагов, активирует фагоцитоз патогенов, способствуя лизису бактерий. Кроме того, он активирует комплемент, усиливая воспалительные реакции. СРБ является наиболее ранним белком, синтезируемым в процессе острофазового ответа. В настоящем исследовании закономерно установлено достоверное значимое увеличение концентрации С-реактивного белка у детей, больных пневмококковой пневмонией, особенно при осложненном течении заболевания ($p < 0,001$ достоверность различия между больными пневмонией детьми и здоровыми сверстниками, между больными с осложненным течением заболевания и неосложненным, между здоровыми детьми и больными, как с неосложненной, так и осложненной пневмонией). Распределение обследуемых детей по возрастам не выявило достоверного различия в концентрации СРБ в зависимости от возраста, во все возрастные периоды сохранялась закономерность достоверно более высокой концентрации СРБ у больных детей по сравнению со здоровыми сверстниками

и детей с осложненным течением заболевания по сравнению с неосложненной пневмонией (рис.22).

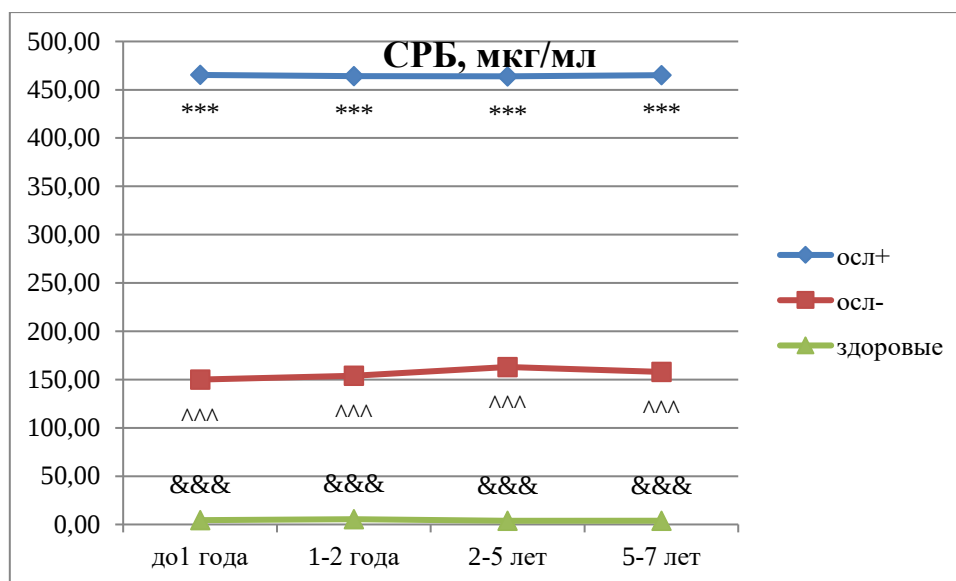


Рис.22. Концентрация С-реактивного белка в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

Фибриноген – терминальный белок свертывающей системы крови. Он вырабатывается гепатоцитами в процессе их стимуляции цитокинами, в основном интерлейкином 6, в процессе острой фазы воспаления. Фибриноген обладает противовоспалительным и противоотечным действием, создает матрикс для заживления зоны повреждения и некроза. Расщепляясь на фибрин-мономер и, затем, полимеризуясь в фибрин-полимер, фибриноген образует каркас для клеточной пролиферации. Фибробласты, связываясь с волокнами фибрина с помощью фибронектина, активируются, мигрируют в очаг альтерации и делятся, приводя к репарации поврежденных участков. Нами установлено достоверное увеличение концентрации фибриногена в сыворотке детей, больных пневмококковой пневмонией по сравнению со здоровыми сверстниками ($p < 0,001$), с наиболее выраженным увеличением в группе больных с осложненным течением заболевания ($p < 0,001$ достоверность различия с группой здоровых детей и детей с неосложненным течением пневмонии). Распределение детей по возрастным категориям обнаружило, что

у здоровых детей концентрация фибриногена в сыворотке крови постепенно увеличивается с возрастом, достигая уровня статистической достоверности к 5-7 годам ($p < 0,01$ достоверность различия между детьми до 1 года и 5-7 лет), вероятно в связи с совершенствованием белково-образующей функции гепатоцитов (рис.25). У детей до 2-х лет с неосложненным течением заболевания уровень фибриногена плазмы достоверно превышает показатели здоровых сверстников ($p < 0,01$ у детей до 1 года и $p < 0,05$ у детей 1-2х лет). Концентрация фибриногена с возрастом у детей с неосложненным течением пневмонии не изменяется до 5 лет (в возрасте 2-5 лет концентрация сопоставима с таковой в группе здоровых сверстников), а в последующем делает значительный скачок: превышая уровень здоровых сверстников, а также больных неосложненной пневмонией меньших возрастов ($p < 0,001$ достоверность различия со здоровыми детьми 5-7 лет, а также с больными неосложненной пневмонией до 1 года, 1-2х и 2-5 лет). В группе детей с осложненным течением пневмонии во все возрастные периоды отмечается значительное повышение концентрации фибриногена по сравнению, как со здоровыми сверстниками, так и с больными детьми с неосложненным течением заболевания ($p < 0,001$ достоверность различия с группами здоровых и неосложненного течения по всем возрастам). При этом концентрация белка значительно увеличивается с возрастом: хотя концентрация фибриногена у детей до 1 года и 1-2х лет с осложнениями пневмонии сопоставима, также как у детей 1-2х и 2-5-ти лет, у детей 2-5-ти лет концентрация фибриногена достоверно ($p < 0,001$) выше концентрации у детей до 1 года, у детей 5-7 лет достоверно ($p < 0,001$) выше концентрации у детей до 1 года и 2-5 лет, и достоверно ($p < 0,05$) выше концентрации у детей 2-5-ти лет. Указанные закономерности, вероятно, связаны с более совершенным функционированием системы клеточного иммунитета (Т-лимфоцитов) у детей старших возрастных групп, поскольку Т-лимфоциты, наряду с макрофагами, фибробластами, эпителиальными и нейрональными клетками, являются

основными секретантами интерлейкина-6, стимулирующего выработку гепатоцитами фибриногена.

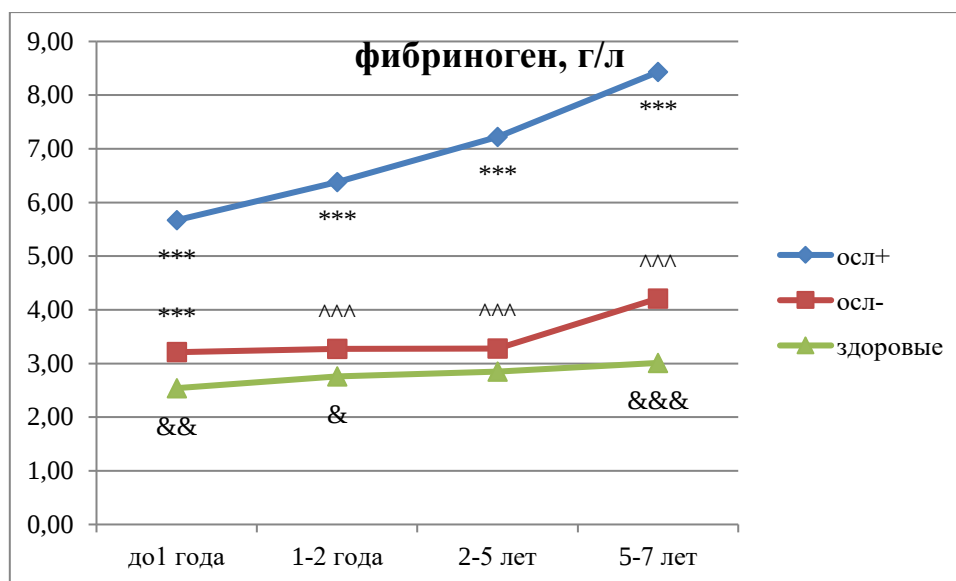


Рис.23. Концентрация фибриногена в крови здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Таким образом, настоящее исследование выявило, что у детей, больных пневмококковой пневмонией, особенно с осложненным течением заболевания, отмечается достоверное увеличение концентрации белков острой фазы воспаления. При этом в каждой клинической группе концентрация СРБ, церулоплазмينا и трансферринов практически не зависела от возраста, концентрация фибриногена во всех трех группах прогрессивно нарастала, отражая совершенствование метаболических процессов.

ГЛАВА VI.

СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Бактериальные токсины и эндотоксины, циркулирующие в крови больных пневмококковой пневмонией, повреждают клеточные мембраны, нарушая функциональное состояние органов и систем. Одним из наиболее чувствительных к токсическому воздействию органов является почка. Эндогенная и бактериальная интоксикация вызывает острое повреждение почек. Для диагностики острого повреждения почек используются различные маркеры: нарушение гломерулярной функции определяется по увеличению плазменной концентрации веществ, полностью фильтрующихся в клубочках и не реабсорбирующихся в канальцах – креатинин (подвергается незначительной реабсорбции, степень которой увеличивается при почечной недостаточности) и цистатин, а нарушение тубулярной функции – по определению в моче 1) ферментов, высвобождающихся при повреждении клеток канальцев – АЛТ, АСТ и изоформы глутатионтрансферазы; 2) низкомолекулярных белков, полностью метаболизирующихся в клетках почечных канальцев – цистатин и СМП; 3) специфических белков, продуцируемых клетками канальцев при их повреждении – липокалин; 4) структурных и функциональных белков эпителия канальцев.

В настоящем исследовании обнаружено, что у детей с пневмококковой пневмонией уровень всех исследуемых веществ в моче был достоверно повышен по сравнению с контрольной группой здоровых детей ($p < 0,001$ для концентрации липокалина, цистатина, α -глутатион трансферазы, СМП и АЛТ и $p < 0,01$ для π -глутатион трансферазы и АСТ; (табл.13). Разделение детей в зависимости от наличия осложнений выявило достоверно большую концентрацию маркеров острого повреждения почек у детей с осложненным течением заболевания ($p < 0,001$ для всех маркеров).

Таблица 7

**Маркеры острого почечного повреждения у детей, больных
пневмококковой пневмонией в зависимости от наличия осложнений и
КГ**

Показатели	все больные (n=200)	<u>осл+</u> <u>(n=102)</u> осл- (n=98)	здоровые (n=40)	осл+ - осл-	осл+- здор	осл- - здор
Липокалин, нг/мл	0,87±0,02	<u>1,03±0,03</u> 0,70±0,02	0,64±0,03	P<0,001	P<0,001	Нд
Цистацин, мкг/мл	1,03±0,04	<u>1,47±0,05</u> 0,58±0,01	0,32±0,01	P<0,001	P<0,001	P<0,001
альфа- глутатион трансфераза, нг/мл	196,76±4,19	<u>226,75±5,90</u> 165,55±4,00	154,60±5,28	P<0,001	P<0,001	нд
пи- глутатион- трансфераза, мкг/мл	5,48±0,22	<u>6,91±0,30</u> 3,99±0,24	4,15±0,37	P<0,001	P<0,001	нд
СМП 254,ус л. Ед	0,34±0,01	<u>0,45±0,01</u> 0,23±0,01	0,18±0,01	P<0,001	P<0,001	P<0,001
СМП 280, усл.ед	0,37±0,01	<u>0,48±0,01</u> 0,25±0,01	0,22±0,01	P<0,001	P<0,001	P<0,01
АЛТ мочи, ед/л	1,47±0,06	<u>1,89±0,09</u> 1,03±0,05	1,06±0,05	P<0,001	P<0,001	нд
АСТ мочи, ед/л	1,30±0,05	<u>1,65±0,08</u> 0,94±0,05	0,97±0,08	P<0,001	P<0,001	нд

Затем было предпринято сравнение показателей, зафиксированных в контрольной группе с больными пневмонией в зависимости от наличия осложнений. Выявлено, что у больных с неосложненным течением заболевания уровни липокалина, α - и π -глутатион трансфераз, аланин и аспартат-трансфераз в моче не отличались от показателей, характерных для здоровых детей. Концентрация белков, которые в норме полностью фильтруются в гломерулах, а затем катаболизируются в канальцах и получившиеся аминокислоты полностью реабсорбируются – цистацина и СМП, оказалась достоверно повышенной у больных с неосложненным течением пневмококковой пневмонии по сравнению со здоровыми детьми ($p<0,001$ для цистацина и СМП 254 и $p<0,01$ для СМП 280), что

свидетельствует об остром повреждении почек даже на фоне неосложненного течения пневмонии.

