

Хабаровский филиал
Дальневосточного научного центра физиологии и патологии
дыхания —
НИИ охраны материнства и детства

Дальневосточный государственный медицинский университет

ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

*Под общей редакцией заслуженного деятеля науки РФ,
член-корреспондента РАН, профессора В. К. Козлова*



Хабаровск, 2016

УДК 616.23/24.013.2-076.4-053.2

ББК 57.33

В60

Авторский коллектив:

чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. *В.К. Козлов*, д.м.н. *Г.П. Евсеева*,
д.м.н. *О.А. Лебедько*, д.м.н., проф. *Б.Я. Рыжавский*,
д.м.н. *С.В. Супрун*, д.м.н. *Г.Н. Холодок*,
к.м.н. *Л.А. Ли*, к.м.н., доц. *Н.В. Морозова*, к.м.н. *Е.Б. Наговицына*

Рецензент: академик РАН, д.м.н., проф. *В. П. Колосов*

В60 Внебольничные пневмонии у детей на современном этапе / Под ред. В. К. Козлова. – Хабаровск: ООО «Издательский дом «АРНО», 2016. – 186 с.

В монографии представлены результаты комплексных многолетних исследований по программе внебольничных пневмоний. На примере Хабаровского края изучены эпидемиологические аспекты, медико-социальные факторы сохраняющегося высокого уровня острых бронхолегочных заболеваний у детей. Определена современная этиологическая характеристика внебольничных пневмоний, показана возможность прогноза этиологии заболевания. Проведен анализ генетических факторов – полиморфизм генов ферментов антиоксидантной системы, интерлейкинов, эпоксидгидролазы, определяющих особенности клинического течения внебольничных пневмоний, характера осложнений. Показано значение иммунных (нарушение энергетики иммунокомпетентных клеток крови), экологических факторов в генезе заболевания, влияющих на особенности клинического течения внебольничной пневмонии у детей. Выявленные особенности формирования и клинического течения внебольничных пневмоний у детей должны учитываться при организации лечебных и профилактических мероприятий.

Монография предназначена для педиатров и пульмонологов, научных сотрудников, занимающихся проблемами бронхолегочной патологии.

Печатается по решению Ученого Совета Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства и детства от 11.11.2016 г. (Протокол № 9)

ISBN 978-5-91686-047-4

© Козлов В.К., 2016

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бронхолегочных заболеваний у детей и подростков до настоящего времени не утратила своей актуальности. Многие авторы свидетельствуют о том, что распространенность и течение болезней органов дыхания (ОД) у детей имеют ряд региональных особенностей, обусловленных микроэкологией, состоянием окружающей среды и иными социальными факторами, характерными для данной местности.

Для выявления основных закономерностей в распространенности болезней органов дыхания у детей (на примере Хабаровского края) проведено описательное аналитическое исследование, которое включало анализ статистических данных Медицинского информационно-аналитического центра министерства здравоохранения Хабаровского края за 2005-2015 гг. [Сборники статистических материалов 2005-2015]. Для определения динамики показателей применялся метод регрессионного анализа, где величина R отражает выраженность имеющейся тенденции. Коэффициент детерминации D показывает, какая доля (%) вариации изучаемого показателя объясняется временным фактором. Учитывалось, что если $D > 60\%$, то это свидетельствует о существенном влиянии фактора времени (точнее совокупности тех факторов, которые он выражает) на динамику исследуемого показателя.

По данным официальной статистической отчетности как у детей до 14 лет, так и у подростков болезни органов дыхания продолжают оставаться на первом месте в структуре общей заболеваемости и доля их в 2015 году составила 60,3% у детей и 33,4% у подростков.

Показатель общей заболеваемости болезнями органов дыхания за период 2005-2015 гг. составлял в разные годы от 1179,2‰ до 1523,1‰ у детей и от 532,1‰ до 788,8‰ у подростков (рис. 1).

Распространенность болезней органов дыхания у детей в 2 раза выше, чем у подростков, однако у подростков выявлена более высокая тенденция роста первичной заболеваемости – в среднем 13 случаев/год на 1000 подростков, против 10,5 случаев/год на 1000 детей (табл. 1).

Наиболее высокий уровень распространенности болезней ОД в 2015 году среди детей 0-14 лет был зафиксирован в Охотском районе – 2427,9 на 1000 детей, Советско-Гаванском районе – 1880,8‰ и в г. Комсомольске-на-Амуре – 1809,9‰. Среди подростков наиболее высокий уровень заболеваемости – 4519,5‰ выявлен в Нанайском районе, что в 3 раза превышает показатели прошлых лет и требует дальнейшего анализа показателей.

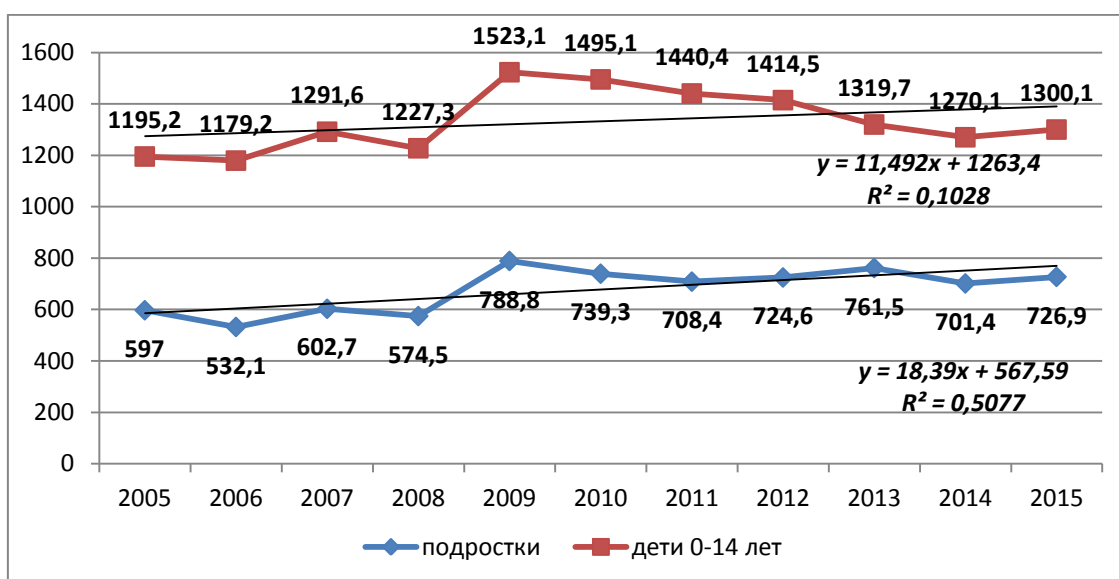


Рис. 1. Блезни органов дыхания у детей и подростков Хабаровского края (на 1000 детей)

Таблица 1
Динамика показателей заболеваемости болезнями органов дыхания детей (0-14 лет) и подростков (15-17 лет) в Хабаровском крае за 2005-2015 г.г.

Нозологи- ческие формы	М, ‰		Прирост (+) или снижение (-)		R		D, ‰	
	дети	под- ро- ст- ки	дети	под- ро- ст- ки	дети	подро- стки	дети	подро- стки
Блезни органов ды- хания	1332,4	677,9	10,49	12,99	0,32	0,71	10,2	50,8
Блезни ОД, впер- вые выяв- ленные	1283,6	618,4	10,63	13,51	0,36	0,66	12,9	43,8
БА	14,67	18,7	0,56	1,19	0,97	0,94	93,3	87,8
БА, впер- вые выяв- ленная	2,18	1,61	0,102	0,185	0,71	0,81	50,5	65,8
Пневмония	13,59	5,56	-0,1	0,185	0,3	0,65	8,9	42,7

Высокий уровень заболеваемости болезнями органов дыхания характерен у подростков северных районов края: Охотского – 1820,7‰ и Аяно-Майского – 1222,2‰. Анализ отдельных форм болезней органов дыхания у детей в Хабаровском крае показывает, что за-

болеваемость детей внебольничной пневмонией выявлялась с частотой 11-16 случаев на 1000 детей и 3-7 случаев на 1000 подростков (рис. 2).

Как видно из таблицы 1 распространенность внебольничной пневмонии у детей за 10-летний период не имеет тенденции к снижению ($R=0,3$), при увеличении частоты у подростков ($R=0,65$).

На территории Хабаровского края чаще всего внебольничная пневмония диагностировалась у детей Бикинского (59,6 случаев на 1000 детей), Вяземского (37,4‰) и Солнечного (33,5‰) районов при среднекраевом показателе 14,2‰. Причем, у детей Солнечного района этот показатель увеличился в 1,5 раза по сравнению со средним десятилетним показателем.

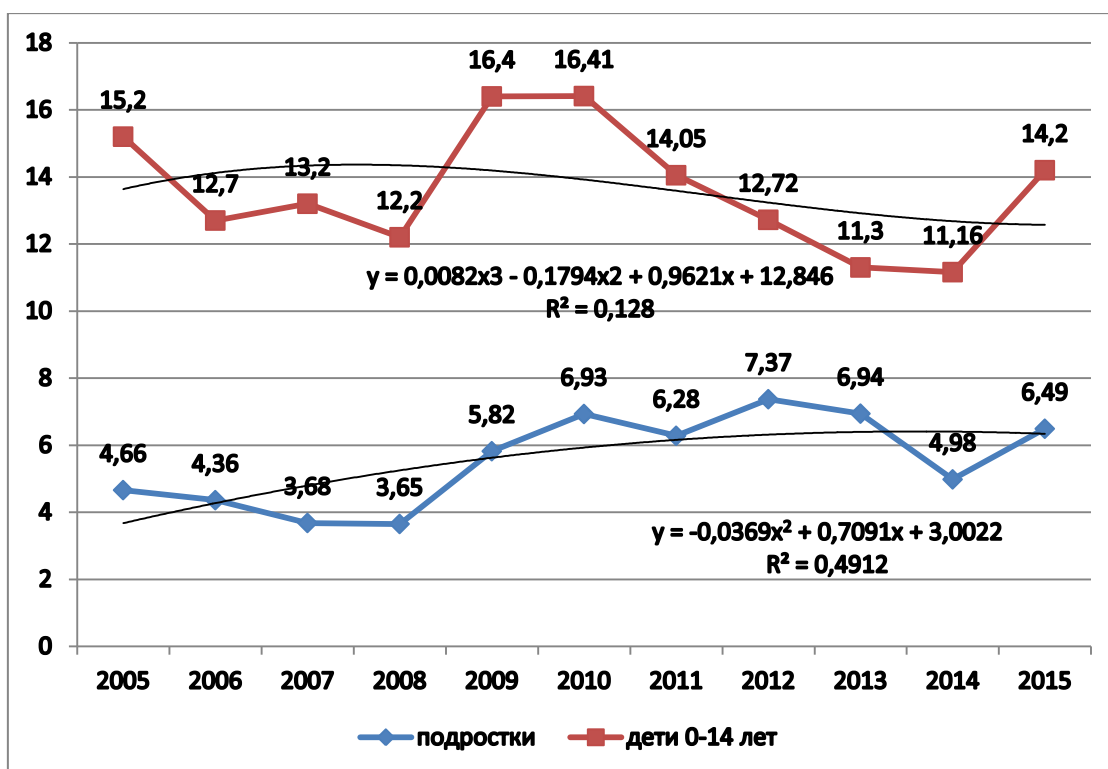


Рис. 2. Заболеваемость внебольничной пневмонией детей и подростков Хабаровского края (на 1000 детей)

Максимально высокий уровень первичной заболеваемости пневмониями среди подростков в 2015 году выявлен в Нанайском районе – 163,2‰, что превышает показатели предыдущих годов в 8 раз. В Бикинском районе пневмония была зарегистрирована в 64,5 случаях на 1000 подростков, что в 1,5 раза превышает средние показатели за 10-летний период наблюдения.

За последние годы было проверено и представлено в мировой научной литературе большое число клинических и эпидемиологических исследований, касающихся пневмоний. В отечественной литературе этой проблеме уделяется недостаточно внимания. Тем не менее, проведенные исследования позволили существенно изменить представления о многих этиологических и клинических особенностях бронхо-легочных заболеваний у детей. При анализе причин сохраняющегося высокого уровня заболеваемости детей внебольничной пневмонией, мы исследовали некоторые факты риска формирования этой патологии.

ГЛАВА 1

Факторы риска формирования внебольничных пневмоний у детей

1.1. Абсолютный, атрибутивный и относительный риск бронхолегочной патологии у детей

В Хабаровском крае, где патология органов дыхания особо значима и актуальна в силу климатических и экологических условий, своеобразие традиций и образа жизни, социально-экономического уровня жизни населения некоторых районов края, неуклонный рост числа детей и подростков с заболеваниями органов дыхания свидетельствует о необходимости изучения факторов риска, способствующих высокой бронхолегочной заболеваемости.

Проведена оценка генеалогического, биологического и социального анамнеза 111 случаев заболеваний детей с хроническими рецидивирующими заболеваниями органов дыхания в возрасте от 1 месяца до 17 лет путем выкопировки данных из историй болезни в сравнении с анамнестическими данными детей, не имеющих бронхолегочных заболеваний (группа сравнения). Средний возраст пациентов составил 6,3 года. Группу сравнения составили 109 детей, не имеющих в анамнезе бронхолегочные заболеваний.

При анализе полученных данных отмечено, что достоверно чаще выявлялись отягощённость генеалогического анамнеза по бронхолегочной патологии по линии матери, наличие обострений хронических заболеваний и лечение антибиотиками в периоде беременности матери, малый срок гестации (до 38 недель), преждевременные роды, задержка внутриутробного развития.

Определены достоверно значимые факторы риска заболевания ребенка, выявляемые в грудном (рис. 1.1.) и раннем (1-3 года) возрасте (рис. 1.2.).

В возрасте 3-7 лет выявляли острый бронхит 1-3 раза в год, острый обструктивный бронхит – 3 раза в год, пневмонию – 1-2 раза в год. В школьном возрасте – частые ОРВИ (3 и более раз в год), пневмонию 1-2 раза в год.

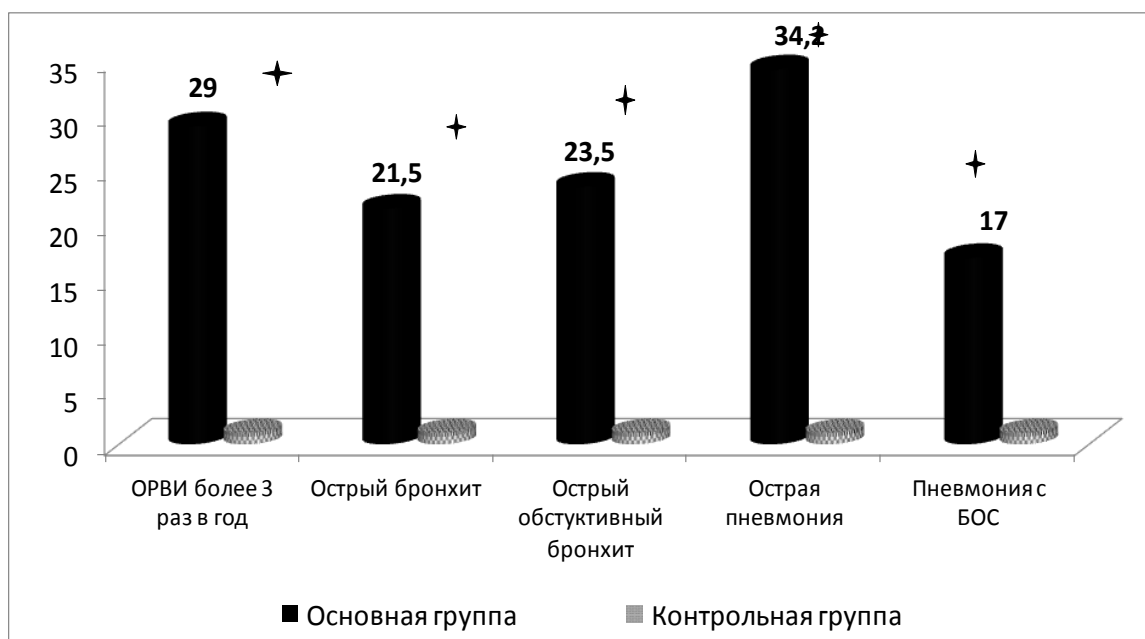


Рис. 1.1. Достоверно значимые факторы риска, выявляемые в грудном возрасте
 ✦ - различие достоверно с контролем

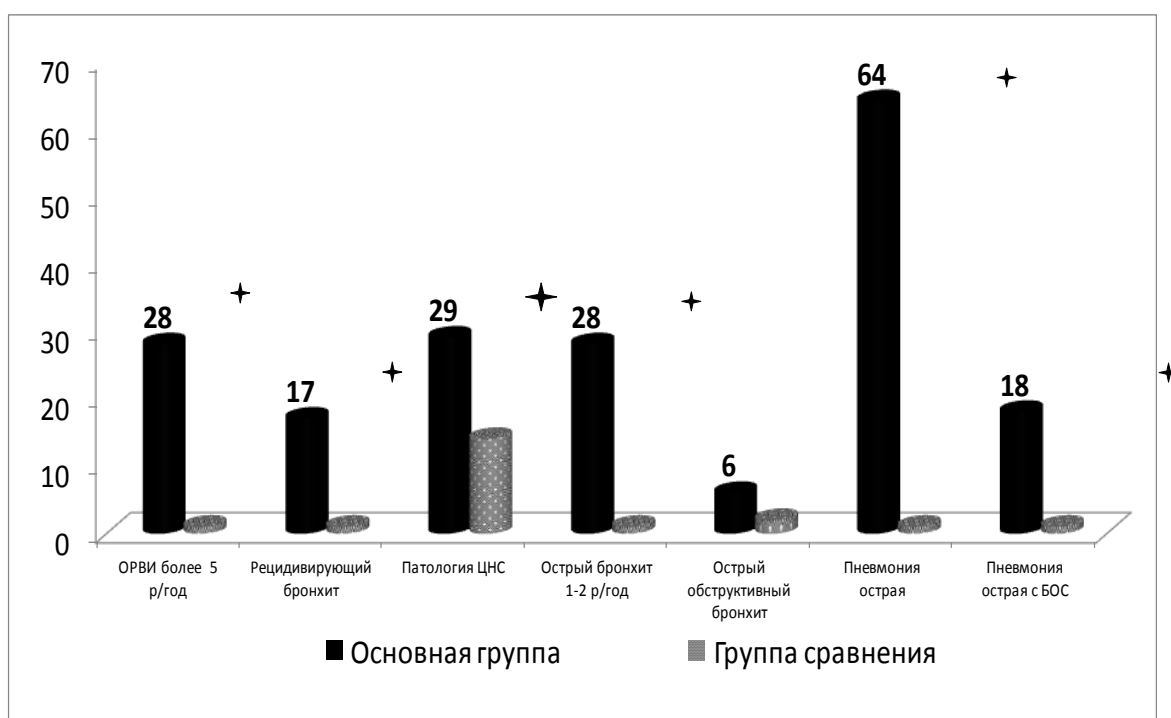


Рис. 1.2. Достоверно значимые факторы риска, выявляемые в раннем возрасте
 ✦ - различие достоверно с контролем

Среди сопутствующих заболеваний значимыми факторами являлись патология желудочно-кишечного тракта, носоглотки, центральной нервной системы и тубинфицирование. Среди социальных

факторов значимы – неполная семья, низкий социальный статус (семья рабочих), неблагоприятные условия проживания.

Установлены степени относительного риска: высокая, средняя и низкая. Низкий риск – атрибутивный риск (АР) составил менее 30%, повышенный риск – АР 30-50%, высокий риск – АР более 50%.

Факторы высокого атрибутивного риска: Отягощенность наследственности по бронхолегочной патологии, обострение хронических заболеваний во время беременности, срок гестации до 38 недель, преждевременные роды, пищевая аллергия, бронхиальная астма, неблагоприятные социально-бытовые условия, неполная семья, профессиональная занятость матери – рабочая; перенесенные заболевания в грудном возрасте: ОРВИ более 3-х раз в год, острый бронхит, острый обструктивный бронхит, пневмония острая, пневмония с БОС; в раннем возрасте: ОРВИ 5 и более раз в год, рецидивирующий бронхит (3 и более раз в год), пневмония острая, пневмония острая с БОС; в дошкольном и школьном возрасте: острый обструктивный бронхит 1 – 2 раза в год, пневмония острая 1 – 2 раза в год; в школьном возрасте: пневмония острая 1 – 2 раза в год.

Факторы повышенного атрибутивного риска: курение матери, задержка внутриутробного развития, лекарственная аллергия, патология ЦНС.

Факторы низкого атрибутивного риска: лечение матери антибиотиками во время беременности, раннее искусственное вскармливание, острый бронхит (1-2 раза в год) в 1-3 года, острый бронхит 3 и более раз в дошкольном и дошкольном возрасте, ОРВИ 1-4 раза в год в школьном возрасте, сопутствующие заболевания ЛОР органов и ЖКТ, тубинфицирование в анамнезе.

В соответствии с коэффициентами АР дети распределяются по группам риска: на детей группы высокого риска, повышенного риска, низкого риска. Такое распределение детей по группам риска имеет прогностическое значение для оценки возможного формирования легочной дисплазии, проявляющейся рецидивирующей бронхолегочной патологией.

Таким образом, выявлены приоритетные факторы риска и определены прогностические критерии для формирования группы риска детей по развитию рецидивирующей бронхолегочной патологии на фоне врожденных дефектов органогенеза респираторной системы (тканевой дисплазии легких). Установлены наиболее значимые из них и определена величина вклада выявленных факторов в развитие заболеваний. Анализ факторов риска показал, что полученные результаты согласуются с многочисленными данными, опубликованными в оте-

чественной и зарубежной литературе. Полученные данные не позволяют объяснить столь высокий уровень заболеваемости в регионе и требуют более глубокого изучения патогенетических аспектов пневмонии.

1.2. Оценка анамнестических и медико-биологических факторов риска гипореактивного течения внебольничной пневмонии у детей

Как свидетельствуют литературные данные среди показателей риска развития бронхолегочных заболеваний у детей существенную роль играют неблагоприятные факторы антенатального анализа. В наших исследованиях был проведен анализ данных антенатального и постнатального периодов в 75 случаях заболеваний внебольничной пневмонией, полученных из первичной документации (форма 112у). Данные представлены в таблице 1.1.

В результате анализа установлено, что в 70% случаев дети рождены от повторной беременности. В 35,7% случаев имела место угроза прерывания беременности; в 30% случаев отмечались вирусно-бактериальные инфекции и гестозы. Осложненный акушерский анамнез и внутриутробная гипоксия плода регистрировались в 21,4% случаев; в 40% случаев матери имели соматическую или гинекологическую патологию.

Неблагоприятные факторы постнатального периода, наиболее часто встречающиеся у детей с внебольничной пневмонией, представлены на рис.1.3.

С наибольшей частотой регистрировались патология ЦНС (47,1%), частые ОРВИ (более 4-5 раз в год) и патология ЛОР-органов (42,8% и 40% соответственно). В структуре ЛОР-патологии преобладают примерно с одинаковой частотой отиты, синуситы, аденоидиты.

Структура других сопутствующих заболеваний представлена следующим образом: патология желудочно-кишечного тракта (17%), бронхиальная астма и аллергические состояния (14%), заболевания мочеполовой системы (8,1%), заболевания сердца (1,3%).

Обращает на себя внимание наличие повторных пневмоний в 18,6% случаев. Около 1/3 пациентов страдали атопическим дерматитом. В 28,6% случаев констатируется пассивное курение.

Естественное вскармливание регистрировалось у 1/3 детей (31%). В большинстве случаев дети находились на искусственном вскармливании (66%). Однако, нами не установлено статистически значимых различий показателей в основной и контрольной группах по большинству выявленных неблагоприятных факторов.

Таблица 1.1

Частота встречаемости неблагоприятных факторов антенатального
и постнатального периодов у детей с ВП ($P \pm p$)

№ п/п	Неблагоприятный фактор	Количество случаев				p
		Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=109)		
		абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6	7
1	Отягощенный наслед- ственный аллерги- ческий анамнез	13	18,57±4,6	9	8,25±2,6	0,044
2	Беременность: • первая • повторная	21 49	30±5,5 70±5,5	43 66	39,4±4,68 60,5±3,15	0,22 0,21
3	Наличие соматической патологии у матери	14	20±4,8	79	72,5±4,28	0,0000
4	Угроза прерывания беременности	25	35,7±5,7	42	38,53±4,66	0,68
5	Наличие гестозов	21	30±5,5	56	51,38±4,79	0,0056
6	Гинекологическая па- тология	14	30±5,5	25	22,9±4,02	0,29
7	Вирусно- бактериальные инфек- ции	21	30±5,5	33	31,4±3,12	0,88
8	Неблагоприятный акушерский анамнез: • кесарево сече- ние	15	21,4±4,9	21	19,27±3,78	0,74
9	Внутриутробная ги- поксия плода	15	21,4±4,9	42	38,53±4,66	0,016
10	Пассивное курение	20	28,6±5,4	1	0,9±0,9	0,0000
11	Вскармливание: • естественное • раннее искус- ственное	22	31,4±5,5	66	60,55±4,6	0,0002
		46	66±5,6	9	8,26±2,64	0,0000
12	Частые ОРВИ (более 5 раз в год)	30	42,85±5,9	20	18,34±3,7	0,003
13	Атопический дерма- тит, бронхиальная ас- тма и другие аллерги- ческие состояния	28	40,0±5,8	18	16,51±3,5	0,0003
14	Заболевания лор- органов	28	40,0±5,8	5	4,59±2,0	0,0000
15	Патология ЦНС	33	47,1±5,9	4	3,67±1,8	0,0000
16	Заболевания желудоч- но-кишечного тракта	12	17,0±4,5	3	2,75±1,57	0,001
17	Заболевания мочевы- водящей системы	6	8,6±4,1	0	+3,54	0,0027

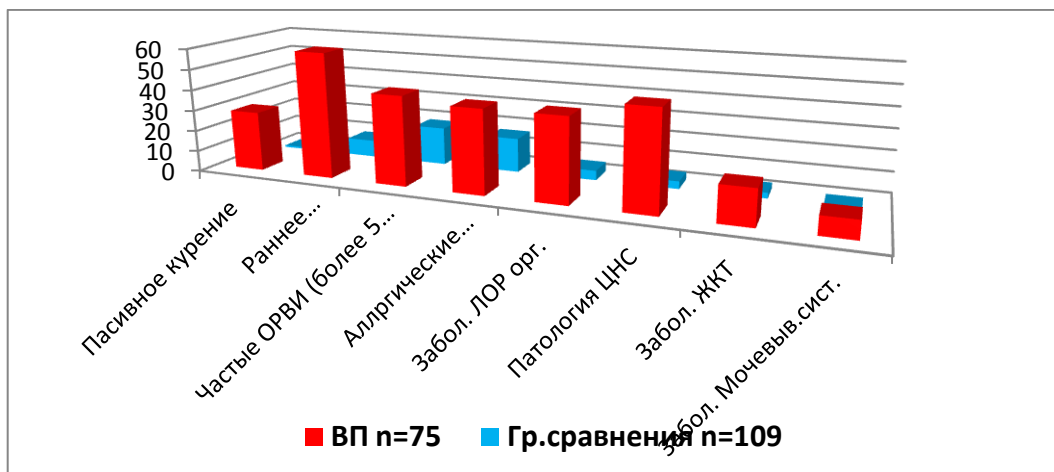


Рис. 1.3. Достоверно значимые неблагоприятные факторы постнатального периода у детей с внебольничной пневмонией (%)

Для детей с внебольничной пневмонией статистически значимыми являются раннее искусственное вскармливание, пассивное курение, частые ОРВИ, наличие сопутствующих заболеваний со стороны лор-органов, ЦНС, желудочно-кишечного тракта, что отражено в многочисленных исследованиях отечественных и зарубежных авторов. Полученные данные не могут обуславливать столь высокий уровень заболеваемости в регионе и требуют более глубокого изучения патогенетических аспектов ВП.

1.3. Факторы риска развития пневмококковой и грамотрицательной пневмонии у детей

У детей с внебольничной пневмонией, выделивших из трахеального аспирата в диагностических количествах *S.pneumoniae* (n=79, 1 группа наблюдения) или грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (n=27, 2-я группа наблюдения), провели сравнительный анализ факторов риска заболевания, преморбидного фона, оценивали симптомы начала заболевания, особенности клинического течения, параклинические данные и эффективность проводимой терапии.

Возрастной состав исследуемых групп детей колебался от 2 месяцев до 17 лет. Во 2-ой группе ВП (с грамотрицательной этиологией) достоверно чаще ($p<0,001$) болели дети первого года жизни (51,9%). Возрастная группа от 1 года до 3-х лет включала 58% детей 1-й группы (с пневмококковой этиологией заболевания), достоверно чаще, чем 2-й – 29,6% ($p<0,01$). В остальных возрастных группах преобладала пневмококковая этиология, но различие было статистически не значимым. Учитывали биологические, внешне средовые факторы риска развития пневмонии и наличие сопутствующих заболеваний (рис. 1.4.).

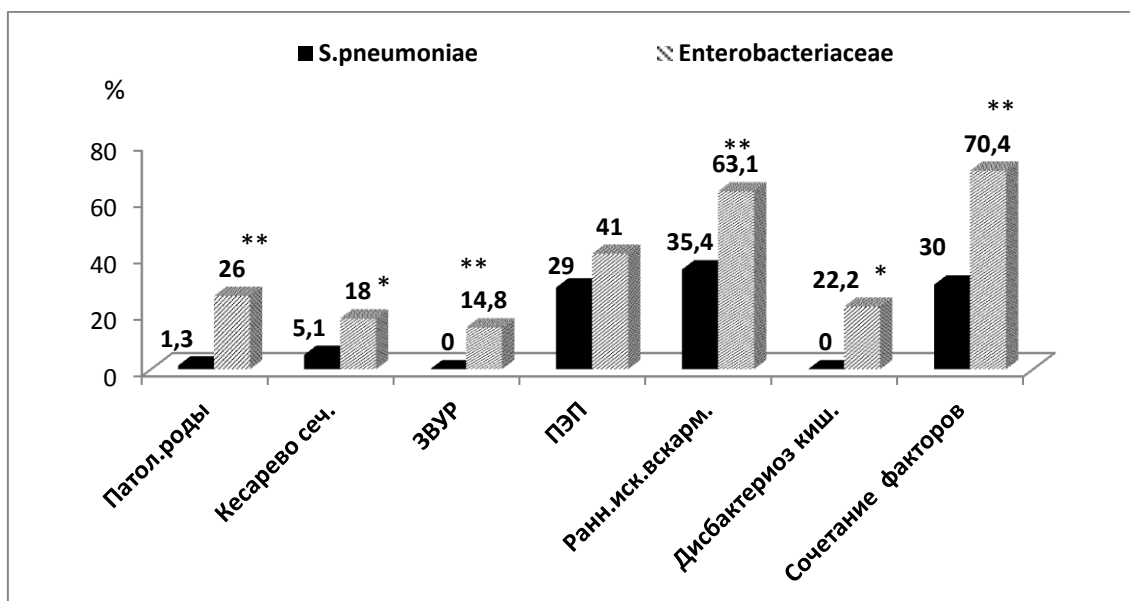


Рис. 1.4. Сравнительная частота факторов риска и сопутствующих заболеваний в группах ВП с пневмококковой и грамотрицательной этиологией заболевания (%)

Примечание: различие частоты показателей достоверно – * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Достоверных гендерных различий в группах не установлено: мальчики болели в $51,8 \pm 5,7\%$ и $55,2 \pm 9,2\%$, девочки – в $48,2 \pm 5,6\%$ и $44,8 \pm 9,2\%$ случаев пневмококковыми и грамотрицательными пневмониями, ($p > 0,05$) соответственно. У большинства детей в обеих группах выявлен неблагоприятный перинатальный анамнез. Однако преобладание частоты факторов риска в группе грамотрицательных пневмоний очевидно. Почти каждый третий ребенок родился от патологических родов, каждый пятый путем кесарева сечения, в 15% случаев – с признаками ЗВУР. Раннее искусственное вскармливание установлено с высокой частотой в обеих группах, но при грамотрицательной пневмонии процент был достоверно выше ($p < 0,01$).

Сочетание неблагоприятных факторов достоверно чаще выявлено в группе грамотрицательных пневмоний в 70,4% случаев (в 30,0% при пневмококковой пневмонии).

1.4. Биологическая оценка респираторного микробиоценоза, формирующая естественную резистентность организма и этиологический спектр пневмонии

Отсутствие региональных данных о состоянии микробиоценоза дыхательных путей у детей послужило основанием для изучения спектра и свойств микроорганизмов, входящих в состав микробиоты

носоглотки, играющей важную роль в формировании колонизационной (естественной) резистентности организма и развитии респираторной патологии при ее изменении.

Согласно установленному индекса Симпсона (IDS) на эпителиоцитах слизистой оболочки носоглотки в составе индигенной флоры вегетируют преимущественно зеленящие стрептококки, непатогенные нейссерии, микрококки, коринебактерии, негемолитические стрептококки (табл. 1.2). Преобладающими индигенными микроорганизмами в составе микробиоты носоглотки у детей являются бактерии рода *Streptococcus* (IDS 28,7), на втором месте находится *S.epidermidis* (14,6), на третьем – *Neisseriae spp.* (12,8), на четвертом – *Corinebacterium spp.*, (5,8) и *Micrococcus spp.* (5,9).