Также в ходе исследования было предпринято распределение больных по возрастным группам. Выявлено, что концентрация липокалина в моче здоровых детей в возрасте до 1 года и 1-2 лет сохраняется стабильной, а затем достоверно планомерно увеличивается ($p < 0,01$ достоверность различия между группами до 1 года и 2-5 лет и $p < 0,001$ достоверность различия в остальных сравнениях, рис 6.1). У детей с неосложненным течением пневмонии в первые два года жизни концентрация липокалина мочи, отражающая вовлечение почечной паренхимы в системное воспаление, была стабильно высокой и значительно ($p < 0,01$ для детей до 1 года и $p < 0,001$ для детей 1-2 лет) превышала концентрацию в моче здоровых детей. У детей старше 2-х лет (в возрастных группах 2-5 и 5-7 лет) на фоне неосложненной пневмонии концентрация липокалина была сопоставима с показателем в группе контроля. При этом, как и в контрольной группе, концентрация липокалина у детей с неосложненной пневмонией с возрастом увеличивалась, достигнув достоверного отличия у детей 5-7 лет по сравнению с младшей возрастной группой ($p < 0,001$ достоверность различия группы 5-7 лет с тремя младшими группами). Осложненное течение пневмококковой пневмонии во всех возрастных группах ассоциировалось с достоверно более высоким уровнем липокалина по сравнению, как со здоровыми детьми, так и с больными с неосложненным течением заболевания ($p < 0,001$ для обоих сравнений во всех возрастных группах). Однако возрастная динамика показателя была парадоксальной: у детей с 1 года и до 5-7 лет концентрация липокалина постепенно достоверно увеличивалась (нд к 2-5 годам и достоверно к 5-7 годам – $p < 0,001$ при сравнении старшей возрастной группы с обоими средними). В то время как в самой младшей группе концентрация липокалина была более высокой, чем в средних группах ($p < 0,001$ при сравнении с обеими средними группами) и была сопоставимой со старшей возрастной группой.

Описанная динамика концентрации липокалина мочи свидетельствует о том, что наиболее уязвимыми в отношении острого повреждения почек на фоне пневмококковой пневмонии являются дети до 1 года.

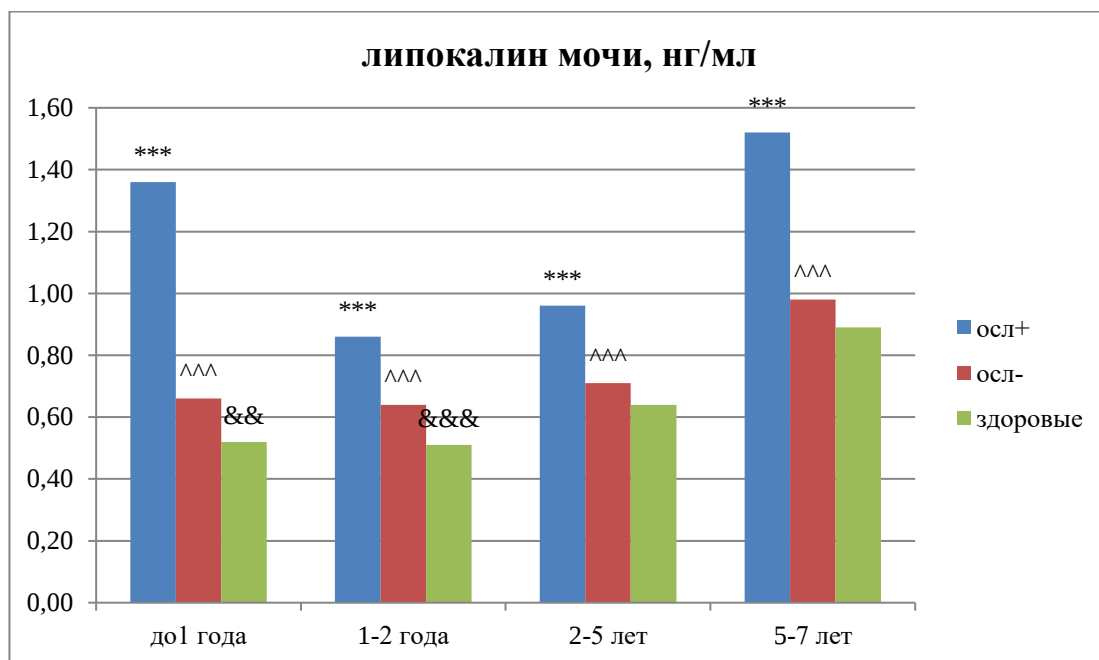


Рис.24. Концентрация липокалина в моче здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Цистацин — это белок — ингибитор цистеиновых протеиназ, секретируемый всеми клетками, содержащими ядра, его биологическая роль заключается в защите генетического материала от генотоксических и апоптотических агентов. Цистацин, являясь белком с низкой молекулярной массой полностью фильтруется в гломерулах почек и затем полностью метаболизируется эпителиальными клетками канальцев, не подвергаясь реабсорбции. В норме он определяется в моче в следовых концентрациях. При гломерулярной патологии его количество в плазме крови увеличивается, отражая снижение скорости клубочковой фильтрации. Тубулярная патология характеризуется нарушением процессов катаболизма в клетках канальцев, в результате чего концентрация цистацина в моче увеличивается. Как показало

настоящее исследование, у здоровых детей концентрация цистацина в моче практически не зависела от возраста ребенка (рис.28). У больных неосложненной пневмонией детей концентрация цистацина мочи была достоверно увеличена, также с незначительными возрастными колебаниями, что отражает скрытые процессы канальцевого повреждения, даже при неосложненном течении заболевания. На фоне осложненной пневмонии концентрация цистацина в моче была значительно увеличена и прогрессивно увеличивалась с увеличением возраста больных детей ($p < 0,001$ достоверность различия концентрации цистацина мочи между всеми возрастными категориями).

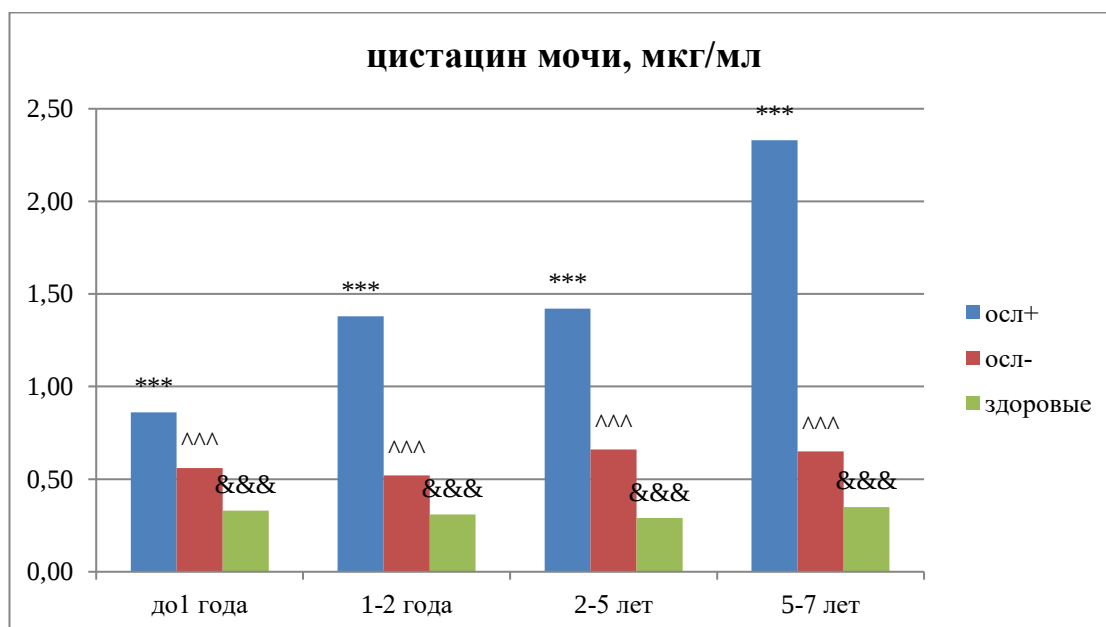


Рис.25. Концентрация цистацина С в моче здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

Для определения патогенеза данного феномена в дальнейшем требуется параллельное изучение концентрации цистацина в крови и моче, так как вероятным объяснением может служить преимущественное нарушение канальцевой функции на фоне пневмококковой пневмонии у детей старшего возраста и сочетание гломерулярной и канальцевой дисфункции в младшем возрасте в связи с незрелостью защитных и компенсаторных механизмов.

Другими маркерами почечного повреждения, концентрация которых в моче связана с нарушением их метаболизма эпителиальными клетками почечных канальцев, являются средне молекулярные пептиды. СМП это продукты деградации различных белков молекулярной массой 300-5000Да, возникающие в процессе протеолиза. Эти пептиды теряют свою пространственную и структурную конформацию и обретают свойства эндогенных токсинов и свободных радикалов. 95% СМП фильтруются в почечных клубочках, затем подвергаются катаболизму эпителиальными клетками канальцев до аминокислотных остатков, которые полностью реабсорбируются в кровоток. В настоящем исследовании установлено, что во всех возрастных категориях концентрация СМП 254 и 280 была достоверно выше у больных пневмококковой пневмонией, особенно на фоне развития осложнений ($p < 0,05$ достоверность различия концентрации СМП 280 у здоровых детей до 1 года и больных с неосложненным течением заболевания; $p < 0,001$ достоверность различия по всем остальным возрастным категориям между здоровыми детьми, больными с неосложненным и осложненным течением заболевания в аспекте СМП 254 и 280). Динамика внутри клинических групп по возрастам продемонстрировала, что, как у здоровых детей, так и на фоне пневмонии наибольшая концентрация СМП наблюдалась у детей до 1 года и 5-7 лет. Мы считаем, что у детей до года почки являются наиболее уязвимыми в аспекте токсического воздействия. Механизмом повреждения является нарушение гемореологии на фоне выраженных воспалительных реакций и активации коагуляционного каскада. У детей старше 1 года вследствие более совершенных защитных и антиоксидантных механизмов повреждение канальцев выражено меньше, однако к 4-7 годам отмечается чрезмерная активация клеточного и гуморального иммунитета, перестройка иммунного статуса с супрессорного на хелперный и тенденция к гиперэргическим и аутоиммунным реакциям, что может объяснять присоединение прямого иммунного повреждения эпителия канальцев с нарушением их функции.

Также маркерами повреждений почки являются ферменты, высвобождающиеся из эпителиоцитов канальцев при их повреждении, в частности аланин- и аспартам-аминотрансферазы и глутатионтрансферазы (альфа – из эпителия проксимальных, пи – из эпителия дистальных канальцев). Для этих показателей, также характерна описанная выше для СМП возрастная динамика (рис.6.5, 6.6, 6.7, 6.8): наибольшие концентрации обнаружены у детей до 1 года и 5-7 лет, при сохранении межгрупповых закономерностей во все возрастные периоды (максимальная концентрация у детей, больных осложненной пневмонией, минимальная – у здоровых сверстников). Объяснением также может служить незрелость защитных механизмов и особая уязвимость с тенденцией к генерализации воспаления у детей младшего возраста и активация гиперэргических механизмов к 4-7 годам.