Другие представители резидентной микрофлоры присутствовали в составе микробиоты носоглотки в незначительных количествах.

Все виды стрептококков достоверно чаще колонизировали биотоп зева. Род *Streptococcus* включал преимущественно зеленящие виды (IDS=17,38), преобладая в биотопе зева (22,67), что в 4 раза выше аналогичного показателя в полости носа (5,07) ($p<0,001$).

Гемолитические виды стрептококков выявляли в микробиоценозе с IDS= 7,07. Из них IDS *S.pyogenes*, чаще колонизирующий биотоп зева, был ниже (2,44), чем индекс других видов гемолитических стрептококков (4,63). *S.epidermidis* занимает второе место в составе микробиоты носоглотки, (IDS= 14,63), но колонизирует преимущественно эпителиоциты полости носа (38,95), достоверно чаще чем полости зева (4,18), ($p<0,001$). Это расходится с данными К. И. Савицкой (2002) о том, что эпидермальные стафилококки преобладают в биотопе зева здоровых людей, и при этом они занимают минимальный объем в микробном пейзаже и только в составе микробных ассоциаций.

Третьими по частоте обнаружения в составе индигенной микрофлоры биотопа носоглотки являются непатогенные виды нейссерий.

Всего IDS в носоглотке для непатогенных видов *Neisseriae spp.* составил 12,87. Преимущественное доминирование нейссерий, как и стрептококков, установлено в биотопе зева (16,3), тогда как в биотопе носа он был в 4 раз ниже (4,87).

Непатогенные представители рода *Corynebacterium* колонизировали биотоп носоглотки с IDS = 5,85, в 3 раза чаще – полость носа (9,33), чем зева (4,36) ($p<0,001$), что совпадает с литературными данными. С такой же частотой, как у коринебактерий установлена частота колонизация *Micrococcus spp.*, это ниже (5,8) чем для показателей нормального биоценоза (до 20,2) и в биотопах полости носа и зева не различается.

Таблица 1.2

Индексы доминирования видов Симпсона в микробиоте носоглотки в популяции детей

Микроорганизмы (виды, роды, семейства)	Микробиота носоглотки <i>n</i> = 1640		Микробиота полости зева <i>n</i> = 1147		Микробиота полости носа <i>n</i> = 493		<i>p</i>
	абс.	IDS	абс.	IDS	абс.	IDS	
<i>Streptococcus spp.</i>	472	28,78±1,12	419	36,53±1,42*	53	10,75±1,41*	<0,001
<i>S.viridans</i>	285	17,38±0,94	260	22,67±1,24*	25	5,07±0,98*	<0,001
<i>S.anhaemolyticus</i>	45	2,74±0,40	36	3,14±0,51	9	1,83±0,60	>0,05
<i>S.b-haemolyticus</i>	76	4,63±0,51	72	6,28±0,72*	4	0,81±0,40*	<0,001
<i>S.pyogenes</i>	40	2,44±0,38	39	3,40±0,54*	1	0,20±0,20*	<0,001
<i>S.agalactiae</i>	2	0,12±0,07	2	0,17±0,12	0	0+4,81	>0,05
<i>S.pneumoniae</i>	24	1,46±0,29	10	0,87±0,27*	14	2,84±0,75*	<0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	656	40,0±1,21	341	29,73±1,35*	315	63,89±2,16*	<0,001
<i>S.epidermidis</i>	240	14,63±0,87	48	4,18±0,59*	192	38,95±2,21*	<0,001
<i>S.saprophyticus</i>	16	0,97±0,24	7	0,61±0,23*	9	1,83±0,60*	<0,05
<i>S.intermedius</i>	4	0,24±0,12	1	0,09±0,09	3	0,61±0,35	>0,05
<i>S.haemolyticus</i>	1	0,06±0,06	0	0	1	0,20±0,20	>0,05
<i>S.hyicus</i>	6	0,37±0,15	6	0,52±0,21	0	0	<0,05
<i>S.aureus</i>	389	23,7±1,05	279	24,32±1,27	110	22,31±1,88	>0,05
<i>Micrococcus spp.</i>	97	5,91±0,58	70	6,10±0,71	27	5,48±1,02	>0,05
<i>Neisseria spp.</i>	211	12,87±0,82	187	16,30±1,09*	24	4,87±0,97*	<0,001
<i>Corinebacterium spp.</i>	96	5,85±0,57	50	4,36±0,60*	46	9,33±1,31*	<0,001
<i>H.influenzae</i>	7	0,43±0,16	3	0,26±0,15	4	0,81±0,40	>0,05
Из них : <i>Hib</i>	2	0,12±0,07	1	0,09±0,09	1	0,20±0,20	>0,05
<i>H. parainfluenzae</i>	1	0,06±0,06	1	0,09±0,09	0	0	>0,05
<i>M.catarrhalis</i>	5	0,30±0,14	3	0,26±0,15	2	0,41±0,29	>0,05
<i>C.albicans</i>	22	1,34±0,28	18	1,57±0,37	4	0,81±0,40	>0,05
<i>Actinomyces spp.</i>	7	0,43±0,16	6	0,52±0,21	1	0,20±0,20	>0,05
<i>Acinetobacter spp.</i>	11	0,67±0,20	8	0,69±0,25	3	0,61±0,35	>0,05
<i>P.aeruginosa</i>	2	0,12±0,09	2	0,17±0,12	0	0	>0,05
<i>Lactobacillus spp.</i>	10	0,61±0,19	8	0,69±0,25	2	0,41±0,29	>0,05
<i>E.coli</i>	14	0,85±0,23	14	1,22±0,32*	0	0	<0,001
<i>K.oxytoca</i>	5	0,30±0,14	3	0,26±0,15	2	0,41±0,29	>0,05
<i>K.pneumoniae</i>	10	0,61±0,19	8	0,69±0,25	2	0,41±0,29	>0,05
<i>K.ozaenae</i>	2	0,12±0,09	1	0,09±0,09	1	0,20±0,20	>0,05
<i>K.rhinoscleromatis</i>	1	0,06±0,06	1	0,09±0,09	0	0	>0,05
<i>E.cloaceae</i>	7	0,43±0,16	4	0,35±0,17	3	0,61±0,35	>0,05
<i>C.diversus</i>	1	0,06±0,06	0	0	1	0,20±0,20	>0,05
<i>Enterobacteriaceae</i>	40	2,44±0,38	31	2,70±0,48	9	1,83±0,60	>0,05
<i>Bacillus spp.</i>	3	0,18±0,11	0	0	3	0,61±0,35	>0,05

Выявлено, что значительную часть биоценоза занимают микроорганизмы рода *Staphylococcus* (IDS=40,0), из них *S.aureus* – с индексом 23,7, других условно-патогенных и гемолитических видов с индексом 24,4. Эпителиоциты слизистой оболочки носоглотки неравномерно колонизированы стафилококками.

Установлено достоверное ($p < 0,001$) преобладание индекса доминирования рода *Staphylococcus* в микробиоте биотопа носа (63,89) против (24,32) в микробиоте полости зева. Но различается колонизация видами стафилококков. Так, индигенные виды (*S.epidermidis* и *S.saprothiticus*) занимают преимущественно биотоп носа, а условно-патогенные (*S.aureus*) – с равной частотой колонизируют оба биоценоза (зев и нос).IDS в носоглотке для всего семейства *Enterobacteriaceae* составил 2,44 и в биотопах зева и носа достоверной разницы в показателях не обнаружено. Оценка разнообразия и доминирования отдельных групп микроорганизмов – грамположительных, грамотрицательных и неферментирующих бактерий в микробиоте носоглотки у детей показала различие их доминирования в изучаемых биотопах (табл.1.3).

Анализ полученных данных показывает, что критерий Шеннона указывает на устойчивое состояние микробиоты *полости зева* за счет грамположительных микроорганизмов при их меньшем разнообразии (согласно показателю Симпсона), чем грамотрицательных микроорганизмов. Для микробиоты *полости носа* большее значение в биоценозе имеет грамотрицательная микрофлора.

Таким образом, соотношение и доминирование грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов соответствует типичному состоянию микробиоценоза носоглотки человека, с преобладанием родов нейссерий и стрептококков в зеве и стафилококков и нейссерий в полости носа, что закономерно для поддержания естественной колонизационной резистентности дыхательных путей.

Однако при оценке *видов* микроорганизмов выявлены диспропорции и отклонения от нормальных показателей микробиоценоза зева и носа и доминирование ряда условно-патогенных микроорганизмов. Так, показатель Шеннона в микробиоте зева увеличен для грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и составляет 1,42 (с высоким индексом Бергера Паркера (0,45) у *E.coli*) в сравнении со стрептококками и стафилококками, для которых он составил 1,15 и 0,61 соответственно (табл. 1.4).

В биотопе полости носа выявлены те же тенденции: показатель Шеннона для энтеробактерий составил 1,52, для стрептококков и стафилококков – 1,28 и 0,83 соответственно. То есть, энтропия системы биоценоза полости носа, также как и зева, уменьшилась за счет увеличения колонизации биотопа энтеробактериями.

Таблица 1.3

Разнообразие и доминирование отдельных групп микроорганизмов
в составе микробиоценозов зева и носа у детей

Индексы	Грамположитель- ные МО		Грамотрицатель- ные МО		Неферменти- рующие МО		Грибы	
	Микробиота							
	Зев	Нос	Зев	Нос	Зев	Нос	Зев	Нос
Симпсона (<i>IDS</i>)	0,37	0,52	0,71	0,45	0,68	-		
Маргалефа (<i>d</i>)	1,69	2,60	1,28	1,89	1,0	-		
Шеннона (<i>H'</i>)	1,16	0,97	0, 56	1,02	0,60			
Пиелу (<i>e</i>)	0,65	0,49	0,40	0,73	0,72	-		
Бергера- Паркера (<i>BP</i>)	0,47	0,7	0,69	0,61	0,8	-		
Число родов МО (<i>S</i>)	6	7	4	4	2	1	1	1
Общее количе- ство всех МО в биотопе (<i>N</i>)	Полости зева – 1147 Полости носа - 493							
Количество МО в биотопе	894	447	225	39	10	3	18	4
Количество изолятов каждого рода (<i>n</i>)								
<i>Streptococcus spp.</i>	536	61						
<i>Staphylococcus spp.</i>	341	315						
<i>Micrococcus spp.</i>	70	27						
<i>Corinebacterium spp.</i>	50	46						
<i>Lactobacillus spp.</i>	8	2						
<i>Actinomyces spp.</i>	6	1						
<i>Bacillus spp.</i>	0	3						
<i>Haemophilus spp.</i>			4	4				
<i>Neisseria spp.</i>			187	24				
<i>Moraxella spp.</i>			3	2				
<i>Enterobacteriace ae spp.</i>			31	9				
<i>Pseudomonas spp.</i>					2	0		
<i>Acinetobacter spp.</i>					8	3		
<i>Candida spp.</i>							18	4

Примечание: * МО – микроорганизмы

Таблица 1.4

Индексы доминирования и разнообразия видов основных родов микроорганизмов в респираторном биоценозе у детей

	Streptococcus spp.		Staphylococcus spp.		Enterobacteriaceae	
Индексы	Микробиота биотопов					
	Зев	нос	зев	нос	зев	нос
Симпсона (IDS)	0,43	0,33	0,69	0,49	0,31	0,23
Маргалефа (D_{Mg})	1,91	2,33	1,58	1,6	3,36	4,2
Шеннона (H')	1,15	1,28	0,61	0,83	1,42	1,52
Пиелу (e)	0,64	0,79	0,38	0,52	0,79	0,94
Бергера-Паркера (BP)	0,62	0,47	0,81	0,61	0,45	0,33
Число родов МО (S)	6	5	5	5	6	5
Общее количество микроорганизмов в составе рода(N)						
	419	53	341	315	31	9
Количество изолятов каждого вида (n)						
<i>S.viridans</i>	260	25				
<i>S.anhaemolyticus spp.</i>	36	9				
<i>S.b-haemolyticus spp.</i>	72	4				
<i>S.pyogenes</i>	39	1				
<i>S.agalactiae</i>	2	0				
<i>S.pneumoniae</i>	10	14				
<i>S.epidermidis</i>			48	192		
<i>S.saprophyticus</i>			7	9		
<i>S.intermedius</i>			1	3		
<i>S.haemolyticus</i>			0	1		
<i>S.hyicus</i>			6	0		
<i>S.aureus</i>			279	110		
<i>E.coli</i>					14	0
<i>K.oxytoca</i>					3	2
<i>K.pneumoniae</i>					8	2
<i>K.ozaenae</i>					1	1
<i>K.rhinoscleromatis</i>					1	0
<i>E.cloaceae</i>					4	3
<i>C.diversus</i>					0	1

Индекс Бергера Паркера в биотопе полости носа составил 0,33 для вида *E.cloaceae*. установлено уменьшение значения энтропии для показателей биотопа носоглотки у детей Хабаровского края за счет увеличения колонизации эпителиоцитов энтеробактериями. Это сви-

детельствует о дисбалансе в микробиоте носоглотки у детей, наличии дисбиоза, которое закономерно сопровождается снижением колонизационной резистентности и увеличением риска формирования патологии органов дыхания.

Показатели биоценоза носоглотки отличались в возрастных группах детей. Естественная колонизация снижена во всех группах. Наименьшая ее частота установлена у детей в возрасте до 1 года (86,7%), затем с увеличением возраста она повышается (1-3 года – 97,8%, 3-7 лет – 96,1%), вновь снижаясь у школьников (88,5%). Условно-патогенные микроорганизмы напротив максимально колонизируют носоглотку детей первого года жизни (100%) и минимально дошкольников 3-7 лет (67,5%) и школьников (73,9%) (рис. 1.5.).

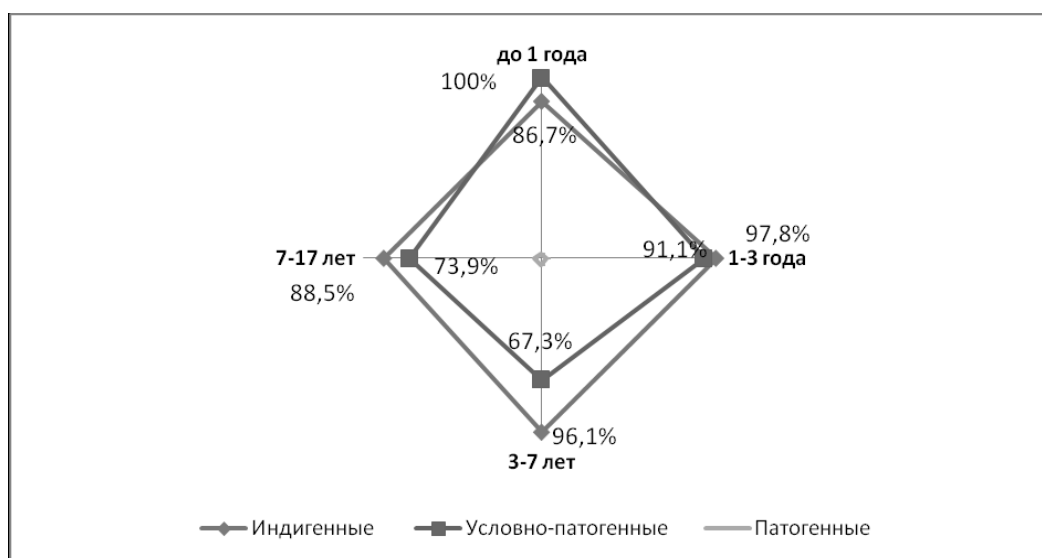


Рис. 1.5. Частота колонизации биотопа носоглотки индигенными, условно-патогенными и патогенными видами бактерий в возрастных группах детей (%).

Таким образом, увеличение значения энтеробактерий в биоценозе носоглотки, выявленное с помощью показателя Шеннона, касается преимущественно детей раннего возраста и в большей мере – первого года жизни. Полученные результаты подтверждают низкую колонизационную резистентность у этой возрастной категории детей и указывают на повышенный риск возникновения внебольничной пневмонии грамотрицательной этиологии. Все виды индигенной микрофлоры вегетировали на слизистой оболочке респираторного тракта верхних дыхательных путей в виде ассоциаций между резидентными и условно-патогенными видами.

То есть индигенная микрофлора качественно соответствует обычным показателям биоценоза носоглотки здорового человека, но отмечено снижение количественного показателя – индекса доминиро-

вания основного рода микроорганизмов, формирующего нормальный биоценоз – рода *Streptococcus* и зеленящих видов стрептококков. Следовательно, в качестве основообразующей составляющей микробиоты слизистой зева у детей выступает зеленящий стрептококк, а микробиоты слизистой носовой полости – эпидермальный стафилококк, что подтверждается и показателями доминирования вида в этих биотопах. Значительную часть ассоциантов микробиоты и зева и носоглотки в исследованных группах составляют условно-патогенные микроорганизмы. Вариабельность ассоциаций наиболее высока в микробиоте зева. У детей с патологией органов дыхания, в группах детей с различными отклонениями здоровья микробиоценоз слизистой оболочки и зева имел не только качественные, но и количественные различия.

У детей всех групп наблюдения среди условно-патогенных транзитных видов микроорганизмов доминирует *S.aureus*, нетипично колонизирующий эпителиоциты слизистой биотопа зева с высоким IDS – до 50,7 и типичный биотоп носа с индексом до 43,5. Следовательно, на основании проведенных исследований можно заключить, что стафилококки у детей доминируют среди всех других видов бактерий, оказывают селективное давление на стрептококки индигенных видов, и определяют основной тип микробиоты у детей разных групп с фоновыми заболеваниями.

S.pneumoniae и *H.influenzae* присутствуют в составе микробиоценоза носоглотки в качестве транзитных ее членов с невысоким индексом. Оба представителя в качестве основного биотопа «предпочитают» эпителиоциты заглочной области и при рутинных обследованиях, когда на исследование берется материал из полости носа или зева, их выявляют не часто. Установленный дисбаланс микробиоценоза носоглотки у детей, вследствие селективного давления на микробную индигенную популяцию бактериями семейства *Enterobacteriaceae* различался в исследуемых группах: наибольшие показатели IDS энтеробактерий установлены в биотопе зева у часто болеющих детей (10,4) и с хроническим тонзиллитом (6,0). Среди видов энтеробактерий превалировала колонизация *E.coli*, выявленная только в биотопе зева.

Среди других представителей энтеробактерий обнаруживали разные виды клебсиелл: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Klebsiella ozaenae*. Все виды энтеробактерий вегетировали преимущественно в составе ассоциаций и чаще со стафилококками разных видов, в том числе с *S.aureus*. В биотопе полости носа обнаруживали вид *K. ozaenae* у детей с вторичными иммунодефицитами (IDS=6,7), который можно считать маркером дисбиоценоза у иммунокомпрометиро-

ванных детей, указывающего на функциональную недостаточность первичного звена местного иммунитета.

Таким образом, у детей выявлено дефицитное состояние естественного носоглоточного биоценоза, селективное давление грамотрицательной микрофлоры семейства *Enterobacteriaceae* и *S.aureus* и, как следствие, снижение колонизационной резистентности верхних дыхательных путей, формирующее риск развития бактериальной инфекции.

1.5. Носоглоточное носительство оппортунистических бактерий

У детей Хабаровского края явления дисбиоза носоглотки сопровождаются высокими уровнями носительства пневмотропных микроорганизмов *S.pneumoniae* и *H.influenzae*. Исследование носоглоточного носительства пневмотропных микроорганизмов у 365 здоровых детей из детского сада, школьников, детей раннего возраста из закрытого детского коллектива (Дом ребенка), у детей в стационаре показало его высокие уровни и преобладание у детей с высокой плотностью контактов. Носоглоточное носительство *S. pneumoniae* достигает 36-50%. Выявленное у детей носительство *S.pneumoniae* составляло в Доме ребенка 36,3%, в детских садах г. Хабаровска и Хабаровского сельского района – 8,6%, в детском саду г. Комсомольска-на-Амуре – 12%. В стационаре у детей с соматическими заболеваниями в стадии ремиссии без признаков респираторной патологии уровень носительства *S.pneumoniae* составил 50%.

Частота носоглоточного носительства *H.influenzae* составляет в среднем 48,2%, преобладает носительство некапсульных штаммов. Частота обнаружения *Hib* составляет 5,1% (12 штаммов у 235 обследованных детей). В 2-х детских садах была выявлена повышенная колонизация *Hib* – 36% (г. Хабаровск) и 16% (г. Комсомольск). Носоглоточное носительство *H.influenzae* (80-100%), *S.pneumoniae* (33,3%) у детей раннего возраста из сельского района было высоким. У 11,1% часто болеющих детей обнаружили носоглоточное носительство *S.aureus*.

В соматическом отделении Клиники была установлена высокая частота носоглоточного носительства *S.pneumoniae* и *H.influenzae* (до 50%) и *S.aureus* (у 70%). В 40% случаев выявлено носительство MRSA, в 10% - носительство *S.pyogenes*. У детей с пневмонией, мы не обнаружили носоглоточной колонизации *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, но установили носоглоточное носительство грамотрицательных бактерий кишечной группы *K.pneumoniae* и *E.coli*, грибов рода *Candida* с

частотой от 10 до 20% случаев. Стафилококки колонизировали носоглотку у детей с пневмонией в 40% случаев реже, чем при другой соматической патологии, но все штаммы принадлежали к MRSA.

Следовательно, у детей без признаков респираторной патологии, госпитализированных в детское соматическое отделение обнаруживается высокий уровень носительства условно-патогенных пневмотропных микроорганизмов в носоглотке. У детей с развившейся острой пневмонией выявляется тенденция к носоглоточной колонизации грамотрицательной микрофлорой и грибами рода *Candida*, а также резистентных штаммов стафилококка (MRSA). Отсутствие пневмотропных возбудителей в носоглотке детей с пневмонией подтверждает возможность вероятной их транслокации в органы-мишени – бронхи и легкие. Полученные результаты совпадают с установленными изменениями микробиоценоза, и подтверждают тезис о снижении колонизационной резистентности носоглотки в популяции детей Хабаровского края. При использовании метода ПЦР с целью определить носоглоточное носительство *S.pneumoniae* и *H.influenzae* частота обнаружения пневмотропных возбудителей увеличивалась за счет высокой чувствительности метода до 90-98%. Методом ПЦР выявлен низкий уровень носительства безусловных патогенов *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* – соответственно в 3,2% и 2,1% случаев.

ГЛАВА 2

Этиология внебольничных пневмоний у детей

2.1. Спектр бактериальных возбудителей пневмонии

Трудности этиологической диагностики пневмоний у детей обусловлены ее полиэтиологичностью. Сложность оценки результатов бактериологического исследования мокроты и/или трахеального аспирата заключается в том, что основные возбудители заболевания относятся к условно-патогенным микроорганизмам, колонизирующим носоглотку.

Положительные результаты посевов из трахеального аспирата у 811 детей с внебольничной пневмонией в количествах, имеющих диагностическое значение (10^6 КОЕ/мл) получены в 38,1% случаев (309 из 811). В *монокультуре* положительный результат установлен в 90,6% случаев (280 из 309), бактериальная *ко-инфекция* выявлена в 9,4% случаев (29 из 309).

В структуре *монокультуры* микробного спектра трахеального аспирата у детей с пневмонией (рис.2.1.) *S.pneumoniae* составляет 45,1% штаммов, некапсульные штаммы *H.influenzae* – 16,2%, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* – 27,4% штаммов.

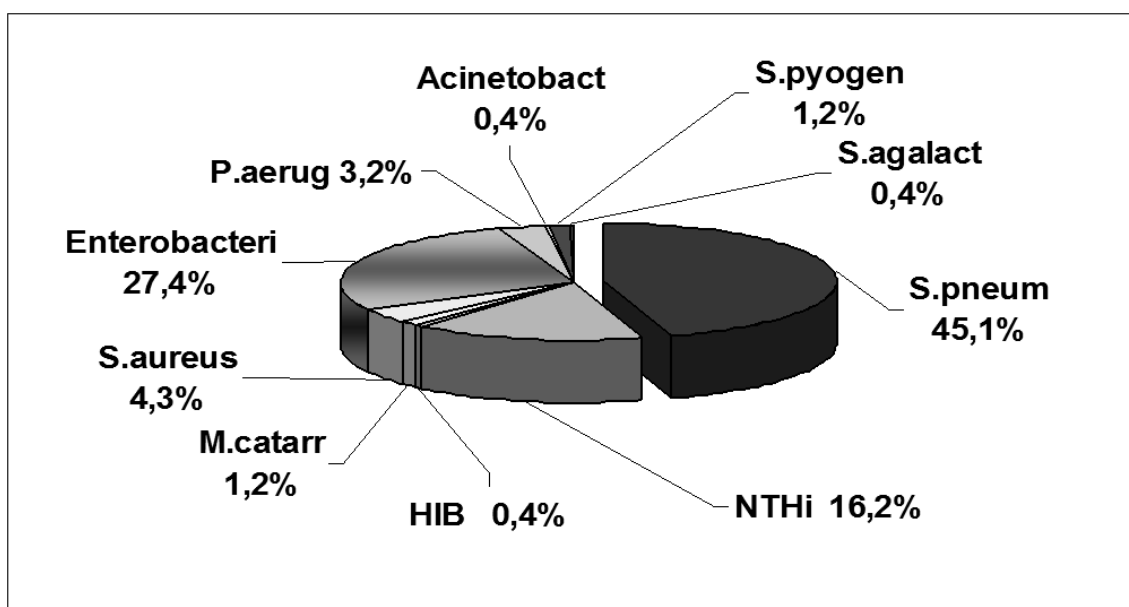


Рис. 2.1. Структура монокультуры микробного спектра трахеального аспирата у детей с внебольничной пневмонией (%).

Остальные виды пневмотропных бактерий представлены в небольшом проценте случаев и актуальны в некоторых возрастных группах и у детей с неблагоприятным состоянием преморбидного фона.

У 29 детей установлена бактериальная ко-инфекция. В 2/3 случаев она представлена ассоциациями пневмококка: в 31% с NTHi, в 10,7% - с *M.catarrhalis*, в 25% - с *Enterobacteriaceae* (рис.2.2.).

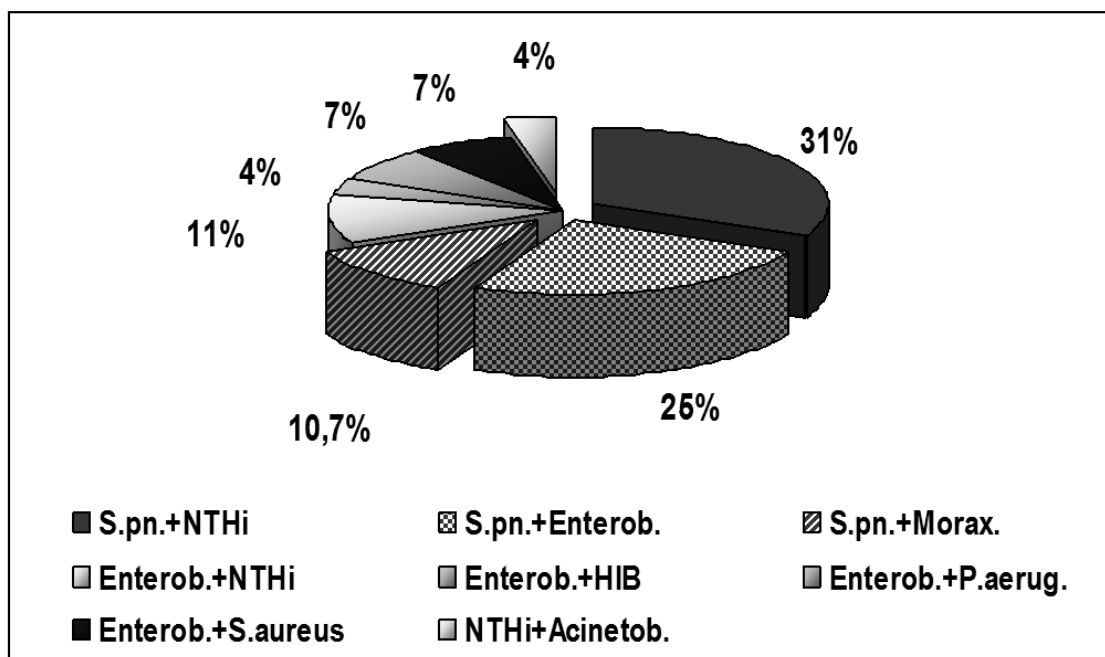


Рис. 2.2. Структура бактериальной ко-инфекции у детей с внебольничной пневмонией (%).

В 1/3 случаев отмечено сочетание NTHi и *Hib* с *Enterobacteriaceae*, в 11% и 4% случаев соответственно, и NTHi с *Acinetobacter spp.* – в 4% случаев.

Энтеробактерии в 7% случаев выявляли в ассоциации с *P.aeruginosa* и *S.aureus*. Таким образом, в составе смешанной инфекции пневмококки составили большинство – 67% ассоциаций, преимущественно с гемофильной палочкой, с грамотрицательной микрофлорой кишечной группы, и с *M.catarrhalis*. В течение всего периода наблюдения сохранялась доминирующая роль *S.pneumoniae* в этиологическом спектре бронхиального секрета с колебаниями от 22% до 56% в отдельные годы. Динамические наблюдения показали некоторые изменения микробного спектра при внебольничной пневмонии в течение последних 3-х лет.

Частота выявления *H.influenzae* из мокроты при пневмонии различалась в отдельные периоды наблюдения и колебалась от 7 до 29%

случаев. Обнаружение *Hib* при острой пневмонии было редким и составило 1,6% в 2008 г.

M.catarrhalis, в качестве этиологически значимого агента, выделялась нами также редко – в 2,6% случаев в 2007 г.

В последние годы прослеживается тенденция сохранения частоты выделения грамотрицательных бактерий кишечной группы при внебольничной пневмонии. Спектр энтеробактерий в трахеальном аспирате при пневмонии достаточно широк. Доминирует выявление *E.coli* – 57,8% и бактерий рода *Klebsiella* – 17,8%, из которых в 11,1% случаев выделяли виды *K.pneumoniae* и в 6,7% – *K.oxytoca* (рис. 2.3.).

Бактерии родов *Citrobacter* и *Enterobacter* в спектре энтеробактерий составляют по 8,9% случаев, *Serratia spp.*, *P.mirabilis* и *Providencia spp.*, соответственно, в 3,3%, 1,1% и 1,1% случаев. Структура и частота выделения видов энтеробактерий в течение длительного времени наблюдения практически не менялись.

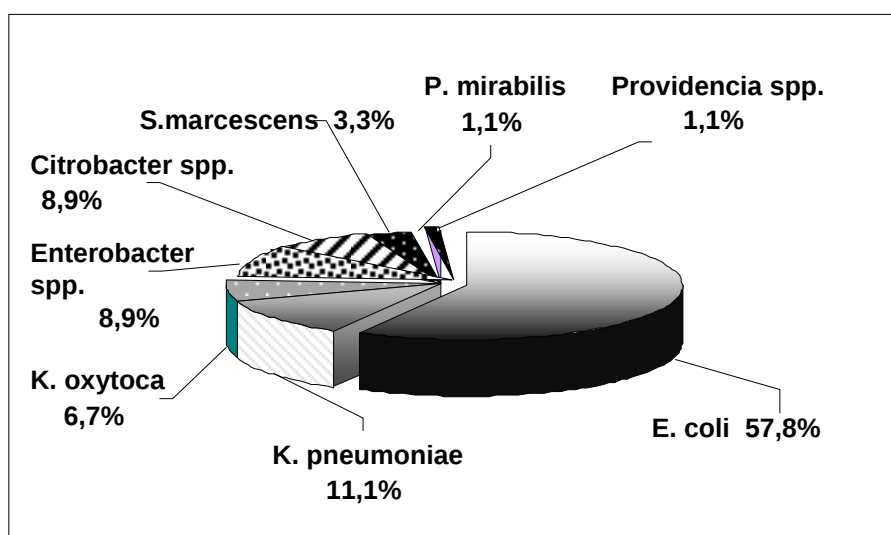


Рис. 2.3. Структура бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в составе микробного пейзажа трахеального аспирата при внебольничной пневмонии у детей (%)

Часть микробного спектра трахеального аспирата при внебольничной пневмонии занимают неферментирующие бактерии (чаще у детей с внебольничной пневмонией, протекающей, как правило, на неблагоприятном преморбидном фоне и/или с наличием повторных случаев пневмонии в раннем возрасте). В единичных случаях выделяли *Acinetobacter spp.*

Известно, что отдельные виды микроорганизмов имеют возрастную тропность колонизации организма человека. В большей степени это касается энтеробактерий и стафилококков, стрептококков групп А и В.

Возрастной состав обследованных детей с внебольничными пневмониями, госпитализированных в клинику колебался от 1 месяца до 17 лет. В возрастной структуре преобладали дети в возрасте от 1 года до 3 лет, их количество составило 42% случаев (334 ребенка), второй группой по числу заболевших были дети школьного возраста от 7 до 14 лет – 22% (183), третьей – дети первого года жизни – 20% (164). Дети дошкольного возраста и подростки составили 9% (70) и 7% (60), соответственно. В перечисленных возрастных категориях госпитализированных детей выявлены статистически достоверные качественные и количественные различия микробного спектра трахеального аспирата (табл. 2.1).