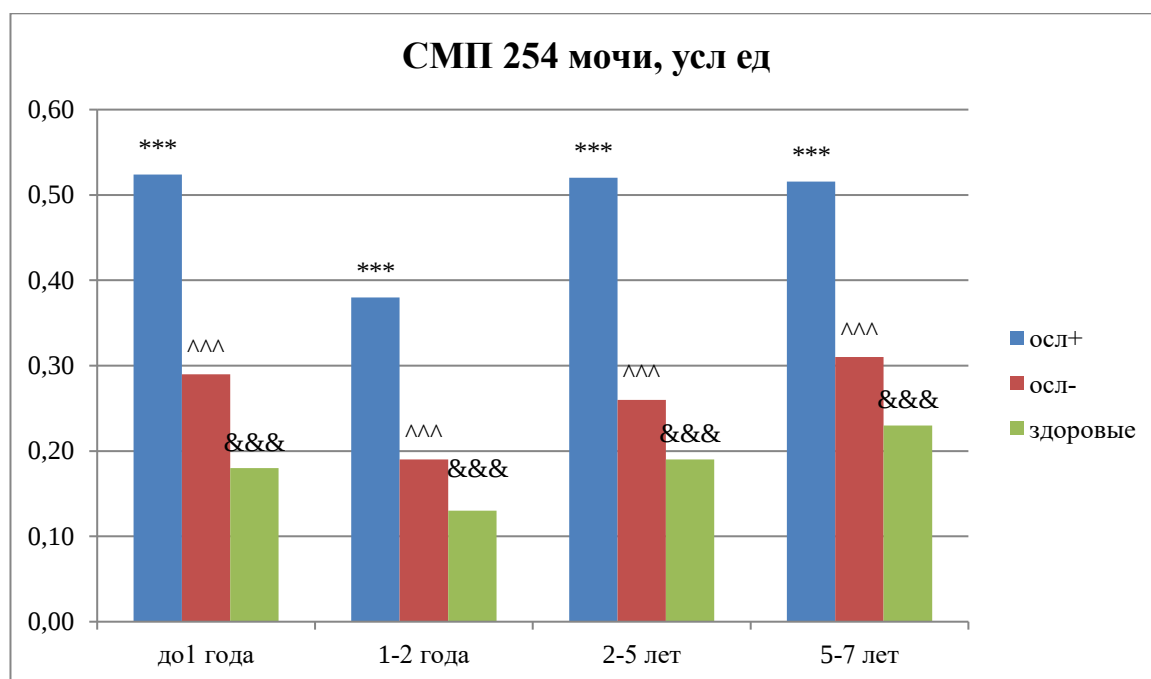


Рис.26. Концентрация СМП 254 в моче здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; три знака - $p < 0,001$.

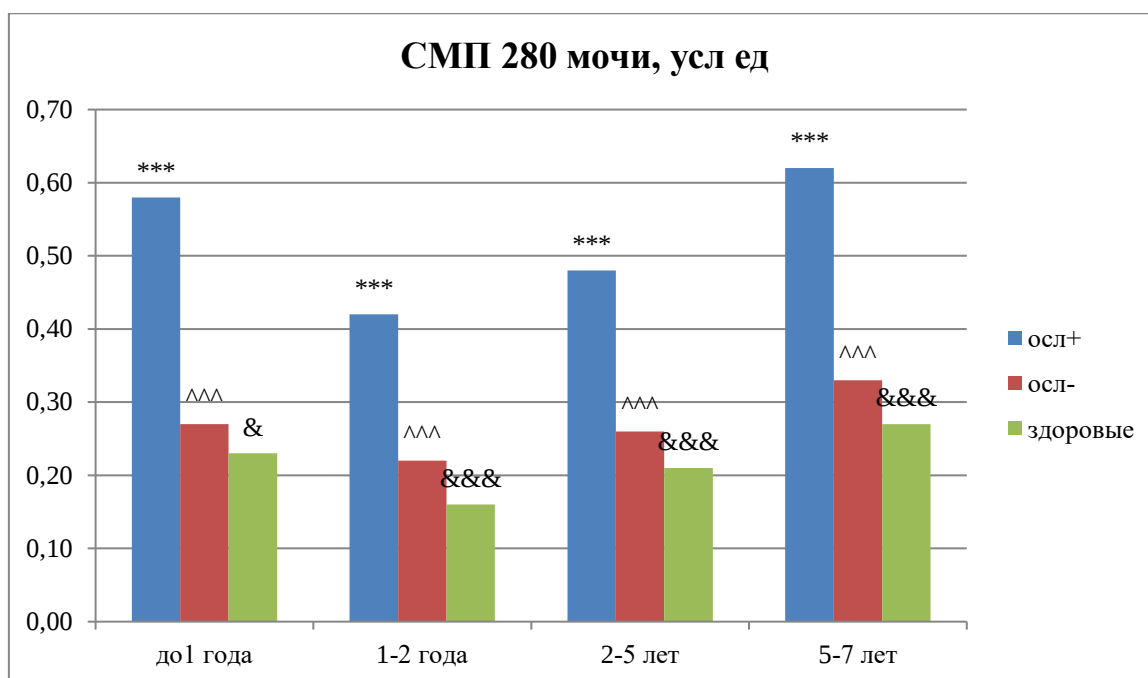


Рис.27. Концентрация СМП 280 в моче здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; один знак - $p < 0,05$, три знака - $p < 0,001$.

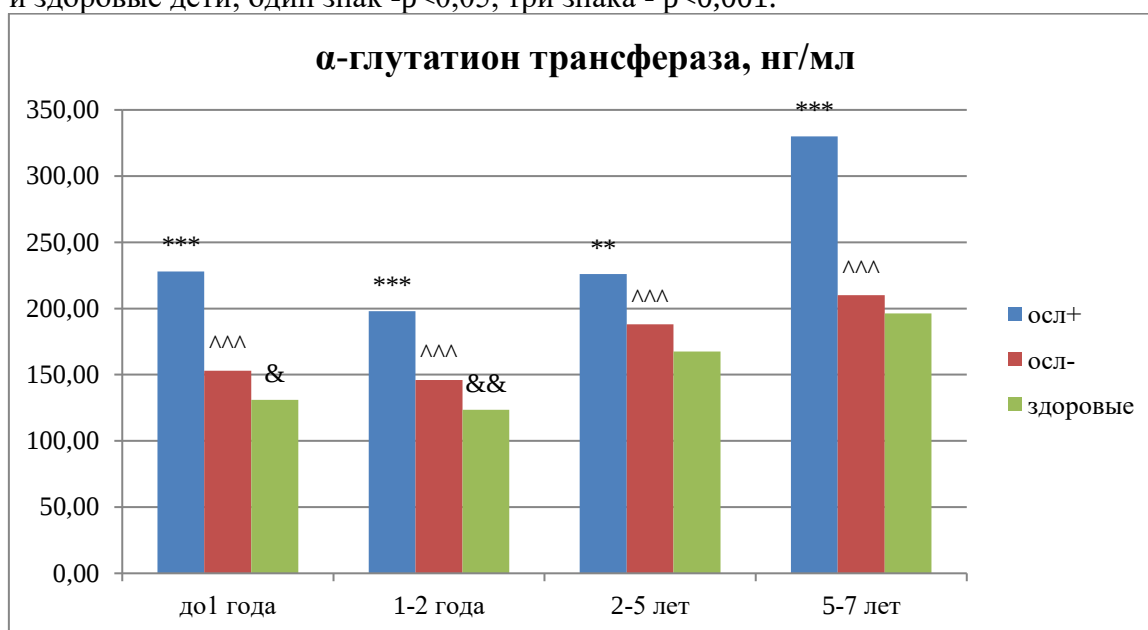


Рис.28. Концентрация альфа-глутатион-S-аминотрансферазы в моче здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

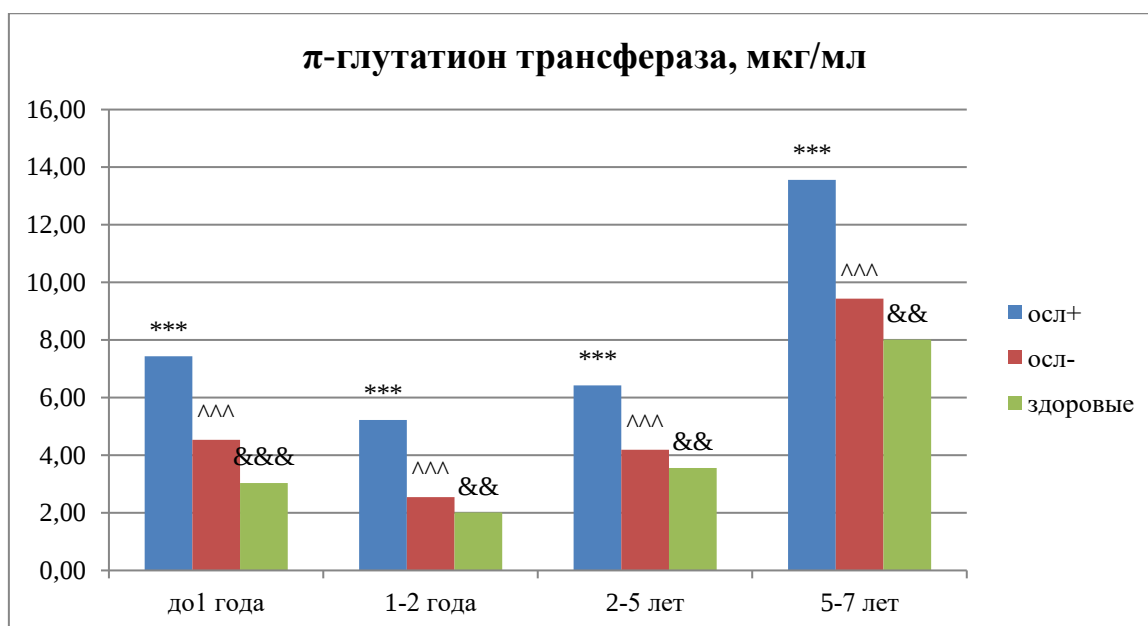


Рис.29. Концентрация пи-глутатион-S-аминотрансферазы в моче здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

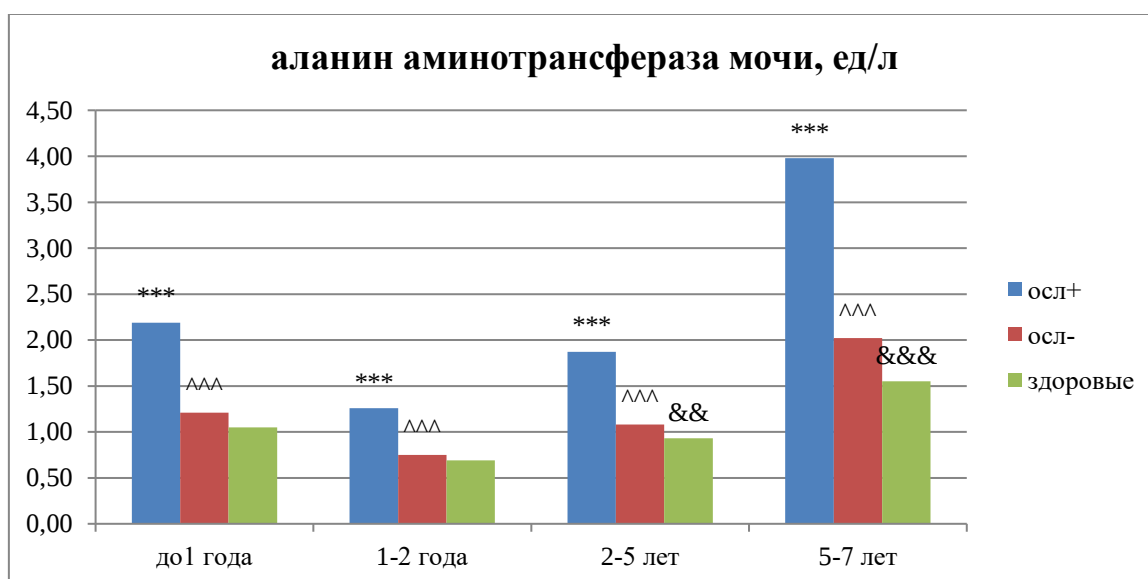


Рис.30. Концентрация аланин аминотрансферазы в моче здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

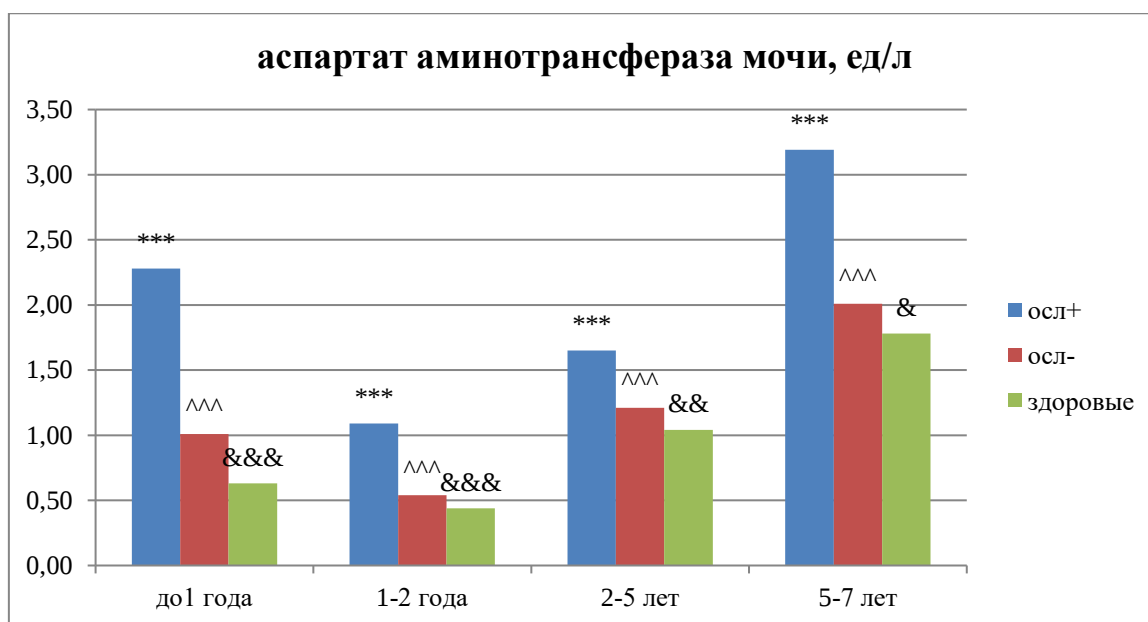


Рис.31. Концентрация аспартат аминотрансферазы в моче здоровых детей и больных пневмококковой пневмонией в зависимости от возраста и наличия осложнений

Примечание: достоверность различия между клиническими группами: * - между группами осл+ и осл-, ^ - между группами осл+ и здоровые дети, & - между группами осл- и здоровые дети; один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Таким образом, настоящее исследование выявило достоверно увеличение маркеров тубулярного поражения у больных пневмококковой пневмонией детей, даже на фоне неосложненного течения заболевания, что отражает почечное звено синдрома эндотоксикоза. На фоне осложненной пневмонии выделение с мочой маркеров канальцевой патологии еще больше выражено. Распределение детей по возрастам продемонстрировало большую уязвимость почек к пневмококковой инфекции у детей до 1 года, а также увеличение степени повреждения у детей 5-7 лет, что, вероятно связано с возрастными особенностями становления иммунитета (недостаточность супрессорного звена, гиперэргическая реакция). Причем, если повышение цистатина и СМП свидетельствует о функциональных нарушениях эпителия канальцев (нарушение катаболизма микро и среднемолекулярных белков и реабсорбция аминокислот), а липокалина – о реакции клеток на повреждение, то повышение изоформ глутатионтрансферазы и трансаминаз свидетельствует о структурных повреждениях клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острая пневмония остается одной из самых актуальных проблем педиатрии, как в связи с высокой частотой заболевания (10-20 случаев на 1000 детей 0-7 лет), так и в связи высокой летальностью (17,5% всех случаев детской смертности) (WHO, 2013; UNICEF, 2014; Rudan I., 2008; Walker C.L.F., 2013; Liu L., 2015). С 2013 года мировое медицинское сообщество, осознавая высокую социальную значимость заболевания, приняло «Глобальный план действий по борьбе с пневмонией и диареей». В процессе подготовки «Плана» были определены факторы риска развития, рецидива и осложненного течения пневмонии. Одними из факторов риска названы детский возраст (до 5 лет) и посещение детских учреждений (Walker C.L.F., 2013; Rudan I., 2008).

Настоящее исследование было предпринято в свете общемировых тенденций изучения особенностей патогенеза пневмоний и разработки методов информативной и доступной диагностики, эффективного лечения и профилактики. В частности одной из задач исследования было изучение эпидемиологических особенностей пневмоний, распространенных в Республике Узбекистан у детей дошкольного возраста (0-7 лет): оценить эпидемиологическую и возрастную структуру заболевания, факторы риска развития осложнений.

В исследование были включены 265 детей дошкольного возраста, госпитализированных с диагнозом «острая внебольничная пневмония». Таким образом, в исследование исходно вошли дети с тяжелым течением пневмонии или факторами риска в виде фоновой патологии. В качестве контрольной группы были обследованы 40 здоровых детей сопоставимого возраста. Всем больным, включенным в исследование, при поступлении проводилось клиническое обследование для оценки тяжести состояния: сбор субъективных и объективных данных, лабораторные общеклинические исследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови для определения функционального состояния функций печени и почек и метаболического статуса; для верификации нозологического диагноза «пневмония» всем

больным проводилось рентгенологическое исследование грудной клетки в прямой, а по необходимости в боковых и косых проекциях. Также проводилась микробиологическое исследование для определения этиологического фактора пневмонии: мазок из зева и носоглотки с микроскопией, посевом на культуральные среды, микроскопией колоний, определение чувствительности к наиболее часто используемым в практике антибактериальным препаратам.

Установлено, что из 265 случаев острой внебольничной пневмонии у детей 0-7 лет, потребовавших госпитализации 200 были вызваны моноинфекцией *Streptococcus pneumoniae* (75,47%). Эти данные согласуются с данными других авторов о пневмококках, как наиболее частая причина детских острых внебольничных пневмоний (70-85%). Для определения возрастной структуры пневмоний у детей на территории РУз нами было предпринято разделение детей, включенных в исследование на возрастные категории: до 1 года, 1-2 года, 2-5 лет и 5-7 лет. Установлено, что наиболее часто госпитализировались дети в возрасте 1-2 года (51% случаев), что может быть связано как с исчезновением пассивного иммунитета в виде материнских антипневмококковых антител, так и с началом активных контактов с другими детьми и посещением детских учреждений и мероприятий. Схожие данные приводит O.S.Levine с соавт, 1999, что риск пневмонии возрастает в 2,3 раза у организованных детей 12-23 месяцев. Являясь одновременно инфекционным контагиозным и социальным заболеванием, пневмония демонстрирует повышенный риск развития осложнений и тяжелого течения у детей 1-2х лет, посещающих детские учреждения. Этот риск связан не только с возможным инфицированием, но и риском сопутствующей контагиозной патологии, напр. глистной инвазии, и с недостаточным соблюдением гигиенических мероприятий в больших детских коллективах. Осознавая указанные факторы риска, ВОЗ и ЮНИСЕФ в своем «Глобальном плане» рекомендуют с целью защиты детей от пневмонии внедрение пропаганды мытья рук и уменьшение загрязнения воздуха внутри помещений.

Клинически пневмония определяется как острое респираторное заболевание, протекающее с кашлем и лихорадкой, не сопровождающееся признаками вирусной инфекции (ринит и др) и длится при отсутствии адекватного лечения более 3-х дней. Однако, клиническая картина пневмонии может значительно варьировать по выраженности общих и локальных симптомов. В нашем исследовании пневмококковая пневмония в подавляющем большинстве случаев имела типичные проявления в виде комбинации общих симптомов в виде лихорадки (84% детей) и тяжелого общего состояния (53%) и местных – кашля (97%) и болей в грудной клетке (44,5%). Боли носили характер раздражения плевры и усиливались при дыхании. Физикально также у подавляющего большинства детей пневмококковая пневмония характеризовалась типичными клиническими признаками в виде крепитации и влажных мелкопузырчатых звучных хрипов над очагом поражения и изменений перкуторного звука (82,5% детей). По объему поражения чаще встречались крупозные (долевые) формы (48%) и нижнедолевой локализацией (56%). Непневмококковые пневмонии в нашем исследовании демонстрировали типичную клиническую картину значительно реже.

На фоне типичной клинической картины, для пневмококковой пневмонии было менее характерно осложненное течение по сравнению с другими пневмониями (51,0% против 70,77%, $p < 0,01$). Осложненное течение заболевания ассоциировалось с отягощенным преморбидным фоном, что также является фактором риска развития осложнений (Rudan I., 2008; Walker C.L.F., 2013; Esposito S., 2012).

Учитывая острый характер и тяжесть течения пневмонии, в ведении больных значительное место занимает своевременная этиологическая диагностика, что позволяет рано начать адекватную антибактериальную терапию. В нашем исследовании был апробирован диагностический тест BinaxNOW – Streptococcus pneumonia Test, основанный на иммунохроматографическом определении в моче растворимого антигена

пневмококка. Тест показал высокую чувствительность (76%) и специфичность (84%), что позволяет рекомендовать его к широкому использованию для экспресс-диагностики пневмококковой инфекции в условиях Узбекистана.

Определение этиологии заболевания позволяет вовремя начать адекватную этиологически-направленную терапию. Одним из направлений настоящего исследования было определение чувствительности к антибактериальной терапии штаммов пневмококка, распространенных на территории РУз с целью выработки рекомендаций для раннего начала эмпирической антибиотикотерапии пневмонии, вероятно (по типичной клинической картине) или достоверно (по экспресс-диагностике) вызванной пневмококком. По данным ВОЗ при типичной пневмококковой пневмонии детям рекомендуется применение бета-лактамазных антибиотиков [213, 217, 222]. В нашем исследовании установлена высокая чувствительность к амоксициллину, цефтриаксону, азитромицину, хлорамфениколу, эритромицину и ципрофлоксацину (чувствительны более 90% штаммов), несколько реже – к пенициллину (81%), ко-тримоксазолу (61,5%) и тетрациклину (75%). Резистентность – к ампициллину и гентамицину. Однако, учитывая возраст целевой категории больных, рекомендуемым антибиотиком для лечения пневмококковой пневмонии является амоксициллин (чувствительны 99% штаммов резистентны – 0), В качестве препаратов второй линии можно рекомендовать применение цефтриаксона, азитромицина и эритромицина.

Для изучения патогенеза развития осложнений у больных пневмококковой пневмонией было изучено состояние клеточного и гуморального иммунитета, а также неспецифических факторов защиты. Эффекторными механизмами антимикробной защиты являются компоненты специфического иммунитета – Т- и В-лимфоциты, а также вырабатываемые ими иммуноглобулины, а также неспецифические механизмы, такие как система комплемента, пропердина, эндогенные антимикробные пептиды. При попадении бактериального агента в организм липополисахаридные

антигены бактериальной стенки стимулируют выработку антимикробных пептидов – это группа бета-глобулинов, концентрация которых в крови здорового человека достаточно мала, но увеличивается в процессе воспалительных реакций или антигенной агрессии, в том числе и эндогенной (напр. опухолевой). Антимикробные пептиды, присоединяют к своей молекуле липополисахариды бактерий, и, связываясь с рецепторами лейкоцитов активируют процесс фагоцитоза (нейтрофилы и мононуклеарные макрофаги), воспаления (активация системы комплемента) и специфического иммунного ответа (лимфоциты). Кроме того, связывая свободные липополисахариды эндогенные антимикробные пептиды ингибируют их способность активировать макрофагальную NO-синтазу и вызывать развитие инфекционно-токсического шока. Связываясь с липополисахаридами в структуре биомембраны бактериальной стенки эндогенные антимикробные пептиды изменяют ее структуру, формируя мембранные каналы, что увеличивает проницаемость биомембраны и приводит к лизису бактериальной клетки. Эндогенные антимикробные пептиды являются компонентами естественного неспецифического иммунитета, обладающими собственными антимикробными свойствами и связывающие неспецифические реакции с эффекторами специфического иммунного ответа.

Клеточная антимикробная защита связана с лейкоцитами. При бактериальной инфекции стимулируется выработка полиморфноядерных лейкоцитов, как неспецифического компонента антимикробной защиты, ответственного за фагоцитоз, и лимфоцитов, отвечающих за специфический иммунитет. Смещение лейкоцитарной формулы периферической крови в сторону гранулоцитарного ряда свидетельствует о выраженной интоксикации. С целью оценки состоятельности факторов клеточной защиты были предложены различные лейкоцитарные индексы, характеризующие соотношение звеньев лейкоцитарного ряда.

У детей, в связи с возрастными особенностями, в первый год жизни отмечается относительный лейкоцитоз с преобладанием гранулоцитов

(Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996). Лимфоцитов и макрофагов мало, фагоцитоз осуществляется гранулоцитами, однако в связи с незрелостью ферментной системы лизиса, фагоцитоз чаще незавершенный. Увеличена активность естественных киллеров. Активность систем комплемента и пропердина снижена. Таким образом, преобладает неспецифический клеточный иммунный ответ, характеризующийся незрелым незавершенным фагоцитозом (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996). Постепенно количество гранулоцитов и лейкоцитов в целом снижается, увеличивается количество лимфоцитов. Первым созревает В-лимфоцитарная ветвь. В клетках наблюдается высокая активность ядерных ферментов, значительно увеличена частота спонтанной трансформации, однако антитело-образующая функция снижена. Первичный характер специфического иммунного ответа проявляется образованием IgM. У детей переход с IgM (первичного) ответа на выработку IgG замедлен. Позже созревают Т-лимфоциты, причем в раннем возрасте усилена Т-супрессорная функция. К концу первого года сохраняется первичный характер антигенного ответа. Постепенно Т-супрессорный статус сменяется хелперным. Система местного иммунитета не развита, а пассивный иммунитет, эффекторами которого являются IgM матери, уже не функционирует, что делает детей подверженными респираторным инфекциям, особенно пневмококковым пневмониям (материнские IgM в значительной степени являются антипневмококковыми). Концентрация иммуноглобулинов антимикробной защиты достигает взрослого уровня к 4-6 годам, однако в это время еще снижена выработка IgA и увеличена IgE, что предрасполагает к аутоиммунным реакциям и идиотипическому иммунному ответу.