Установлены значимые различия в микробном спектре у детей первого года жизни и у детей в возрасте старше 1-го года, заключающиеся в преобладании частоты энтеробактерий в микробном спектре мокроты в раннем возрасте, а пневмококка и гемофильной палочки после 1-го года.

Как было показано выше, дисбиocenоз носоглотки, ассоциированный с колонизацией энтеробактериями выявляли чаще всего у детей первого года жизни (11,1%) и у детей 1-3 лет (11,8%). Частота носоглоточной колонизации *Enterobacteriaceae* у детей первого года жизни (11,1%) превышает показатели детей 3-7 лет (2,8%, $p=0,0083$) и 7-17 лет (2,1%, $p=0,0004$).

Коэффициент сопряженности (Q) частоты колонизации носоглотки энтеробактериями у детей в возрасте до 1 года и грамотрицательной этиологии пневмоний (64%) в этой возрастной категории составил 0,83 ($\chi^2 = 28,52$), что демонстрирует ярко выраженную связь носительства и этиологии пневмоний у детей первого года жизни. Данный факт мы расцениваем как проявление слабой иммунной, в том числе колонизационной, защиты у детей первого года жизни. После первого года жизни в остальных возрастных группах этиологический спектр различается незначительно и пневмококк занимает лидирующие позиции, что совпадает с данными литературы. У детей дошкольного возраста энтеробактерии также занимают определенную часть микробного спектра, но с невысокой частотой (10–16%), уменьшающейся с увеличением возраста ребенка, и редко выявляющейся у школьников (5%).

Таблица 2.1

Характеристика микробного спектра трахеального аспирата
у детей с внебольничной пневмонией в возрастных группах, %±m

Показатели	Возрастные группы детей с внебольничной пневмонией					
	1-я до 6 мес. n=80	2-я 6-12 мес. n=84	3-я 1-3 го- да n=334	4-я 3-7 лет n=70	5-я 7-14 лет n=183	6-я 14-17 лет n=60
Отрицательный результат	32,2±5,2 *	44,0±5,4*	61,8±2,7	71,4±5,4	78,1±3,1	71,7±5,8
Положительный результат	67,8±5,2 *	56,0±5,4*	38,2±2,7	28,6±5,4	21,9±3,1	28,3±5,8
Число выделенных штаммов, из них:	n =60	n =48	n =135	n =19	n =41	n =17
<i>S.pneumoniae</i>	13,3±4,4 *	22,9±6,1*	51,8±4,3	57,9±11,3	65,9±7,4	64,7±11,5
<i>H.influenzae</i>	10,0±3,0 **	2,1±2,0	24,4±3,7**	31,6±10,6 **	19,5±6,1	23,5±10,3**
<i>M.catarrhalis</i>	0	2,1±2,0	2,2±1,2	0	0	5,9±5,7
<i>S.aureus</i>	8,4±3,6	12,5±4,8	0,75±0,7	0	2,4±2,3	5,9±5,7
<i>Enterobacteriaceae</i> , из них:	63,3±7,7 ***	56,2±7,2* **	15,6±3,1	10,5±7,0	4,8±3,3	0
<i>E.coli</i>	35,0±6,1 ^	35,4±6,9^	8,1±2,3	10,5±7,0	0	0
<i>K.pneumoniae</i>	8,4±3,6	6,3±3,5	1,5±1,0	0	0	0
<i>K.oxytoca</i>	6,7±3,2	0	0,75±0,7	0	2,4±2,3	0
<i>Citrobacter spp.</i>	5,0±2,8	6,3±3,5	1,5±1,0	0	0	0
<i>Enterobacter spp.</i>	6,7±3,2	6,3±3,5	0,75±0,7	0	2,4±2,3	0
<i>H.alvei</i>	1,7±1,6	0	0	0	0	0
<i>Providencia spp.</i>	0	2,1±2,0	0	0	0	0
<i>P.mirabilis</i>	0	0	0,75±0,7	0	0	0
<i>S.marcessens</i>	0	0	2,2±1,2	0	0	0
<i>P.aeruginosa</i>	1,7±1,6	2,1±2,0	3,7±1,6	0	7,3±4,1	0
<i>Acinetobacter spp.</i>	3,4±2,3	0	0	0	0	0
<i>S.pyogenes</i>	0	0	1,5±1,0	0	0	0
<i>S.agalactiae</i>	0	2,1±2,0	0	0	0	0

Примечание: *- при $p<0,001$ различие достоверно между 1 и 3,4,5,6; 2 и 3,4,5,6 группами, ** - при $p<0,01$ различие достоверно между 1 и 3,4,6; 2 и 3,4,6 группами, *** - при $p<0,001$ различие достоверно между 1 и 3,4,5; 2 и 3,4,5 группами - при $p<0,05$ различие достоверно между 1 и 3,4; 2 и 3,4 группами

2.2. Атипичные возбудители в этиологии внебольничной пневмонии у детей

Эпидемиологическая ситуация последних лет характеризуется увеличением этиологической значимости таких возбудителей атипичных пневмоний, как *M.pneumoniae* и *C.pneumoniae*, на долю которых приходится от 8% до 25% всех случаев заболеваний, о чем свидетельствуют многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов.

Вместе с тем, данные литературы об участии этих возбудителей в развитии пневмоний противоречивы, что обусловлено эпидемиологическими колебаниями заболеваемости и трудностями этиологической диагностики.

По нашим наблюдениям респираторные заболевания у детей в Хабаровском крае, протекающие с нетипичной клинической картиной возникают спорадически и в виде вспышек или групповых заболеваний, регистрируемых с периодичностью 4-5 лет.

Мониторинг распространенности микоплазменных пневмоний у детей г. Хабаровска проводится нами с 2005 года. Всего обследовано 3362 ребенка с внебольничной пневмонией в возрасте от 6 месяцев до 15 лет. Анализ результатов мониторинга выявил периодические спады и подъемы среднегодовой частоты определения *M. pneumoniae* от 7,4 до 19,3% (рис. 2.4.).

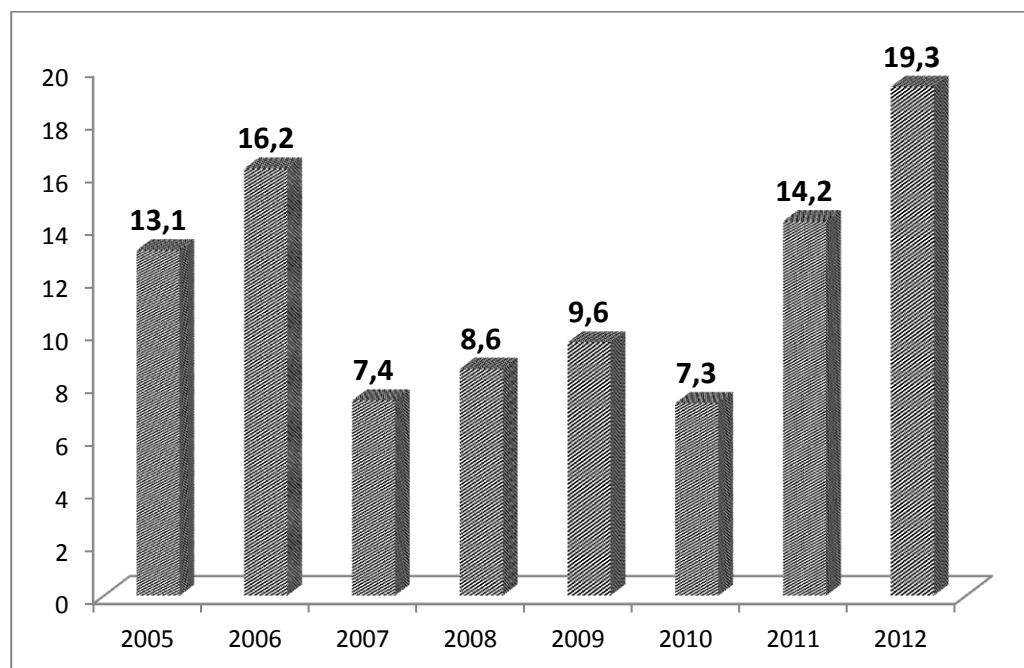


Рис. 2.4. Динамика среднего годового показателя выявляемости *M.pneumoniae* в биопробах из респираторных путей у детей с внебольничной пневмонией

Ежегодно подъем выявляемости *M. pneumoniae* начинался с июля – августа и продолжался до февраля – марта следующего года (рис. 2.5).

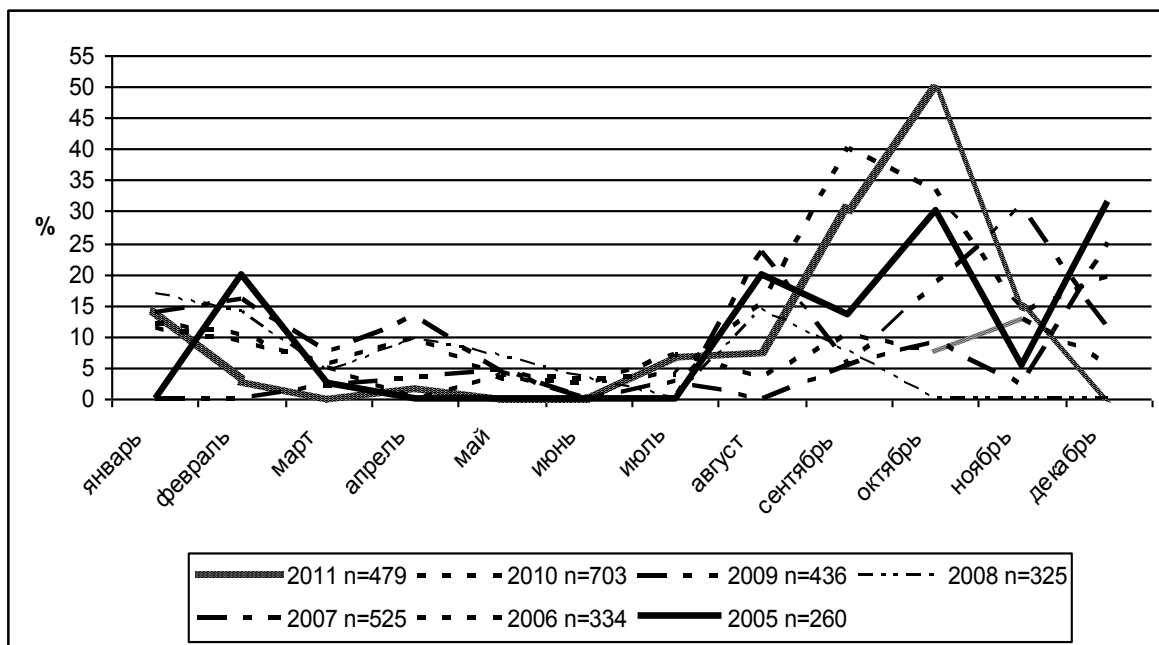


Рис. 2.5. Сезонная динамика выявления *M. Pneumoniae*

В годы с пониженной среднегодовой частотой выявления возбудителя в весенние и летние месяцы *M. pneumoniae* совсем не обнаруживалась, а в осенние – частота её определения составляла только 10-13%. В годы с высоким среднегодовым показателем возбудитель респираторного микоплазмоза обнаруживали в течение всего года, пик выявляемости приходился на сентябрь – октябрь, когда частота определения *M. pneumoniae* при острых пневмониях достигала 30-50%.

Описанные нами увеличения регистрации микоплазменной инфекции совпадали с периодами повышенной заболеваемости респираторной вирусной инфекцией, что соответствует данным литературы.

Другими, этиологически значимыми возбудителями атипичных бронхолегочных заболеваний являются облигатно-внутриклеточные грамотрицательные бактерии рода *Chlamydia* и *Clamydophila*. Использование метода ПЦР в диагностике хламидийных инфекций позволило нам уточнить частоту обнаружения *C. pneumoniae* при патологии органов дыхания у детей. Средняя частота детекции ДНК *C. pneumoniae* у детей с пневмонией составляет $3,55 \pm 1,0$ % (рис. 2.6.). Незначительно отличается частота выявления ДНК этого возбудителя при других нозологических формах бронхолегочных заболеваний и

составляет при бронхиальной астме, рецидивирующем бронхите и пороках легких, соответственно 1,9%, 3,3% и 3,1%.

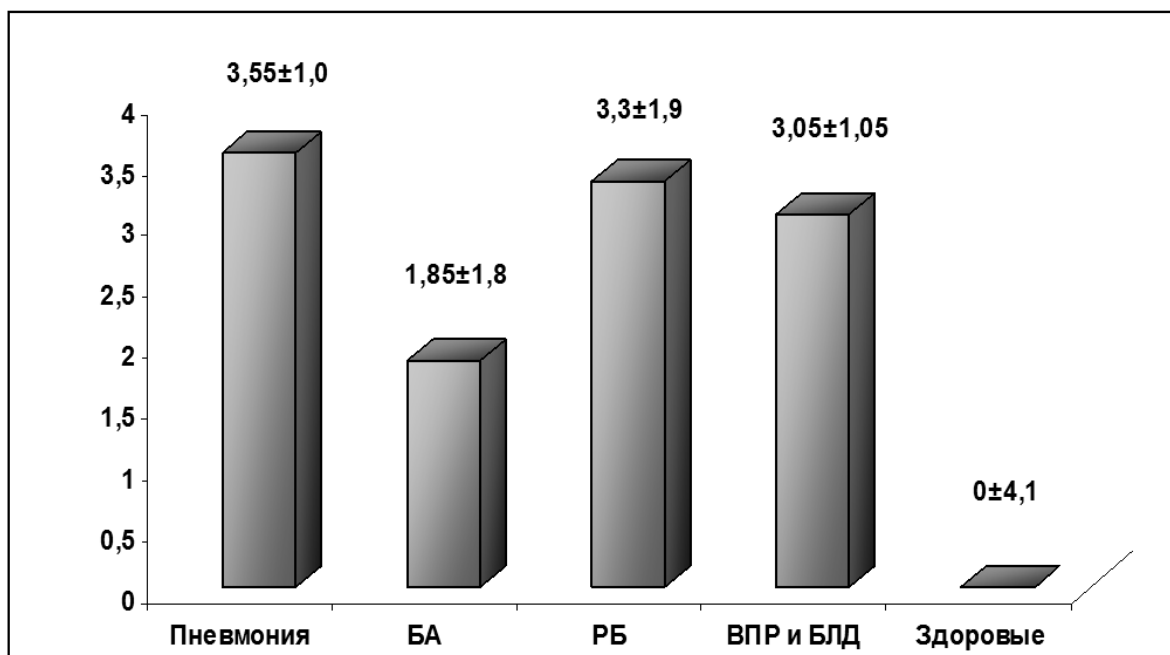


Рис. 2.6. Сравнительная частота детекции ДНК *C. pneumoniae* у детей с бронхолегочными заболеваниями методом ПЦР (%±m)

У здоровых детей детекции возбудителя не отмечено. Однако анamnестические антитела к *C.pneumoniae* выявлены почти у половины здоровых детей – в 46,5% случаев и у детей с патологией органов дыхания, в том числе у больных пневмонией в 38,8% случаев.

Маркеры активации хламидофилезной инфекции отсутствовали у здоровых детей, выявляли редко у больных острой пневмонией – в 0,8% случаев, но чаще обнаруживали при пороках развития легких и рецидивирующих обструктивных бронхитах – в 3,1% и 9,4% случаях соответственно (различие в группе детей с рецидивирующим бронхитом достоверно с остальными группами, $p < 0,05$). В разных возрастных группах частота выявления ДНК *C.pneumoniae* варьировала, увеличиваясь с возрастом: 2% всех позитивных образцов обнаружено в группе детей до 1 года, 10% – в группе от 1 года до 3 лет, 20% – от 3 до 7 лет и самый высокий показатель у детей старше 7 лет – 68%. Не установлено выраженной сезонности в циркуляции возбудителя (рис. 2.7.).

В отличие от выявления *C.pneumoniae* другой возбудитель респираторной патологии у детей – *C. trachomatis* выявляли только у детей первого года и преимущественно – до 3 месяцев жизни. Анализ возрастного состава заболевших с выявленной *C.trachomatis*, показал, что инфицированность с возрастом снижается. Так, у детей до 3-х месяцев жизни хламидиоз выявлен в 48,1 % случаев, до 6-ти месяцев – в

40,7 %, более 6 – мес. - 11.1%. Установлено, что частота обнаружения ДНК *C. trachomatis* у детей первого года жизни с бронхолегочными заболеваниями варьировала: в 2008г. – в среднем 35,3%, в 2009г. – 9,4%, в 2010г – 7,5%. Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов [57, 60]. В зимние и весенние месяцы нами зарегистрированы подъемы частоты определения *C.trachomatis* до 63%. В летние месяцы - спады до 0% (рис. 2.8.).