В нашем исследовании мы определяли индексы соотношения различных видов лейкоцитов у детей дошкольного возраста, больных пневмококковой пневмонией. Обнаружено, что на фоне пневмонии наряду с лейкоцитозом, значительно увеличивается количество гранулоцитов, и нейтрофилов и эозинофилов в частности, по сравнению с лимфоцитами и моноцитами (увеличены ЛИИ, ИСНМ, ИСНЛ, ИСЛМ и снижены ЛИ, ИЛГ и ИСЛЭ). Такая

гематологическая картина свидетельствует о недостаточности специфического иммунитета (более совершенного и филогенетически более оправданного) и высоком уровне интоксикации, вызванном бактериальным агентом.

Дополнительным свидетельством недостаточности специфического иммунитета служит установленное в исследовании достоверное снижение концентрации иммуноглобулинов, что отражает функциональную антителообразующую активность В-лимфоцитов [Абрамов В.В., Лебедев К.А., 2005; Janeway C.A., Travers P., Walport M., 2008]. Особенно значительно снижалась концентрация иммуноглобулина D (на 50,17% у детей, больных пневмонией от показателя здоровых детей), участвующего в дифференцировке В-лимфоцитов, формировании местного иммунного ответа и способствующего развитию антиидиотипического иммунитета [Paul W.E., 2013].

В условиях недостаточности специфического иммунитета активируются нейтрофильные лейкоциты и макрофаги с высвобождением эндогенных антимикробных пептидов и белков острой фазы воспаления [Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S., 2021]. В нашем исследовании (рис. 36) установлено значительное увеличение к крови детей, больных пневмококковой пневмонией всех исследуемых антимикробных пептидов: пропердина В (на 198,80%), неоптерина (на 691,27%), дефензина (на 421,89%), кателицидина (на 156,58%) и белка, связывающего липополисахарид (на 2745,01%) и острофазовых белков: трансферина (на 172,29%), церулоплазмينا (на 47,14%), С-реактивного белка (на 7049,71%) и фибриногена (на 84,12%).

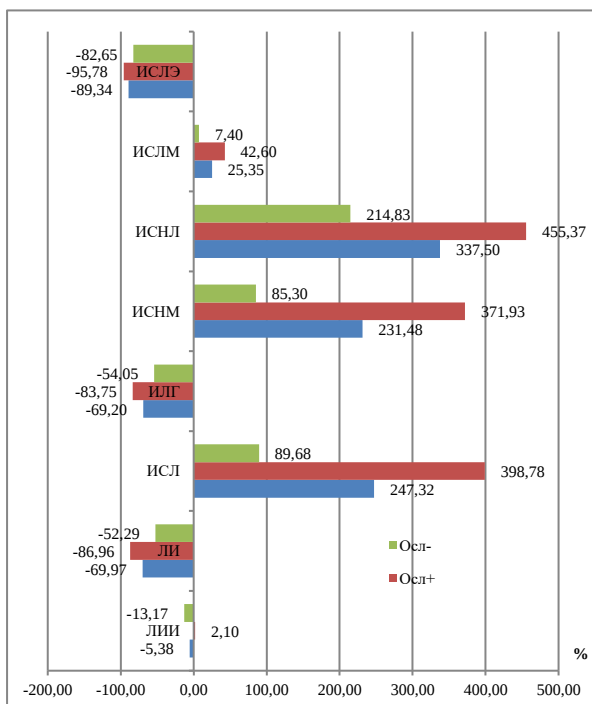


Рис.32. Относительное смещение лейкоцитарных индексов у детей, больных пневмококковой пневмонией в зависимости от наличия осложнений, по сравнению с показателями, характерными для здоровых лиц

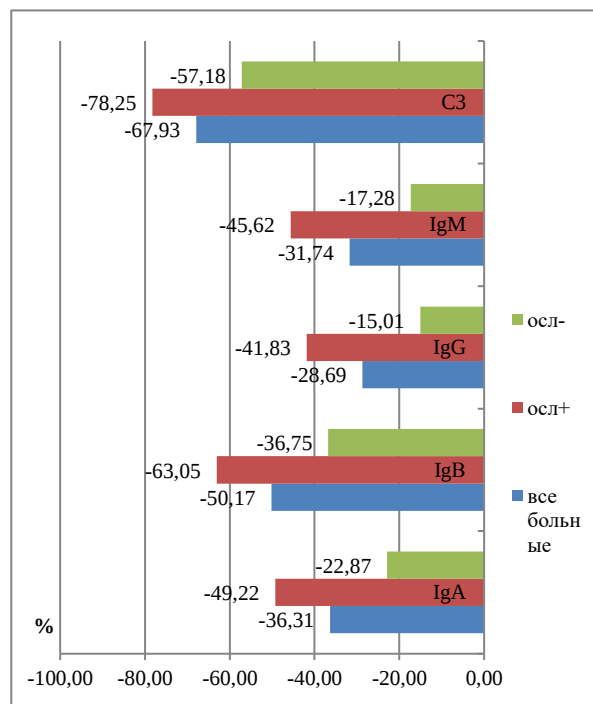


Рис.33. Относительное смещение концентрации иммуноглобулинов и C3 компонента комплемента у детей, больных пневмококковой пневмонией в зависимости от наличия осложнений, по сравнению с показателями, характерными для здоровых лиц

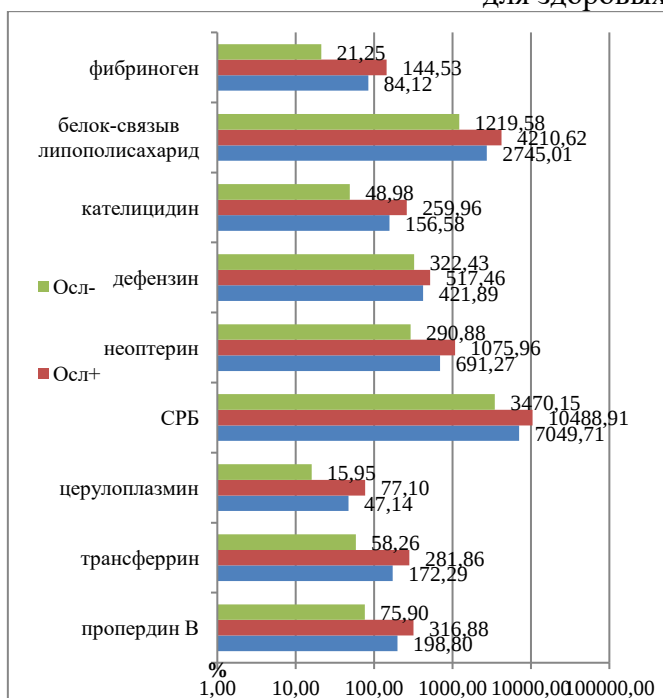


Рис.34. Относительное смещение концентрации эндогенных антимикробных пептидов и белков острой фазы воспаления у детей, больных пневмококковой пневмонией в зависимости от наличия осложнений, по сравнению с показателями, характерными для здоровых лиц

Пропердин – это фактор естественного иммунитета. Он является бетаглобулином и активирует фагоцитоз, связывая специфические рецепторы фагоцитов. Также пропердин активирует С3-конвертазу, расщепляя С3-компонент комплемента и вызывая альтернативную (не-антителозависимую) активацию комплемента с образованием анафилотоксинов, хемотаксических факторов, опсонинов и мембраноатакующего фактора.

В нашем исследовании выявлено значительное снижение концентрации С3 в крови больных пневмококковой пневмонией, что, вероятно связано с повышенным расщеплением его в ходе пропердинового пути активации комплемента на фоне ослабления специфического антитело-опосредованного иммунного ответа (Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S., 2021; Murphy K., Weaver C., 2016; Ricklin D. et al., 2010).

Неоптерин – белок, синтезируемый лейкоцитами в ответ на индукцию цитотоксического гамма-интерферона (Fuchs D. et al., 1988; Murr C. et al., 2002). Хотя бактериальные инфекции ассоциируются с активацией альфа-интерферона, при высокой степени токсикоза его синтез нарушается и активируется синтез гамма-интерферона (Huber C. et al., 1984). В нашем исследовании выявлено увеличение неоптерина у детей, больных пневмококковой пневмонией, что, вероятно связано с высокой активностью идиопатического иммунного ответа на фоне возрастных особенностей защитной системы у детей и агрессивного воздействия пневмококка (Weiss G., 2009; Hoffmann G., Wirleitner B., 2003).

Дефензины – это лизирующие антибактериальные белки, эффект которых выражается в связывании с белками клеточной мембраны патогена и формировании каналов, что нарушает барьерные свойства мембраны. Это фактор естественной неспецифической антимикробной защиты. Дефензины находятся внутри гранул нейтрофилов и атакуют бактериальные клетки в процессе фагоцитоза, повышая их доступность для лизирующих ферментов фагоцитов. На фоне выраженного гранулоцитоза у детей на фоне

пневмококковой пневмонии и активации фагоцитирующих клеток, концентрация дефензинов в крови больных детей значительно повышалась.

Кателицидины (у человека известен только один – hCAP18) – белок вторичных гранул нейтрофилов и других клеток, обладающих фагоцитарной активностью. Оказывает дополнительное лизирующее действие на бактериальную клетку, высвобождаясь в процессе фагоцитоза, а также, связываясь с липополисахаридными остатками бактериальной стенки, предотвращает развитие инфекционно-токсического шока. Хотя считается, что развитие осложнений может быть связано с незавершенным фагоцитозом патогена вследствие недостатка синтеза дефензинов и кателицидинов, в настоящем исследовании выявлено их значительное повышение, что является отражением гранулоцитоза как эффекторного механизма иммунного ответа у детей, больных пневмококковой пневмонией.

Белок, связывающий липосахарид, является связующим звеном между неспецифическим и специфическим звеньями иммунитета, выполняя роль опсонина и активируя CD14-рецепторы (Ulevitch R.J., Tobias P.S., 1995; Wright S.D. et al., 1990). Его выработка осуществляется в печени и эпителиальных клетках под влиянием цитокинов (Schumann R.R. et al., 1990).

В нашем исследовании его концентрация у детей, больных пневмонией, повышалась, что отражает активацию иммунного ответа на фоне заболевания. Однако его повышение является неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку отражает высокую концентрацию бактериальных липополисахаридов и вероятность развития инфекционно-токсического шока (Opal S.M., 2007; Medzhitov R., Janeway C.A., 1997).

В нашем исследовании неблагоприятный прогноз выражался в большей концентрации белка у больных с осложненным течением пневмонии.

Также в гепатоцитах синтезируются трансферрины, церулоплазмин, С-реактивный белок и фибриноген. Эти белки являются маркерами острой фазы воспаления, так как их синтез гепатоцитами и другими клетками индуцируется интерлейкинами при активации Т-лейкоцитов. В свою очередь острофазовые

белки активируют активность натуральных киллеров, систему комплемента, миграцию гранулоцитов и макрофагов. Таким образом, белки острой фазы воспаления связывают систему специфического иммунитета с неспецифической защитной системой.

Трансферины, в частности лактоферрин, оказывают антибактериальный эффект, связывая трехвалентное железо и ингибируя дыхательные и репродуктивные ферменты бактериальных клеток. Хотя сам трансферрин является негативным острофазовым белком, синтез лактоферрина при воспалительных реакциях увеличен, как и его функциональная активность в очаге воспаления (сродство лактоферрина к железу увеличивается в кислой среде). Также лактоферрин проявляет свойства эндогенных антимикробных пептидов, нарушая барьерную функцию клеточной мембраны бактериальной клетки.

Церулоплазмин, также вырабатываемый гепатоцитами в ответ на индукцию интерлейкином-6, является антиоксидантным агентом защиты биомембран клеток от «оксидативного шторма».