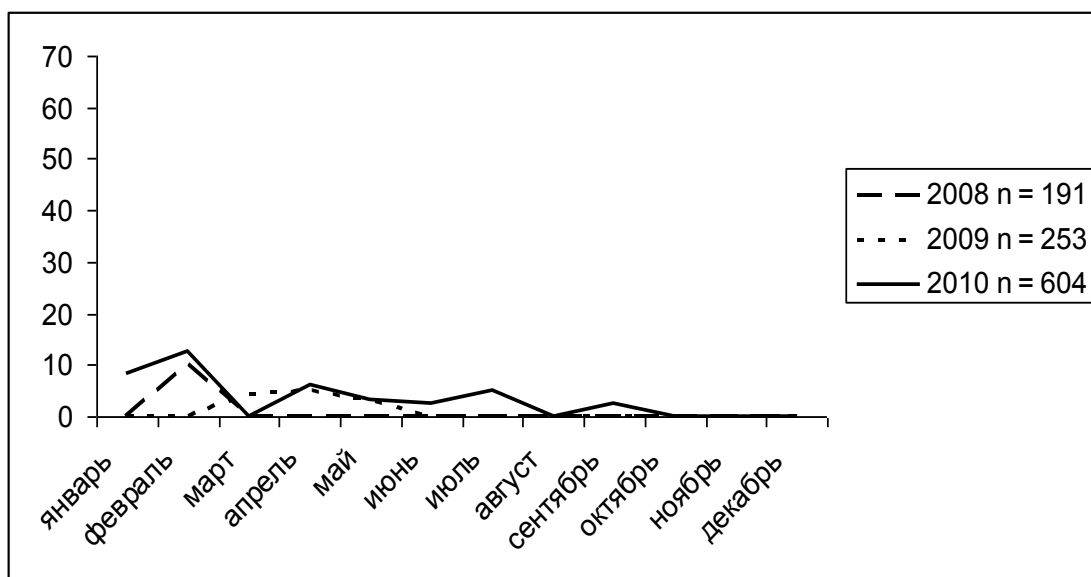


Рис. 2.7.Сезонная частота выявления *C.pneumoniae* у детей раннего возраста с респираторной патологией.

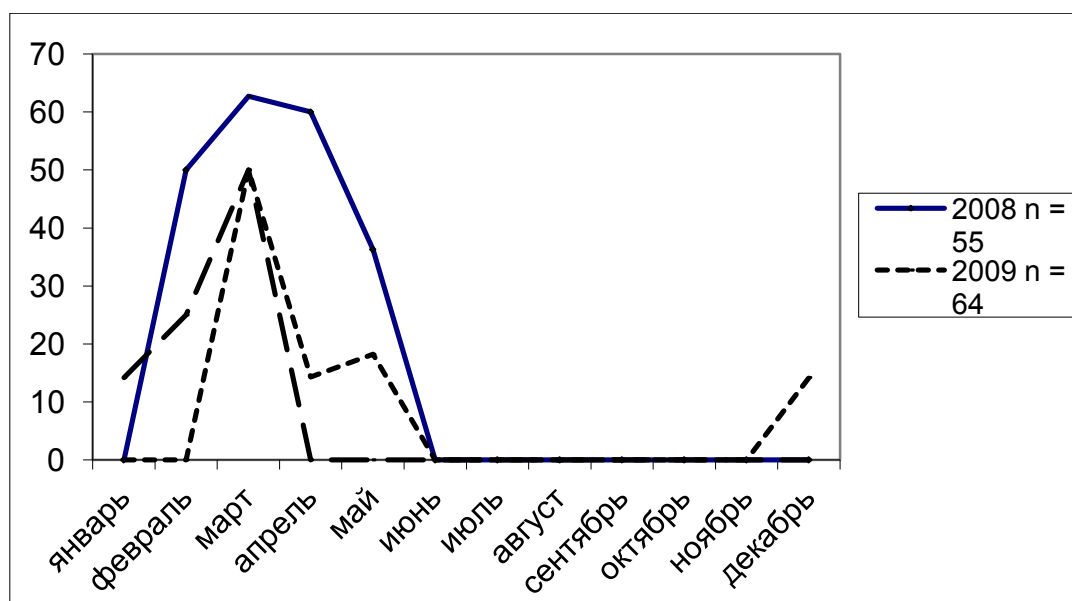


Рис. 2.8. Сезонная частота выявления *C.trachomatis* у детей раннего возраста с респираторной патологией.

В большинстве случаев (91,6%) *C.trachomatis* обнаруживали в ассоциации с условно-патогенными микроорганизмами (*S.pneumoniae*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *E.coli*), выявленными в титрах ниже диагностических. Это позволяет сделать заключение о ведущей роли *C.trachomatis* в развитии респираторного патологического процесса у детей с выявлением данного микроорганизма.

Анализ анамнестических данных показал, что беременность у матерей детей с выявленной хламидийной инфекцией протекала с токсикозом, гестозом (61%), угрозой невынашивания (15,5%), плацентарной недостаточностью (8%), анемией (8%). Воспалительные гинекологические заболевания диагностировали у 31% беременных, в том числе вагинит (8%), урогенитальный хламидиоз (23%). В предыдущих наших исследованиях было показано, что в популяции женщин г. Хабаровска хламидиоз обнаруживается в 7,9% случаев [61]. Это в 2,9 раза меньше, чем у матерей детей, инфицированных *C. trachomatis*. Сочетание неблагоприятных факторов установлено у 20% беременных женщин.

Таким образом, показано существование цикличности циркуляции «атипичных возбудителей, определенные возрастные тенденции развития инфекции, ассоциированной с разными видами атипичных возбудителей, зависимость развития патологии от степени инфицирования населения. Атипичные возбудители регистрировали при всех формах бронхолегочной патологии у детей, однако преобладают поражения органов дыхания в форме пневмонии.

2.3. Роль вирусной инфекции в этиологии пневмоний у детей

Нами было показано, что вирусная респираторная инфекция в 90% случаев предшествует бактериальному пневмоническому процессу, который развивается на 3-7 день вирусной инфекции. В период эпидемии гриппа 2009-2010 г. методом ПЦР перенесенная острая респираторная вирусная инфекция установлена в 40,2% (51 из 127) случаев у детей с внебольничной пневмонией, госпитализированных в клинику НИИ ОМИД с верифицированным диагнозом внебольничной пневмонии. Наряду с вирусами гриппа *A (H1N1)swl* и *B* верифицировали инфекцию, вызванную возбудителями вирусов парагриппа 1-3 типа (ПГ), респираторно-синцитиального вируса (РС-вирус), аденовирусов. В том числе, моноинфекция установлена в 34,6%, сочетание возбудителей в – 5,5%. РС-вирус определяли наиболее часто – в 22% случаев. С учетом выявленных маркеров (антител) перенесенную инфекцию гриппом *A (H1N1)swl* установили в 9,4% случаев, смену типов вируса и появление циркуляции вируса гриппа *B* зарегистрировали в

зимне-весенний период. Наряду с вирусами было установлено выделение возбудителя респираторного микоплазмоза, с пиком детекции *M. pneumoniae* в период максимальной заболеваемости вирусными инфекциями (рис. 2.9.).

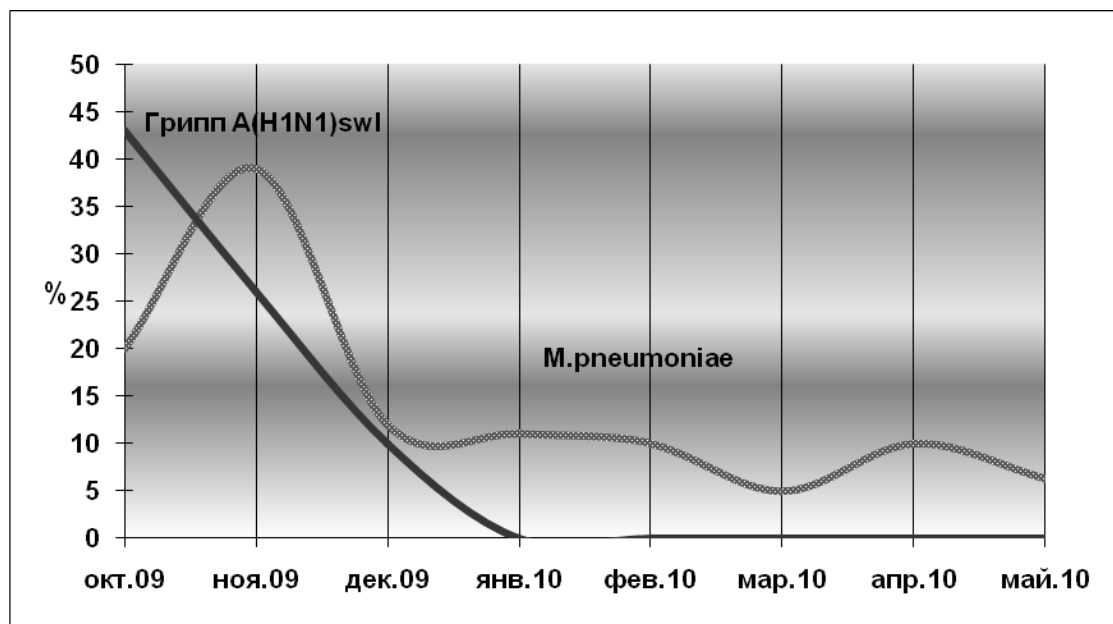


Рис. 2.9. Выявление маркеров микоплазменной инфекции и вируса гриппа А/H1N1/swl/ у детей с внебольничной пневмонией в осенне-весенний период

В период с июля 2010г. по апрель 2011 г. у 94 из 191 госпитализированного ребенка с острой пневмонией выявлены респираторные вирусы (49,2%) (рис. 2.10.). С ноября 2010 г. по апрель 2011г. наиболее часто и длительно обнаруживали риновирус (10,5%), что связано с большим количеством серотипов (113). В тоже время, используя те же диагностические системы, в г. Москве у детей с ОРВИ определяли риновирусы только в 1,0% случаев, в США – в 30-50%. Реже выявляли вирусы парагриппа (7,3%) и вирус гриппа А/H1N1/swl (6,8%). В равных долях (по 5,2%) были определены респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, метапневмовирусы, в единичных случаях – бокавирус (1,6%) и коронавирус (0,5%), сочетание возбудителей установлено в 4,7% случаев. Сравнение полученных результатов показывает изменчивость этиологической структуры ОРВИ в разные годы и в разных регионах.

Таким образом, использование ПЦР позволяет в короткие сроки проводить этиологическую верификацию ОРВИ, определять долю каждого вируса в структуре заболеваемости ОРВИ и в дебюте пневмоний у детей.

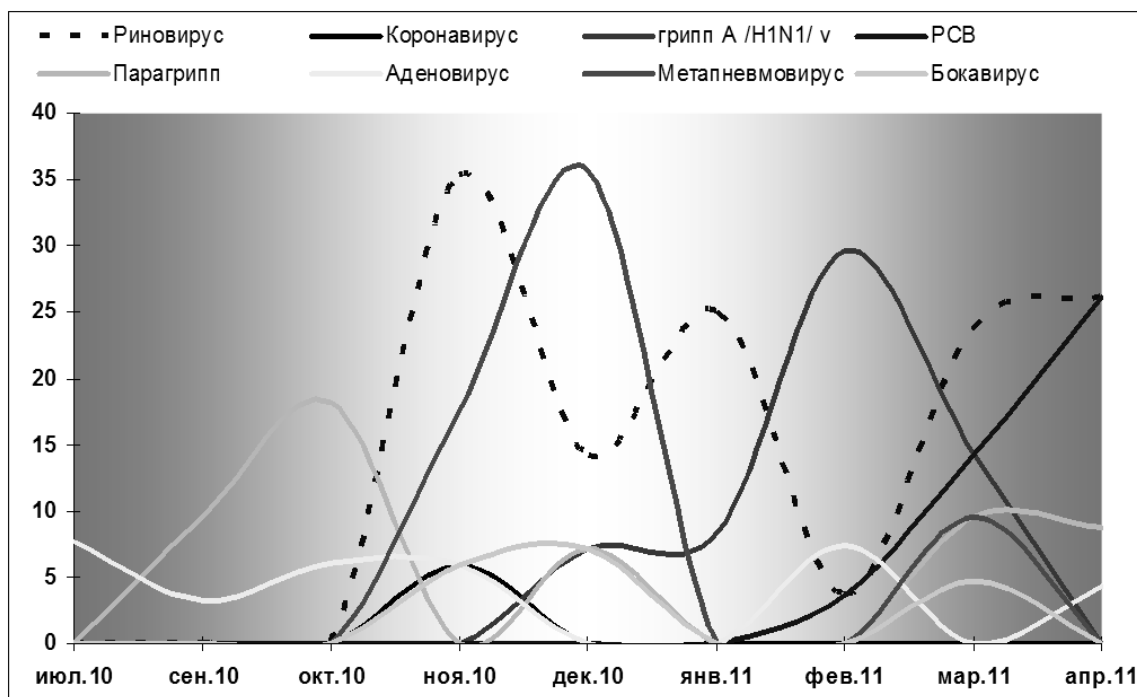


Рис. 2.10. Детекция вирусов в период эпидемии гриппа 2010 -2011гг. (%)

Впервые на территории г. Хабаровска установлена циркуляция таких возбудителей ОРВИ, как метапневмовирус, бокавирус, коронавирус.

Данное исследование доказало, что вирусная респираторная инфекция сопутствовала бактериальному пневмоническому процессу, который развивался на 3-7 день вирусной инфекции, как показано в главе, посвященной клинической картине пневмоний.

2.4. Фенотипы и факторы патогенности оппортунистических бактерий. Роль в патогенезе носительства и воспаления

Выделение *S. pneumoniae* из различных локусов организма представляет определенные трудности из-за высокой прихотливости этого микроорганизма к условиям культивирования, наличием измененных фенотипов. Штаммы с вариабельностью чувствительности к оптохину, ключевому признаку в идентификации пневмококка, нами выделялись в разные годы с частотой от 15% до 20% случаев, что соответствует уровню их регистрации в разных регионах мира, в том числе, и в России.

Было установлено, что клинические и носоглоточные штаммы *S.pneumoniae*, циркулирующие в популяции детей, обладают фенотипом резистентности к оптохину 9,5% и 15% случаев соответственно. У больных с хроническими заболеваниями органов дыхания достоверно чаще, чем при внебольничной пневмонии, установлено выделе-

ние фенотипов пневмококка, устойчивых к оптохину, соответственно в 18,2% и 7,4% случаев ($p=0,023$). Ранее нами показано, что для идентификации оптохин-резистентных штаммов доступен простой и нетрудоемкий метод оценки микроколоний зеленеющих стрептококков. Компактный характер микроколоний указывает на принадлежность к виду *S. pneumoniae* с прогностичностью 73%, цепочковый характер микроколоний в 100% отрицает *S. pneumoniae* (рацпредложение №1558 от 30.03.91). Методом ПЦР принадлежность испытуемых штаммов к виду *S. pneumoniae* подтверждена в 100% случаев.

Одним из значимых фенотипических признаков, определяющих вирулентность, инвазивность и резистентность к антимикробным препаратам *S. pneumoniae*, является его принадлежность к определенным серологическим вариантам. В популяции детей Хабаровского края выявлена циркуляция 8 серотипов *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 8, 14, 25, 37) и 5 серогрупп (6, 9, 19, 15 и 23). Было установлено, что преобладающие серологические варианты *S. pneumoniae* принадлежат серотипу 1 и серогруппам 19 и 6 (рис. 2.11.).