С-реактивный белок – фагоцитоз активирующий опсонин, один из основных факторов врожденного естественного иммунитета. Являясь наиболее ранних белков острой фазы воспаления, активирует комплемент и усиливает воспалительные реакции.

Если С-реактивный белок является активатором воспалительных реакций, белок начала иммунного ответа, то фибриноген, также синтезируемый в печени под влиянием цитокинов лимфоцитов, - это реперант острой фазы воспаления. Его биологическая роль состоит в формировании каркаса клеточной пролиферации. Он стимулирует миграцию фибропролиферативных клеток.

Таким образом, настоящее исследование выявило значительное увеличение концентрации в крови детей, больных пневмококковой пневмонией всех неспецифических гуморальных факторов, участвующих в антибактериальном воспалении: как бактерицидных факторов, усиливающих

эффективность лизиса патогена (пропердин, дефензин, кателицидин, трансферрин), активирующих специфических иммунные реакции (белок, связывающий липополисахарид – опсонин CD-14, неоптерин – нуклеиновый метаболит, активатор клеточного иммунитета) и неспецифические (С-реактивный белок – опсонин фагоцитов, кателицидин – хемоаттрактант, пропердин – активатор С3 системы), а также защищающих от воспалительного повреждения ткани хозяина (церулоплазмин, неоптерин и фибриноген).

При распределении больных в зависимости от наличия осложнений, обнаружено значительно более выраженная активность указанных механизмов у детей с осложненным течением пневмонии, независимо от возраста, что свидетельствует о крайней напряженности защитных механизмов в этой группе больных.

При микробной инвазии и активации воспалительных реакций в процессе специфического и неспецифического иммунитета происходит накопление недоокисленных продуктов, модифицированных липидов как со стороны патогена, так и организма хозяина. Все эти продукты, а также сами белки острой фазы воспаления и некоторые гормоны и витамины являются токсинами и вызывают синдром эндогенной интоксикации (Bone R.C., 1996; Nathan C., 2002).

Основным эффекторным звеном синдрома эндотоксикации является структурно-функциональное повреждение (пероксидация) мембран эндотелиоцитов и развитие эндотелиальной дисфункции с увеличением выброса эндотелинов (Vane J.R. et al., 1990; Förstermann U., 2012). Кроме того, активация макрофагов в процессе воспаления способствует индукции макрофагальной (кальций-независимой) NO-синтазы (Moncada S., Higgs A., 1993).

Результатом является нарушение сосудистого тонуса с вазоспастическими и паралитическими изменениями, а также активация коагуляционного каскада с развитием коагулопатии потребления (Esmon C.T., 2005).

В случае пневмококковой инфекции в развитие эндотоксикоза вносит вклад и гемолиз, связанный с обнажением нейраминидазой пневмококков Т-антигена эритроцитов (Tuomanen E.I. et al., 1995). Гемореологические нарушения, а также прямое токсическое влияние эндотоксинов вызывает структурно-функциональные изменения всех органов и систем, однако наиболее ранние и выраженные процессы происходят в почках с развитием острого повреждения почек.

Почки – орган, структурно-функциональное состояние которого напрямую зависит от реологии. Структурно почки состоят из двух отделов с соответствующей сосудистой системой – гломерулярно-фильтрационный аппарат и тубулярный аппарат, регулирующий гомеостаз. Эндотоксикоз и нарушение кровотока в интерстициальных сосудах приводит к гипоксии, повреждению и некрозу эпителия почечных канальцев (Bellomo R. et al., 2004).

В диагностических целях можно выявлять нарушение функционального состояния канальцевого эпителия – увеличение в моче концентрации веществ, которые фильтруются в клубочках, а затем должны подвергаться реабсорбции или катаболизму в канальцах (цистатин С и среднемолекулярные пептиды), нарушение структурной целостности клеток канальцев – увеличение в моче концентрации веществ, в норме располагающихся внутриклеточно (ферменты – трансаминазы и трансферазы) и маркеров воспалительного характера повреждения (липокалин) (Devarajan P., 2008; Mishra J. et al., 2005).

В нашем исследовании выявлено достоверно увеличение концентрации в моче всех маркеров острого почечного повреждения у детей, больных пневмококковой пневмонией: липокалина на 35,58% от показателей, характерных для здоровых лиц ($p < 0,001$ с группой здоровых детей), цистатина – на 222,59% ($p < 0,001$), альфа-глутатион трансферазы на 27,27% ($p < 0,001$), пи-глутатион-трансферазы на 31,96% ($p < 0,01$), СМП 254 на 88,22% ($p < 0,001$), СМП 280 на 68,37% ($p < 0,001$), АЛТ на 39,33% ($p < 0,001$) и АСТ на 33,62% ($p < 0,01$). Распределение больных по наличию осложнений выявило, что все маркеры каналикулярного повреждения были достоверно выше при развитии

осложнений пневмонии по сравнению с больными с неосложненным течением заболевания. При этом у больных с неосложненным течением заболевания, хотя маркеры структурного повреждения эпителия канальцев (АЛТ, АСТ, глутатио трансферазы, липокалин) достоверно не отличались от показателей, характерных для здоровых сверстников, однако показатели нарушения реабсорбционной и ферментативной функции канальцев были достоверно выше, чем у здоровых лиц. То есть, концентрация цистатина и СМП, которые после полной фильтрации в гломерулах должны полностью катаболизироваться ферментами, закрепленными на мембране эпителия канальцев с последующей реабсорбцией аминокислот, была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$ для цистатина и СМП 254 и $p < 0,01$ для СМП 280). Это свидетельствует о том, что даже пневмококковая пневмония у детей дошкольного возраста, даже при неосложненном течении вызывает острое повреждение почек за счет эндотоксикоза. Наши данные согласуются с данными других авторов, что цистатин С является одним из ранних и чувствительных маркеров острого почечного повреждения. Распределение детей по возрастам продемонстрировало большую уязвимость почек к пневмококковой инфекции у детей до 1 года, а также увеличение степени повреждения у детей 5-7 лет, что, вероятно связано с возрастными особенностями становления иммунитета (недостаточность супрессорного звена, гиперэргическая реакция). Причем, если повышение цистатина и СМП свидетельствует о функциональных нарушениях эпителия канальцев (нарушение катаболизма микро и среднемолекулярных белков и реабсорбция аминокислот), а липокалина – о реакции клеток на повреждение, то повышение изоформ глутатионтрансферазы и трансаминаз свидетельствует о структурных повреждениях клеток.

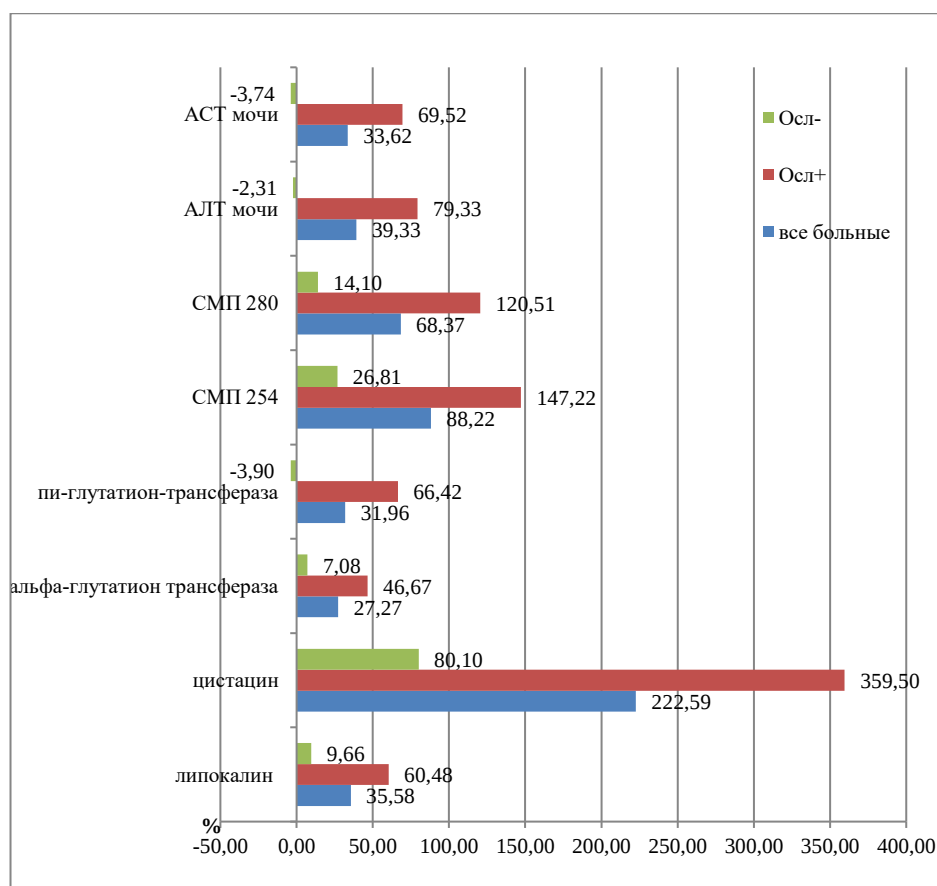


Рис.35. Относительное смещение мочевой концентрации маркеров острого повреждения почек у детей, больных пневмококковой пневмонией в зависимости от наличия осложнений, по сравнению с показателями, характерными для здоровых лиц

В процессе настоящего исследования был проведен корреляционный анализ связей между показателями клинического течения, функционального состояния специфического и неспецифического иммунитета, системой эндогенных антимикробных пептидов и белков острой фазы воспаления и маркерами острого почечного повреждения. Установлено, что длительность госпитализации, которая была выше у больных с осложненным течением, коррелирует с длительностью лихорадочного периода, активностью гранулоцитарного звена иммунитета, концентрацией маркеров воспаления, антимикробных пептидов и маркеров почечного повреждения. Корреляция с показателями специфического иммунитета (как клеточного – концентрация лимфоцитов, так и гуморального – концентрация иммуноглобулинов) была отрицательной.

Предикторами почечного повреждения были повышение концентрации маркеров воспаления и напряженности гранулоцитарного звена защиты и снижение активности клеточного и гуморального специфического иммунитета.

Таким образом, настоящее исследование, предпринятое с целью определения патогенетических механизмов неблагоприятных исходов пневмококковой пневмонии, усовершенствования методов диагностики и лечебной тактики, выявило, что пневмококковая инфекция является ведущей причиной развития внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста, наиболее часто госпитализируются дети 1-2-х лет, в 51% случаев наблюдается осложненное течение заболевания к которому предрасполагает неблагоприятный преморбидный фон. Пневмококковая пневмония ассоциируется с активацией гранулоцитарного звена иммунной системы, эндотоксикозом, острым почечным повреждением даже при неосложненном течении заболевания. Напряженность функционирования всех патогенетических звеньев и выраженность рено-тубулярного поражения значительно возрастают на фоне осложненного течения пневмонии.

Установлено, что экспресс метод определения растворимого пневмококкового антигена в моче является удобным и достоверным для диагностики этиологии пневмонии. Установление пневмококковой природы заболевания сужает круг поиска антибактериального агента и позволяет с учетом данных эпидемиологических исследований эмпирически назначать препарат с наибольшей чувствительностью штаммов пневмококка (в нашем исследовании 99% штаммов при 0% резистентности) определены в отношении амоксициллина.

В дальнейшем требуются исследования возможности предотвращения эндотоксикоза и почечного повреждения, а также усиления эффективности иммунной системы.

ВЫВОДЫ

1. Пневмококковая пневмония составляет 76% всех внебольничных пневмоний у детей до 7 лет. Наибольшая частота госпитализации по поводу пневмококковой пневмонии наблюдается в возрасте 1-2года (51% всех детей до 7 лет, госпитализированных по поводу пневмококковой пневмонии). Отягощенный преморбидный фон ассоциируется с большей частотой осложненного течения пневмонии.

2. На фоне пневмококковой пневмонии у детей до 7 лет, особенно при осложненном течении заболевания, наблюдается снижение концентрации всех иммуноглобулинов (в целом на 43,30% в группе с осложненным течением заболевания и на 16,37% в группе неосложненной пневмонии) и С3 компонента комплемента (на 78,25% при осложненном и на 57,18% при неосложненном течении заболевания).

3. У детей с пневмококковой пневмонией наблюдается увеличение количества лейкоцитов с преимущественным сдвигом в сторону гранулоцитов. Все изменения были более выражены при осложненном течении пневмонии. Различия в индексах лейкоцитарной реактивности соответствовали возрастным периодам формирования гемограммы.