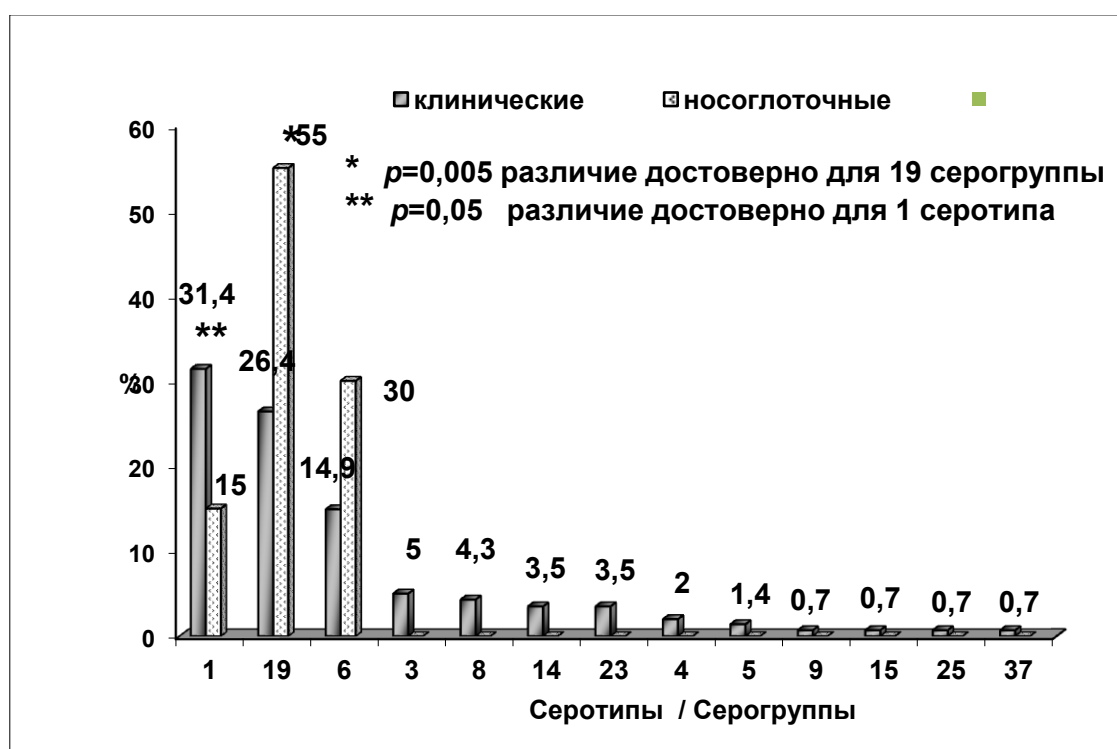


Рис. 2.11. Частота и спектр серологических вариантов клинических и носоглоточных штаммов *S. pneumoniae* (%).

Носоглоточные штаммы представлены только вышеуказанными серовариантами. Получено статистически значимое различие между частотой циркуляции клинических и носоглоточных штаммов пнев-

мококка 19 серогруппы, чаще выявленной у носителей ($p<0,005$) и 1 серотипа, преобладающего у больных ($p<0,05$).

Проанализирована взаимосвязь наиболее часто выявляемых в популяции серовариантов между инвазивными и носоглоточными штаммами. Показано отсутствие взаимосвязи между носоглоточными и клиническими штаммами серотипа 1 (коэф.ассоциации $Q=0,38$) и наличие достаточно ярко выраженной связи между носоглоточными и инвазивными штаммами серогрупп 6 и 19 ($Q=0,64$ и $Q=0,5$, соответственно). Таким образом, пневмококк серотипа 1 можно отнести к инвазивным штаммам, что доказывает его этиологическое значение при пневмониях у детей, а 6 и 19 серогруппы тесно связаны с носоглоточным носительством *S.pneumoniae*.

Следовательно, отличительными особенностями серологического спектра штаммов *S.pneumoniae*, циркулирующих в региональной популяции детей, является значительная доля 1 серотипа (29%) среди клинических и носоглоточных штаммов, низкая частота циркуляции 9 (0,7%) инвазивного сероварианта, циркулирующего в Приморье, отсутствие штаммов 12 серотипа, редкое обнаружение 5 серотипа, распространенного в южных областях бывшего СССР (г. Ташкент). Все сероварианты, циркулирующие в Хабаровском крае, входят в состав пневмококковой вакцины «Пневмо-23», а 6 и 9 – вакцин «PCV 7, 10 и 13».

Оценка адгезивности бактерий показала, что носоглоточные штаммы *S.pneumoniae* в 100% случаев обладали высокой степенью адгезивной активности, определяющей эффективность колонизации, в отличие от клинических штаммов, у которых в 60% адгезивная активность не установлена. В 10% случаев выявляли клинические штаммы со средней степенью активности, принадлежащие к 6 и 19 серологическим группам и в 30% - с низкой, относящиеся к 6, 14 и 1 группам. Регистрация средней степени активности у 6 и 19 серогрупп выявляет причастность этих серотипов к носоглоточному носительству.

Условно-патогенные штаммы грамотрицательных бактерий, изолированные из трахеального аспирата у детей с пневмонией, в 55% имеют низкие индексы адгезивности микроорганизмов (менее 2,5), что свидетельствует о деградации рецепторов адгезии и могут быть расценены как этиологически значимые, инвазивные, полученные из нижних дыхательных путей. В 28% случаев выявлены высокие индексы адгезивности у клинических штаммов *E.coli* (7,36), *P.mirabilis* (14,6) и у *P.aeruginosa* (4,7). Данные виды бактерий расценивали как носоглоточные, контаминирующие трахеальный аспират и определяли как маркеры дисбиоза микробиоты дыхательных путей.

Установлено различие биохимических фенотипов носоглоточных и клинических штаммов *H.influenzae*. Носоглоточные штаммы в большинстве случаев принадлежат ко II-му (30,3%), III-му и VIII-му биотипам (по 18%). Особенностью носоглоточных штаммов *H.influenzae*, циркулирующих в Хабаровском крае, является присутствие среди изолятов VIII, VII и IV биотипов, нетипичных для носителей. Не выявлено носоглоточное присутствие I биотипа, который относят к инвазивным штаммам, несмотря на высокую частоту обнаружения *Hib* у носителей в организованном коллективе.

Клинические штаммы *H.influenzae* отличаются разнообразием биотипов, более характерным для острой пневмонии (7 из 8 известных). I-й биотип клинических штаммов *H.influenzae*, который относят к инвазивным вариантам, при острой пневмонии выявляли в 26,9% (7 из 26) случаев, при хронической патологии органов дыхания – в 42,8% (6 из 14).

Высокая антилизотимная активность, характеризующая инвазивный потенциал бактерий, выявлена в 100% случаев у клинических штаммов *Staphylococcus spp.* (3,98 мкг/мл), в 99,1% – у *Streptococcus spp.* (3,05 мкг/мл), в 99,8% – у штаммов *Candida spp.* (2,83 мкг/мл). У носоглоточных штаммов установлены более низкие уровни антилизотимной активности: у 48% изолятов *Candida spp.* (1,03 мкг/мл), у 76% *Streptococcus spp.* (2,14 мкг/мл) и у 93% *Staphylococcus spp.* (0,93 мкг/мл), что свидетельствует об адаптации носоглоточных штаммов к условиям колонизации. Установлено отсутствие антилизотимной активности у 40% штаммов грамотрицательных бактерий, изолированных из трахеального аспирата, что расходится с литературными данными о ее наличии у 90% грамотрицательных бактерий. Это указывает на носоглоточное происхождение значительной части штаммов, изолированных из трахеального аспирата у детей с пневмонией. Установлено выделение опытными клиническими штаммами собственного бактериального лизоцима или бактериоцинов, или продуктов их жизнедеятельности, ферментов, антагонистически влияющих на тест-культуру микрококка (рац. предложение № 2643 от 15.10.10).

Обнаружение феномена антиинтерфероновой активности в 67% случаев у бактерий *E.coli* и *K.pneumoniae*, изолированных из трахеального аспирата, указывает на их вероятную роль в качестве пневмотропного агента. Реже в качестве возбудителей можно признать *P.aeruginosa* и *S. aureus*, не обладающих антиинтерфероновой активностью.

2.5. Региональные уровни резистентности пневмотропных возбудителей бронхолегочных заболеваний у детей

Проведено тестирование 68 клинических штаммов *S.pneumoniae*, изолированных из образцов трахеального аспирата детей с внебольничной пневмонией, госпитализированных в клинику к 20 антимикробным препаратам с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК), МПК₅₀, МПК₉₀, диапазона МПК (табл.2.2.).

Таблица 2.2

Чувствительность клинических штаммов *S.pneumoniae*
к антибиотикам

Антибиотик	Ч ¹ %	УР ² %	Р ³ %	МПК ₅₀ ⁴ мг/л	МПК ₉₀ ⁵ мг/л	Диапазон МПК мг/л
Пенициллин	75,0	17,6	7,4	0,03	0,5	0,03-4
Амоксициллин	94,4	5,6	0	0,03	0,125	0,03-4
Цефтриаксон	97,0	0	3,0	0,016	0,25	0,008-4
Цефиксим	83,3	5,6	11,1	0,25	4	0,06-64
Цефтибутен	10,3	35,3	54,4	4	64	0,25-256
Эритромицин	86,8	0	13,2	0,03	2	0,03-128
Азитромицин	80,5	4,5	15,0	0,03	128	0,03-128
Кларитромицин	82,0	3,0	15,0	0,03	128	0,03-128
Спирамицин	80,9	1,5	17,6	0,125	32	0,06-256
Джозамицин	76,4	5,9	17,7	0,125	8	0,03-64
Клиндамицин	82,4	0	17,6	0,03	128	0,03-128
Мидекамицин	82,4	0	17,6	0,125	32	0,06-256
Ципрофлоксацин	100,0	0	0	0,5	1	0,25-2
Левифлоксацин	100,0	0	0	0,5	1	0,125-2
Эртапенем	100,0	0	0	0,015	0,125	0,015-1
Линезолид	100,0	0	0	0,5	0,5	0,06-1
Тетрациклин	60,3	2,9	36,8	0,125	32	0,125-64
Ко-тримоксазол	33,8	27,9	38,3	2	8	0,06-16
Хлорамфеникол	97,1	0	2,9	2	2	0,5-32
Ванкомицин	100,0	0	0	0,25	0,5	0,03-0,5

Примечание: ¹Ч – чувствительные штаммы, ²УР – умеренно резистентные штаммы, ³Р – резистентные штаммы. МПК₅₀ – МПК в отношении 50% штаммов, МПК₉₀ – МПК в отношении 90% штаммов.

Значения МПК₅₀ (0,03 мг/л) находится в зоне чувствительности, МПК₉₀ (0,5мг/л) в зоне умеренной чувствительности Анализ распределения значений МПК пенициллина показал наличие циркуляции трех субпопуляций пневмококка, мода МПК равна 0,03 мг/л, что превышает показатели диких штаммов пневмококка (0,015 мг/л) в 2 раза.

То есть преобладающая субпопуляция *S.pneumoniae* (75%) находится в зоне чувствительности.

Умеренно резистентные (УР) штаммы пневмококка представлены изолятами с МПК 0,125, 0,25, 0,5 и 1 мг/л, которые составляют, соответственно, 58,3%, 8,3%, 16,7% и 16,7% умеренно резистентных штаммов. Таким образом, большая часть из них находится в зоне, пограничной с чувствительными штаммами. Высоко резистентная субпопуляция, представленная изолятами пневмококка с МПК 2 и 4 мг/л, составляющих, соответственно, 60% и 40%, включает 7,4% всех анализированных штаммов (рис.2.12).

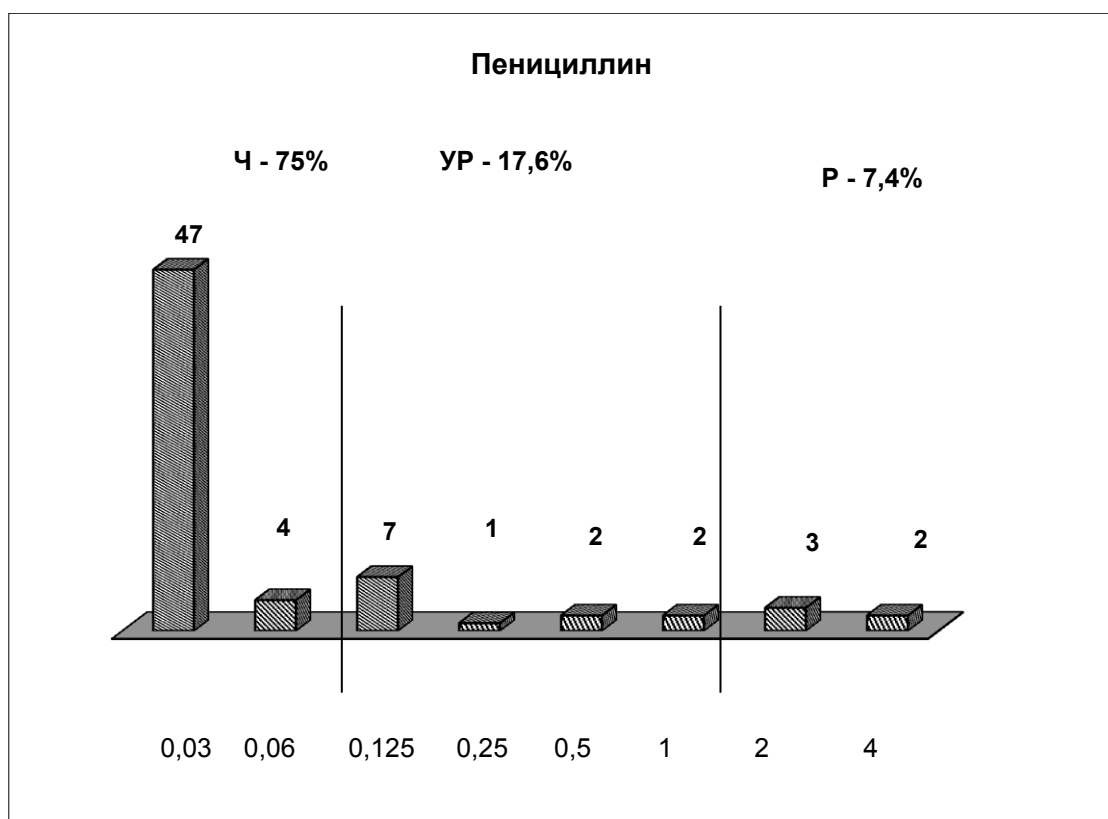


Рис.2.12. Распределение штаммов МПК *S.pneumoniae* по значениям МПК пенициллина.

Другие β -лактамы проявляют более высокую активность в отношении пневмококка (рис. 2.13.).

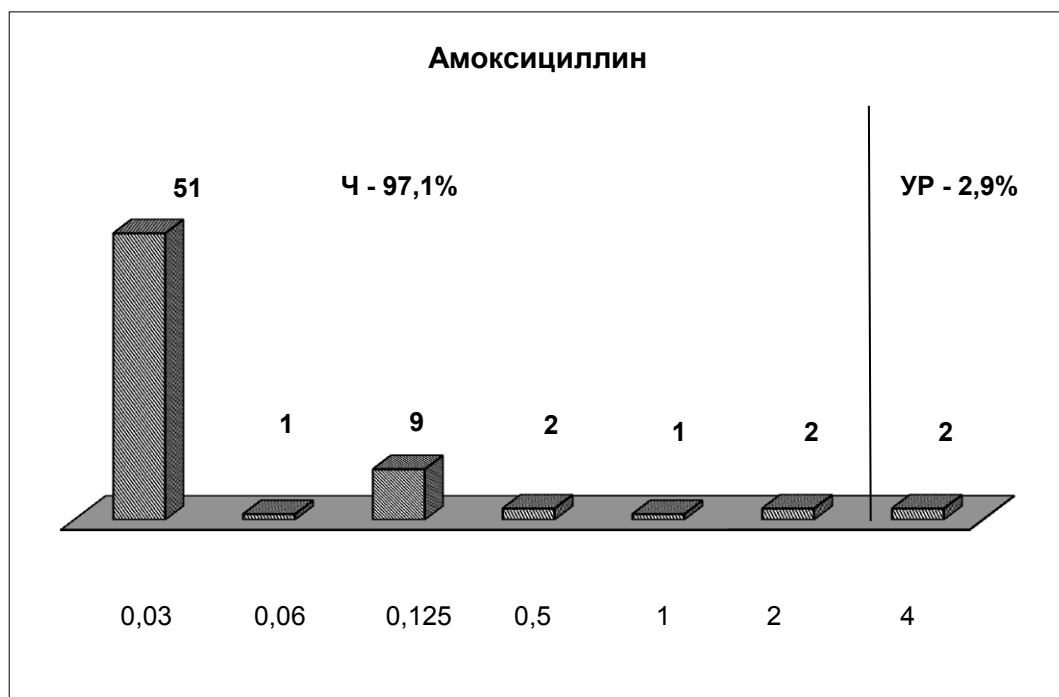


Рис. 2.13. Распределение штаммов *S.pneumoniae* по значениям МПК амоксициллина

Амоксициллин активен против 94,4% штаммов. МПК₅₀ (0,03 мг/л) и МПК₉₀ (0,125 мг/л) амоксициллина находятся в зоне чувствительности.

Популяция изученных штаммов имеет двухмодальное распределение по уровням резистентности к амоксициллину. Для преобладающего числа штаммов *S.pneumoniae* (75%) МПК составляет 0,03 мг/л, доля изолятов с МПК 0,125 мг/л – 13, 2%, резистентные штаммы с МПК 4 мг/л составляют 2,9%. Различие между чувствительностью пневмококка к пенициллину и амоксициллину показывает выраженную активность последнего и его приоритет в применении для терапии пневмонии.