4. Пневмококковая пневмония у детей до 7 лет ассоциировалась со значительным увеличением плазменной концентрации эндогенных антимикробных пептидов с сохранением профиля возрастной динамики. У больных с осложненным течением пневмонии отмечалось еще большее повышение концентрации эндогенных антимикробных пептидов, не зависящее от возраста больных.

5. У детей, больных пневмококковой пневмонией, особенно при осложненном течении, отмечалось значительное увеличение концентрации белков острой фазы воспаления.

6. У детей, больных острой пневмонией даже при неосложненном течении заболевания отмечалось повышение мочевого компонента (на 80,10%) и СМП (на 26,81% - СМП 254 и 14,10% - СМП 280), что

свидетельствует о значительном нарушении функционального состояния тубулярного эпителия и может служить ранним (доклиническим) маркером острого повреждения почек. Концентрация липокалина, аминотрансфераз и глутатион-трансфераз повышались на фоне осложненного течения пневмонии, свидетельствуя о структурных нарушениях тубулярного эпителия.

7. Степень структурно-функционального повреждения почек у детей до 7 лет, больных пневмококковой пневмонией положительно коррелировала с напряженностью гранулоцитарного звена иммунной системы, степенью активации воспалительных реакций и системы эндогенных антимикробных пептидов и отрицательно с активностью гуморального и клеточного звеньев специфического иммунитета. Активность воспаления и системы эндогенных антимикробных пептидов отрицательно коррелировала с концентрацией иммуноглобулинов и лимфоцитов в крови детей, больных пневмококковой пневмонией и не зависела от напряженности гранулоцитарного звена иммунной системы.

8. Определение растворимого пневмококкового антигена (С-полисахарида) в моче является доступным, удобным и информативным методом диагностики пневмококковой инфекции, обладающий чувствительностью 76% (положительный у 152 из 200 больных с установленной пневмококковой этиологией заболевания) и специфичностью – 84% (из 181 больных с положительным тестом у 152 была верифицирована пневмококковая этиология пневмонии).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев А.А. Эпидемиология внебольничных пневмоний у детей в Узбекистане. – Ташкент, 2020. – 156 с.
2. Абрамов В.В., Лебедев К.А. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. – М.: Медицина, 2005.
3. Барабой В.А. Перекисное окисление липидов в патологии. – Киев: Наукова думка, 2006.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Детская пульмонология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 784 с.
5. Богаерт Д., Де Гроот Р., Херманс П.В.М. Носительство *Streptococcus pneumoniae* в верхних дыхательных путях: эпидемиология и значение // Clinical Microbiology Reviews. – 2004. – Vol. 17, № 3. – Р. 645–671.
6. Бондаренко Б.Б. Патофизиология почек и токсикологические механизмы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 312 с.
7. Вельтищев Ю.Е. Эндогенная интоксикация в педиатрии. – М.: Медицина, 2000. – 304 с.
8. Габриэлян Н.И. Методы определения молекул средней массы и их диагностическое значение. — М.: Медицина, 1995. — 176 с.
9. Гринев М.В. Показатели интоксикации в клинической практике. — Л.: Медицина, 1989. — 156 с.
10. Гринштейн Ю.И. Клиническая лабораторная диагностика интоксикационных синдромов. – М., 2010.
11. Даштаянц Г.А. Клиническая интерпретация ядерных индексов интоксикации. — Киев: Здоров'я, 1978. — 112 с.
12. Зайцев А.А. Биомаркеры воспаления при инфекциях дыхательных путей // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, №2. – С. 45–52.
13. Иванов Д.О. Прокальцитонин и С-реактивный белок при бактериальных инфекциях у детей // Педиатрия. – 2021. – Т. 100, №3. – С. 33–40.

14. Иванов С.П. Биохимия билирубина и мембранная патология при интоксикации. — Казань: Медицина, 2012. — 168 с.
15. Кадырова Д.М. Поражение почек при инфекционной патологии у детей. — Ташкент: Фан, 2022. — 148 с.
16. Кальф-Калиф Я.Я. Лейкоцитарный индекс как показатель интоксикации при воспалительных процессах. — М., 1941. — 48 с.
17. Каримова Н.С. Заболеваемость пневмонией у детей и пути её снижения. — Ташкент, 2021. — 132 с.
18. Кузнецов А.В. Клиническая биохимия патологических состояний. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 320 с.
19. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. — М.: Медицина, 1989.
20. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация и методы её лабораторной диагностики. — Архангельск: СГМУ, 2001. — 240 с.
21. Медвинский И.Д., Кузнецов А.А. Синдром полиорганной недостаточности. — СПб., 2000. — 256 с.
22. Пальцев М.А., Кветной И.М. Молекулярные основы патологии. — М.: Медицина, 2012. — 720 с.
23. Петрова И.А. Лабораторные маркеры воспаления и интоксикации. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 214 с.
24. Промыслов В.Ш. Липопротеиды и их модификации при эндогенной интоксикации. — М.: Наука, 2003. — 198 с.
25. Репина М.А., Савельева М.С. Патогенез эндотелиальной дисфункции при критических состояниях. — М., 2000. — 198 с.
26. Савельев В.С. Системное воспаление и полиорганная недостаточность. — М.: Литтерра, 2015. — 368 с.
27. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Синдром системного воспалительного ответа и полиорганная недостаточность. — М.: Литтерра, 2015. — 368 с.

28. Савельева М.С. и соавт. Методические рекомендации по оценке эндогенной интоксикации. – М., 2000.
29. Самсыгина Г.А. Пневмонии у детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 240 с.
30. Самсыгина Г.А. Пневмонии у детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 240 с.
31. Смирнов В.Н. Ферментные показатели повреждения клеток при эндотоксикозе. — М.: Медицина, 2010. — 189 с.
32. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология детского возраста. – М.: Медицина, 1996.
33. Титов В.Н. Биохимические основы эндогенной интоксикации и окислительного стресса. – М., 2004.
34. Титов В.Н. Эндотоксикоз и липидные нарушения при воспалении // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – №6. – С. 3–11.
35. Титов В.Н., Орешников Е.В. Эндотоксикоз и липидный обмен при воспалении // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №6. – С. 3–11.
36. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 800 с.
37. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 800 с.
38. Чучалин А.Г. Пульмонология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 960 с.
39. Чучалин А.Г. Пульмонология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 960 с.
40. Юсупов Ш.Р. Региональные особенности инфекционной заболеваемости в Узбекистане. – Ташкент, 2019. – 118 с.
41. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and molecular immunology. – 10th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2021. – 608 p.
42. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. – Elsevier, 2021. – 564 p.

43. Akcan-Arikan A. et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children // Crit Care Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 1733–1739.
44. Ariceta G. et al. Guideline for hemolytic uremic syndrome // Pediatr Nephrol. – 2009. – Vol. 24. – P. 687–696.
45. Bagge U., Amundson B. Microcirculation and blood rheology in inflammation // Microvasc Res. – 1980. – Vol. 19. – P. 1–16.
46. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 34. – P. 631–653.
47. Bellomo R. et al. Acute kidney injury // Lancet. – 2017. – Vol. 389. – P. 1013–1024.
48. Bellomo R. et al. Acute renal failure: definition and classification // Crit Care. – 2004. – Vol. 8. – R204–R212.
49. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C. Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs // Critical Care. – 2004. – Vol. 8. – P. 204–212.
50. Beutler B. TLR4 as the LPS receptor // Curr Top Microbiol Immunol. – 2002. – Vol. 270. – P. 109–120.
51. Bogaert D., De Groot R., Hermans P.W.M. Nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, serotype distribution, and clinical significance // Clinical Microbiology Reviews. – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 645–671.
52. Bone R.C. Sepsis and septic shock: clinical and immunologic alterations // Critical Care Medicine. – 1996. – Vol. 24. – P. 557–563.
53. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS // Crit Care Med. – 1996. – Vol. 24. – P. 1125–1128.
54. Bosch A.A.T.M., Biesbroek G., Trzcinski K., Sanders E.A.M., Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract // PLoS Pathogens. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. e1003057.

55. Bradley J.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in children // Clin Infect Dis. – 2011. – Vol. 53. – P. 25–76.
56. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 53, №7. – P. 25–76.
57. Copelovitch L. Hemolytic uremic syndrome in children // Pediatr Clin North Am. – 2010. – Vol. 57. – P. 1425–1441.
58. Copetti R., Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children // Radiology. – 2008. – Vol. 248, № 3. – P. 1030–1038.
59. Cundell D.R., Gerard N.P., Gerard C., Idanpaan-Heikkila I., Tuomanen E.I. Streptococcus pneumoniae anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor // Nature. – 1995. – Vol. 377, № 6548. – P. 435–438.
60. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury // Expert Opinion on Medical Diagnostics. – 2008. – Vol. 2. – P. 387–398.
61. Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases // Blood. – 2011. – Vol. 117, № 14. – P. 3720–3732.
62. Dolgikh V.T. Mediators of inflammation and vascular permeability. – Moscow, 1997. – 214 p.
63. Esmon C.T. The interactions between inflammation and coagulation // British Journal of Haematology. – 2005. – Vol. 131. – P. 417–430.
64. Esposito S., Principi N. Pneumococcal disease in children: epidemiology, prevention and treatment. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. — 2012. — Vol. 10(2). — P. 175–188.
65. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 829–837.
66. Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., et al. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: application in HIV infection // Immunology Today. – 1988. – Vol. 9. – P. 150–155.

67. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 448–454.
68. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 448–454.
69. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity // *Nature Reviews Immunology.* – 2003. – Vol. 3, № 9. – P. 710–720.
70. GBD Study (Global Burden of Disease). Global Burden of Disease Study 2015. — Seattle: IHME, 2016.
71. Goldblatt D. Immunity to pneumococcus in early life: a review // *Vaccine.* – 2005. – Vol. 23, № 48–49. – P. 5675–5680.
72. Graham S.M., Mtitimila E.I., Kamanga H.S., Walsh A.L., Hart C.A. Pneumocystis pneumonia in HIV-infected African children // *The Lancet.* – 2008. – Vol. 371, № 9620. – P. 939–951.
73. Grubb A. Human cystatin C – properties and use as diagnostic marker // *Advances in Clinical Chemistry.* – 1994. – Vol. 35. – P. 63–99.
74. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford University Press, 2007. – 851 p.
75. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford University Press, 2007. – 851 p.
76. Hancock R.E.W., Haney E.F., Gill E.E. The immunology of host defence peptides // *Nature Reviews Immunology.* – 2016. – Vol. 16, № 5. – P. 321–334.
77. Hancock R.E.W., Haney E.F., Gill E.E. The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity // *Nature Reviews Immunology.* – 2016. – Vol. 16, № 5. – P. 321–334.
78. Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Hüsing J. et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C // *Kidney International.* – 2004. – Vol. 66, № 3. – P. 1115–1122.

79. Hoffmann G., Wirleitner B., Fuchs D. Potential role of immune activation-associated neopterin in human diseases // Wiener Klinische Wochenschrift. – 2003. – Vol. 115. – P. 49–57.
80. Hoste E.A.J. et al. Epidemiology of acute kidney injury // Nat Rev Nephrol. – 2008. – Vol. 4. – P. 635–644.
81. Hotchkiss R.S., Moldawer L.L. Parallels between cancer and infectious disease // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375, № 26. – P. 2515–2527.
82. Huber C., Batchelor J.R., Fuchs D., et al. Immune response-associated production of neopterin // European Journal of Immunology. – 1984. – Vol. 14. – P. 703–707.
83. Jain S. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372, № 9. – P. 835–845.
84. Jain S. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372, № 9. – P. 835–845.
85. Jain S. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 835–845.
86. Jain S. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 835–845.
87. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372, № 9. – P. 835–845.
88. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., Ampofo K., Bramley A.M. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372, № 9. – P. 835–845.
89. Janeway C.A., Travers P., Walport M. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. – New York: Garland Science, 2008.

90. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int Suppl.* – 2012. – Vol. 2. – P. 1–138.
91. Кальф-Калиф Я.Я. Лейкоцитарный индекс интоксикации и его клиническое значение. – Л., 1941.
92. Lai C.C., Chen S.Y., Wang Y.H. et al. Serum CRP in respiratory infections // *Journal of Microbiology.* – 2013. – Vol. 51. – P. 1–7.
93. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? // *Clinical Chemistry.* – 2002. – Vol. 48, № 5. – P. 699–707.
94. Levi M., Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 586–592.
95. Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of child mortality. *The Lancet.* — 2015. — Vol. 385(9966). — P. 430–440.
96. Lynch J.P., Zhanel G.G. Streptococcus pneumoniae: epidemiology and resistance // *Clinical Chest Medicine.* – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 609–627.
97. Marik P.E. Systemic inflammatory response syndrome // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 145–151.
98. McCullers J.A. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung // *Nature Reviews Microbiology.* – 2014. – Vol. 12, № 4. – P. 252–262.
99. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 429–437.
100. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children // *New England Journal of Medicine.* – 2002. – Vol. 346, № 6. – P. 429–437.
101. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children // *New England Journal of Medicine.* – 2002. – Vol. 346, № 6. – P. 429–437.
102. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children // *New England Journal of Medicine.* – 2002. – Vol. 346, № 6. – P. 429–437.
103. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children // *New England Journal of Medicine.* – 2002. – Vol. 346, № 6. – P. 429–437.

104. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity // *Nat Rev Immunol.* – 2000. – Vol. 1. – P. 135–145.
105. Medzhitov R., Janeway C.A. Innate immunity: impact on the adaptive immune response // *Current Opinion in Immunology.* – 1997. – Vol. 9. – P. 4–9.
106. Mehta R.L. et al. Acute Kidney Injury Network criteria // *Crit Care.* – 2007. – Vol. 11. – R31.
107. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury after cardiac surgery // *The Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1231–1238.
108. Moake J.L. Thrombotic microangiopathies // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 589–600.
109. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway // *N Engl J Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 2002–2012.
110. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway // *New England Journal of Medicine.* – 1993. – Vol. 329. – P. 2002–2012.
111. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza // *Journal of Infectious Diseases.* – 2008. – Vol. 198, № 7. – P. 962–970.
112. Murdoch D.R. Molecular genetic methods in respiratory infections // *APMIS.* – 2009. – Vol. 117. – P. 653–660.
113. Murdoch D.R. Molecular genetic methods in respiratory infections // *APMIS.* – 2009. – Vol. 117. – P. 653–660.
114. Murphy K., Weaver C. Janeway's Immunobiology. – New York: Garland Science, 2016. – 888 p.
115. Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation // *Current Drug Metabolism.* – 2002. – Vol. 3(2). – P. 175–187.
116. Nathan C. Neutrophils and immunity // *Nature Reviews Immunology.* – 2006. – Vol. 6, № 3. – P. 173–182.

117. Nathan C. Points of control in inflammation // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – P. 846–852.
118. O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 374, № 9693. – P. 893–902.
119. O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P., Henkle E., Deloria-Knoll M. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 374, № 9693. – P. 893–902.
120. Opal S.M. Endotoxins and other sepsis triggers // *Contributions to Microbiology*. – 2007. – Vol. 15. – P. 14–27.
121. Opal S.M., Scannon P.J., Vincent J.L. et al. Relationship between endotoxin levels and mortality // *Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 27, № 8. – P. 1607–1613.
122. Paul W.E. *Fundamental Immunology*. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. – Elsevier, 2021.
- Зверев В.В., Бойченко В.К. *Иммуноглобулины и их роль в иммунном ответе*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
123. Pilishvili T., Lexau C., Farley M.M. et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease // *Journal of Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 201, № 1. – P. 32–41.
124. Pober J.S., Sessa W.C. Evolving functions of endothelial cells // *Nat Rev Immunol*. – 2007. – Vol. 7. – P. 803–815.
125. Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J.D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis // *Nature Immunology*. – 2010. – Vol. 11, No. 9. – P. 785–797.
126. Rietschel E.T., Brade H. Bacterial endotoxins // *Scientific American*. – 1994. – Vol. 267, № 2. – P. 54–61.

127. Ronco C. et al. ADQI classification of acute renal failure // *Crit Care*. – 2004. – Vol. 8. – R204–R212.
128. Rudan I. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2013. – Vol. 91. – P. 408–416.
129. Rudan I. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2013. – Vol. 91. – P. 408–416.
130. Rudan I., O'Brien K.L., Nair H. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2013. – Vol. 91. – P. 408–416.
131. Rudan I., O'Brien K.L., Nair H., Liu L., Theodoratou E. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2013. – Vol. 91, № 5. – P. 408–416.
132. Rudan I., Tomaskovic L., Boschi-Pinto C., Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bulletin of the World Health Organization*. — 2008. — Vol. 86(5). — P. 408–416.
133. Rudan I., Tomaskovic L., Boschi-Pinto C., Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bulletin of the World Health Organization*. — 2008. — Vol. 86(5). — P. 408–416.
134. Schrier R.W. Acute renal failure and sepsis // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 351. – P. 159–169.
135. Schrier R.W. Pathogenesis of acute renal failure // *Kidney Int*. – 2004. – Vol. 66. – P. 11–17.
136. Schuetz P., Chiappa V., Briel M. Procalcitonin algorithms in infections // *Arch Intern Med*. – 2011. – Vol. 171. – P. 1322–1331.
137. Schuetz P., Chiappa V., Briel M., Greenwald J.L. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions // *Archives of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 171, № 15. – P. 1322–1331.

138. Schumann R.R., Leong S.R., Flaggs G.W., et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein // *Science*. – 1990. – Vol. 249. – P. 1429–1431.
139. Seleznev S.A., Dolgushin I.I. Endogenous intoxication syndrome in clinical medicine. – Moscow: Medicine, 2001. – 256 p.
140. Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L., Simoes E.A.F., Madhi S.A. et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10098. – P. 946–958.
141. Siber G.R. Pneumococcal disease: prospects for a new generation of vaccines // *Science*. – 1990. – Vol. 249, № 4967. – P. 1387–1393.
142. Simell B., Auranen K., Käyhty H. et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease // *Expert Review of Vaccines*. – 2012. – Vol. 11, № 7. – P. 841–855.
143. Simell B., Auranen K., Käyhty H., Goldblatt D., Dagan R., O'Brien K.L. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease // *Expert Review of Vaccines*. – 2012. – Vol. 11, № 7. – P. 841–855.
144. Simon L., Gauvin F., Amre D.K. Serum procalcitonin and CRP // *Clin Infect Dis*. – 2004. – Vol. 39. – P. 206–217.
145. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.
146. Sun K., Metzger D.W. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon- γ during recovery from influenza infection // *Nature Medicine*. – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 558–564.
147. Swingler G.H. Radiologic differentiation between bacterial and viral pneumonia // *Pediatric Radiology*. – 2005. – Vol. 35, № 6. – P. 593–602.
148. Tuomanen E.I., Austrian R., Masure H.R. Pathogenesis of pneumococcal infection // *New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 332. – P. 1280–1284.

149. Ulevitch R.J., Tobias P.S. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin // *Annual Review of Immunology*. – 1995. – Vol. 13. – P. 437–457.
150. UNICEF. *Committing to Child Survival: A Promise Renewed*. — New York: UNICEF, 2014. — 120 p.
151. Vane J.R., Anggård E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium // *New England Journal of Medicine*. – 1990. – Vol. 323. – P. 27–36.
152. Waites K.B., Xiao L. *Mycoplasma pneumoniae* infections // *Clin Microbiol Rev*. – 2017. – Vol. 30. – P. 747–809.
153. Walker C.L.F., Rudan I., Liu L., Nair H. et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *The Lancet*. — 2013. — Vol. 381(9875). — P. 1405–1416.
154. Walker C.L.F., Rudan I., Liu L., Nair H. et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *The Lancet*. — 2013. — Vol. 381(9875). — P. 1405–1416.
155. Watt J.P., Wolfson L.J., O'Brien K.L., Henkle E., Deloria-Knoll M. et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 374, № 9693. – P. 903–911.
156. Weiss G. Iron metabolism in the context of infection and inflammation // *International Journal of Hematology*. – 2009. – Vol. 90. – P. 7–12.
157. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J. et al. Decline in invasive pneumococcal disease after introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 348, № 18. – P. 1737–1746.
158. WHO. *Global action plan for pneumonia prevention and control*. – Geneva: WHO, 2013. – 112 p.
159. WHO. *Pocket book of hospital care for children*. – Geneva: WHO, 2013. – 412 p.

160. World Health Organization (WHO). Global action plan for the prevention and control of pneumonia and diarrhoea. — Geneva: WHO, 2013. — 48 p.
161. World Health Organization. Pneumococcal disease burden. — Geneva: WHO, 2023. — 45 p.
162. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children. — Geneva, 2013. — 412 p.
163. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S., Ulevitch R.J., Mathison J.C. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein // Science. — 1990. — Vol. 249. — P. 1431–1433.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Аннотация	2
Введение.....	3
Глава I. Особенности этиопатогенеза и иммунной реактивности при пневмококковой пневмонии у детей.....	10
§1.1. Определение, этиология и эпидемиология пневмоний....	10
§1.2. Патогенетические механизмы развития воспаления и иммунной реактивности в легких.....	13
§1.3. Клинико-лабораторные методы исследования и верификации диагноза пневмоний у детей. вариабельность симптоматических признаков и лечения.....	15
§1.4. Особенности возникновения и течения пневмоний у детей разных возрастных групп.....	16
§1.5. Лабораторная диагностика при пневмониях.....	18
II глава Этиопатогенез синдрома эндогенной интоксикации и острого повреждения почек, осложняющих течение пневмококковой пневмонии у детей.....	20
§2.1. Синдром эндогенной интоксикации.....	21
§2.2. Острое повреждение почек при пневмококковой пневмонии у детей.....	24
Глава III Прогностические факторы, предикторы и превентивные механизмы синдрома эндогенной интоксикации и острого почечного повреждения на фоне пневмококковой пневмонии.....	28
§3.1 Маркеры эндогенной интоксикации.....	28
§3.2 Маркеры-предикторы острого почечного повреждения....	38
Глава IV. Особенности клеточного и гуморального иммунитета при пневмококковой пневмонии у детей в зависимости от фоновой патологии.....	43

§4.1. Состояние системы гуморального иммунитета у детей, больных пневмококковой пневмонией.....	43
§4.2. Состояние клеточного лейкоцитарного пула у детей, больных пневмококковой пневмонией.....	50
Глава V. Состояние системы эндогенных антимикробных пептидов и активность воспаления при пневмококковой пневмонии у детей в зависимости от преморбидного фона.....	57
§5.1. Система эндогенных антимикробных пептидов у детей, больных пневмококковой пневмонией.....	57
§5.2. Система белков острой фазы воспаления у детей, больных пневмококковой пневмонией.....	66
Глава VI. Синдром эндогенной интоксикации и острое повреждение почек при пневмококковой пневмонии у детей.....	74
Заключение.....	84
Выводы.....	100
Список литературы.....	102
Оглавление.....	131
Список условных обозначений.....	133

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АКТГ – адренотропный гормон
- АЛТ – аланин-аминотрансфераза
- АМП – эндогенные антимикробные пептиды
- АОС – антиоксидантная система
- АСТ – аспартам-аминотрансфераза
- АТФ – аденозин-трифосфат
- АФА – антифосфолипидные антитела
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ВСНММ - Вещества средней и низкой молекулярной массы
- ГУС – гемолитико-уремический синдром
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
- ДН – дефензины
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИЛ – интерлейкин
- ИЛГ – лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс
- ИСЛ – индекс сдвига лейкоцитов
- ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов
- ИСЛЭ – индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов
- ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов
- ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов
- ИФА – иммуно-ферментный анализ
- КГ – группа здоровых детей
- КЦ – кателицидины
- КЩС – кислотно-щелочное состояние
- ЛИ – лимфоцитарный индекс
- ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
- ЛФК – лечебная физкультура
- МСМ – молекулы средней массы
- ОПП – острое повреждение почек

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
Осл- - группа детей с неосложненным течением пневмонии
Осл+ - группа детей с осложненным течением пневмонии
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПГУС – пневмококковый гемолитико-уремический синдром
ПКТ – прокальцитонин
ПОЛ – перекисное окисление липидов
рН – кислотность среды
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМП – средне молекулярные пептиды
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ТМА – тромботическая микроангиопатия
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО – фактор некроза опухоли
ХОБЛ – хроническая неспецифическая болезнь легких
ЭИ – эндогенная интоксикация
BPI – бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток
GST - Глутатион-S-трансфераза
IG – иммуноглобулин
KIM-1 – молекула почечного повреждения 1-го типа
LBP – липополисахарид связывающий липопротеин
Lf – лактоферрин
NGAL – желатин-ассоциированный липокалин нейтрофилов