Цефалоспорины III поколения высоко активны против пневмококка, за исключением цефтибутена, неактивного против большинства штаммов грамм положительных кокков (см. табл. 2.2.). К цефтриаксону чувствительны 97% штаммов, к цефиксиму – 85,3%, к цефтибутену – только 10%. Цефиксим и цефтибутен отличаются от цефотаксима и цефтриаксона отсутствием значимой активности в отношении *Staphylococcus spp.*, кроме того, цефтибутен малоактивен в отношении пневмококков и зеленеющих стрептококков, что и установлено при исследовании клинических изолятов.

МПК₅₀ цефтриаксона составляет 0,015 мг/л, МПК₉₀ – 0,25 мг/л, соответствуя зоне чувствительности. Мода МПК (0,015 мг/л) соответ-

ствуется значению «дикий» популяции и отражает высокую чувствительность пневмококка к цефалоспорином 3 и 4 генерации. Распределение МПК имеет двухмодальный характер: отсутствуют умеренно устойчивые штаммы, резистентные изоляты составили 3% (единичные штаммы).

Цефиксим проявляет несколько большую активность против пневмококков, чем цефтибутен, но суммарная устойчивость к нему составила 16,7%. Мода МПК цефиксима (0,125) значительно превышает показатели цефтриаксона (0,015), но, как и МПК₅₀ находится в чувствительном диапазоне, хотя МПК₉₀ находится в зоне умеренной чувствительности (2 мг/л). Кроме того разброс показателей МПК цефиксима составляет от 0,06 до 0,64 мг/л, а цефтибутена еще выше – от 0,25 до 256 мг/л. Таким образом, наличие высоко резистентных штаммов к цефиксиму и цефтибутену, не позволяет рекомендовать их использование для терапии пневмококковой пневмонии. Активность цефтриаксона/цефотаксима против пневмококка сохраняется на протяжении последнего десятилетия, и ставит их в ряд препаратов выбора в алгоритмах лечения пневмококковой инфекции.

Макролиды, наряду с пенициллинами, являются препаратами первого ряда в лечении пневмококковых инфекций, особенно в свете повышающейся резистентности к пенициллинам. Чувствительность к 14-членным макролидам установлена у 82,0-86,8% изолятов, среди них наибольшая частота чувствительности выявлена к эритромицину – у 86,8%. МПК₅₀ у всех 14-членных макролидов составляет 0,03 мг/л и является наименьшей среди других макролидов (рис. 2.14.) МПК₉₀ эритромицина и кларитромицина составляют 128 мг/л, и находятся в диапазоне резистентности, что отражает присутствие резистентных штаммов пневмококка в популяции изученных клинических изолятов.

МПК₅₀ 15-членного макролида азитромицина соответствует показателям 14-членных макролидов (0,03), однако МПК₉₀ очень высока и составляет 128 мг/л, как и у представителя линкозамидов – клиндамицина. Представители 16-членных макролидов – спирамицин, джозамицин и мидекамицин показали наибольшую частоту суммарной резистентности среди других макролидов: от 17,6 до 23,6%, преимущественно за счет резистентных штаммов. МПК₅₀ спирамицина, джозамицина и мидекамицина составила 0,128 мг/л, что еще соответствует зоне чувствительности, МПК₉₀ соответственно составила 32,8 и 32 мг/л и находится в диапазоне резистентности.

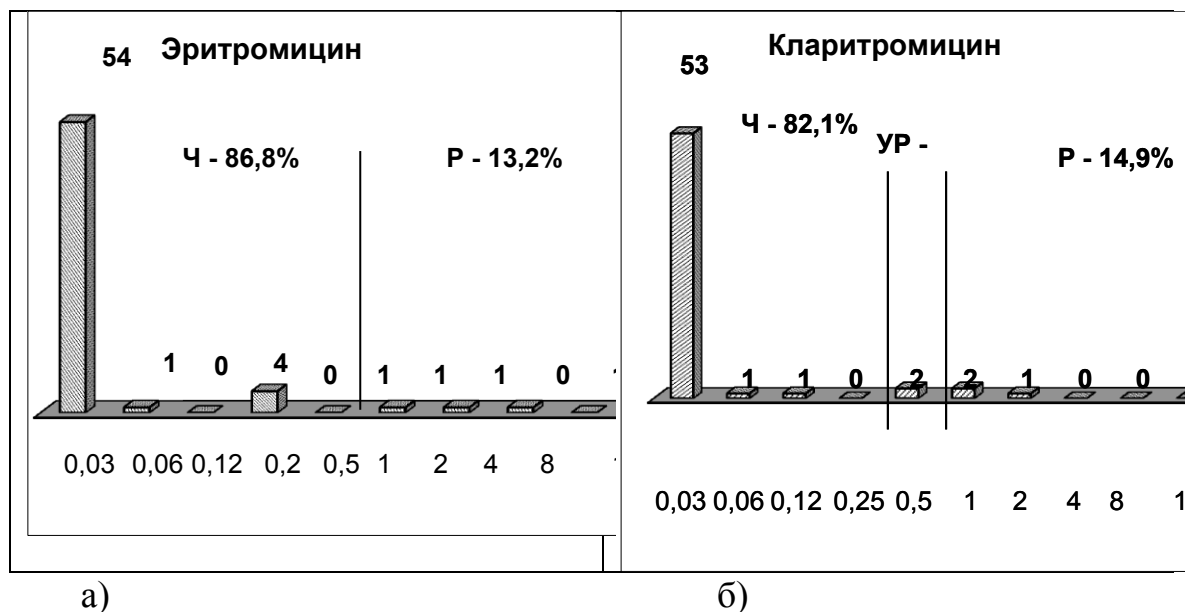


Рис. 2.14. Распределение штаммов *S. pneumoniae* по значениям МПК 14-членных макролидов эритромицина (а) и кларитромицина (б)

Обращает внимание наличие циркуляции высоко резистентных практически ко всем макролидам штаммов пневмококков с показателями МПК до 128 мг/л и 256 мг/л. Данный факт свидетельствует о циркуляции резистентной к макролидам популяции пневмококков среди клинических штаммов.

Таким образом, среди макролидов наиболее предпочтительным препаратом, согласно полученным результатам, оказался эритромицин. Лучшие показатели чувствительности к нему у клинических изолятов можно объяснить его более редким использованием в клинической практике у детей в настоящее время из-за побочных явлений.

МПК₅₀ представителя линкозамидов клиндамицина соответствует показателям 14-членных макролидов (0,03), находится в зоне чувствительности, но МПК₉₀ высока и составляет 128 мг/мл, как и у 15-членных макролидов.

Высоко активны против пневмококков все препараты группы фторхинолонов (100%). МПК₅₀ и МПК₉₀ левофлоксацина, респираторного фторхинолона, применяющегося ограниченно в педиатрической практике, составляют соответственно 0,5 и 1 мг/л, находятся в зоне чувствительности и соответствуют показателям «диких» штаммам.

Мы не выявляли резистентные к левофлоксацину штаммы, обнаруживаемые в других регионах России (Уральский федеральный округ). Уровни МПК других фторхинолонов – ципрофлоксацина и моксифлоксацина находятся в зоне чувствительности.

МПК₅₀ и МПК₉₀ ципрофлоксацина составляют 0,5 и 1 мкг/мл, моксифлоксацина – 0,125 и 0,25 мкг/мл. Показатели чувствительности к гемифлоксацину на 3-4 порядка выше по МПК₅₀, чем у других фторхинолонов (0,015 мг/л). МПК₉₀ равно показателю у 50% штаммов, что позволяет отнести этот препарат к группе резервных, наиболее эффективных среди фторхинолонов.

К эртапенему, препарату группы карбапенемов, пневмококк в 100% случаев был чувствителен. МПК₅₀ составила 0,015 мг/л, МПК₉₀ – 0,125 мг/л, все уровни находятся в диапазоне чувствительности, но МПК₉₀ в 2 раза превышает показатель в среднем по России (0,06), *отражая более высокий уровень потенциально резистентных штаммов пневмококка к карбапенемам в г. Хабаровске*. По значениям МПК (1 мг/л) 4,4% исследованных нами штаммов находятся в зоне чувствительности, пограничной с резистентной.

Препарат группы оксазолидинов (линезолид) высоко активен (100%) против пневмококка: МПК₅₀₋₉₀ и Мода МПК линезолида составляют 0,5 мг/л, соответствуя уровню «диких» штаммов. Диапазон МПК составляет 0,06–1 мг/л. К хлорамфениколу (левомецитину) чувствительны 97,1% штаммов.

Распределение МПК хлорамфеникола носит двухмодальный характер, МПК₅₀ и МПК₉₀ составляют 2 мг/л и находятся в диапазоне чувствительности, но превышают на 1 порядок уровни «диких» штаммов. Но при этом частота резистентных штаммов в г. Хабаровске самая низкая (2,9%) в сравнении с другими округами России (6–11%).

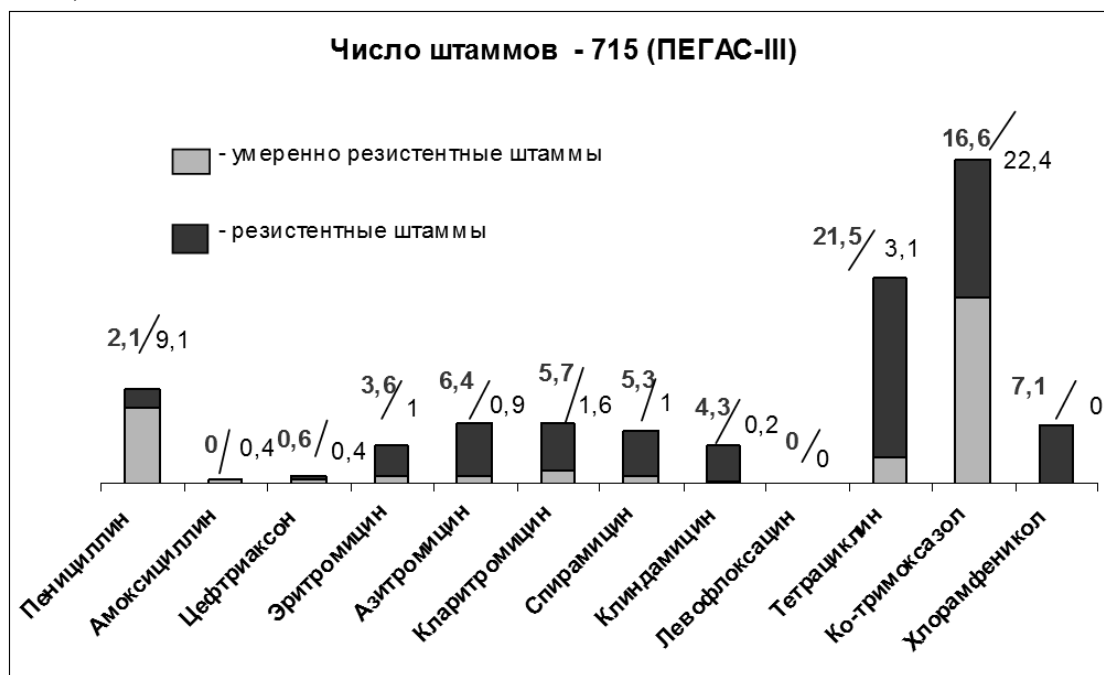
Ванкомицин – резистентных штаммов мы не выявили, что соответствует общероссийским данным, сохраняющимся с 1999 года. МПК₅₀ и Мода МПК составляет 0,25 мг/л, МПК₉₀ – 0,5 мг/л, оба показателя входят в зону чувствительности. Среди изолятов 17,6% штаммов, находится в зоне граничащей с умеренно-резистентной. Такая частота пограничных уровней МПК у выявленных изолятов настораживает, поскольку эти штаммы могут оказаться источником появления резистентности к самому «стойкому» препарату – ванкомицину.

Наибольшие показатели резистентности в отношении *S.pneumoniae* установлены у тетрациклина и ко-тримоксазола (триметоприм/ сульфаметоксазола). Уровни МПК тетрациклина имеют трехмодальное распределение. Наибольшую частоту занимают чувствительные (60,3%) и резистентные (36,8%) штаммы. МПК₅₀ (0,125) входит в зону чувствительности, МПК₉₀ (32) – в диапазон резистентных штаммов. Разброс показателей МПК составляет 0,125–64 мг/л. Распределение МПК ко-тримоксазола носит трехмодальный характер, диапазон МПК составляет 0,06–16 мг/л, в котором примерно с равной

частотой встречаются чувствительные, умеренно резистентные и резистентные штаммы. Частота резистентных штаммов пневмококка к ко-тримоксазолу незначительно превышает частоту резистентности к тетрациклину, однако суммарная его устойчивость почти в 2 раза выше и составляет 66,2% за счет доли умеренно резистентных штаммов (27,9%). МПК₅₀ (2 мг/л) входит в зону умеренной резистентности, МПК₉₀ (8 мг/л) – в зону резистентности. Таким образом, тетрациклин и ко-тримоксазол являются малоактивными в отношении *S.pneumoniae* препаратами, а уровни резистентности превышают показатели, зарегистрированные в других регионах России.

Сравнительная частота резистентности *S.pneumoniae* в среднем по России и г. Хабаровску по результатам многоцентрового исследования ПеГАС-III (рис. 2.15) показала, что суммарные уровни резистентности *S.pneumoniae* к пенициллину в г. Хабаровске превышают показатели по РФ в 2,2 раза, к амоксициллину в 4,8 раза (при сохранении в целом высоких показателей чувствительности к последним). Суммарная устойчивость к пенициллину в Хабаровске составляет 25,0% , в РФ – 11,2% ($p=0,0008$).

а)



б)

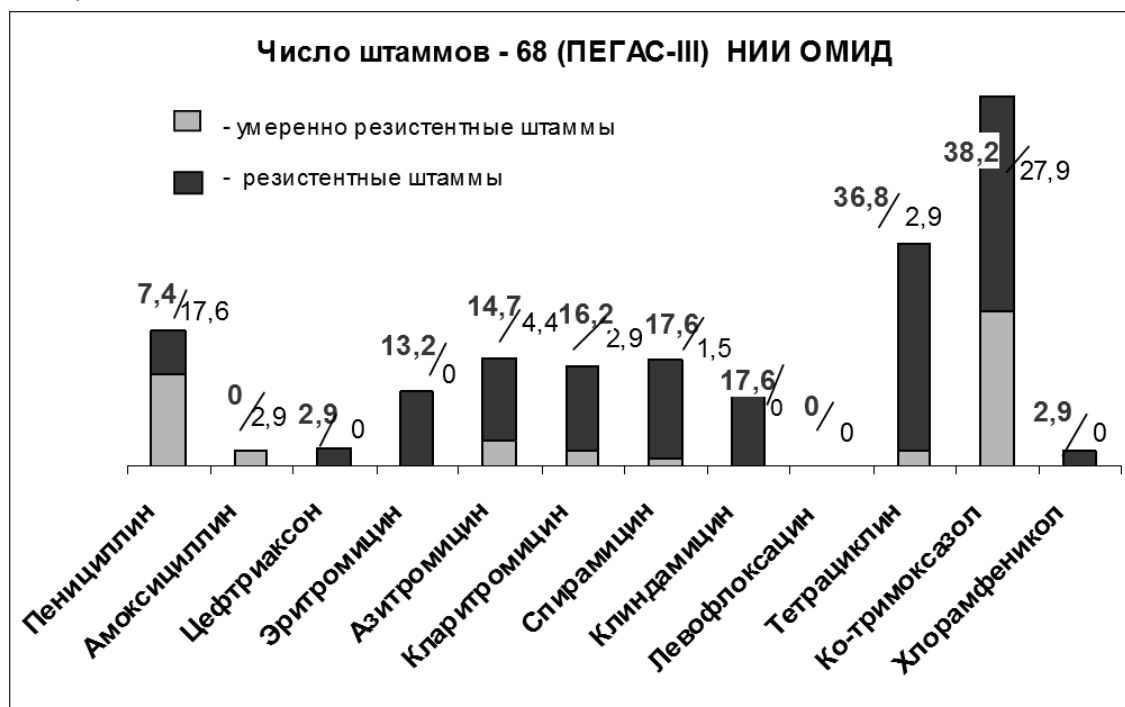


Рис. 2.15. Сравнительная частота резистентности клинических штаммов *S.pneumoniae* по результатам многоцентрового исследования ПеГАС-III (2006-2009) в среднем по РФ (а) и г. Хабаровску (б) (%).

Частота резистентности к макролидам также превышает показатели по РФ: в Хабаровске резистентность к эритромицину составила 13,2%, в РФ – 4,6% ($p=0,006$), у других представителей этой группы в Хабаровске тоже выявлены достоверно повышенные показатели резистентности. Другие группы препаратов – тетрациклин и ко-тримоксазол значительно превышают российские уровни резистентности и составляют у исследованных нами штаммов 39,7% и 66% соответственно ($p=0,007$ и $p<0,001$). Рост устойчивости пневмококка к бета-лактамам и макролидам отмечается как в целом в Российской Федерации, так и в регионах. Сравнительные данные по РФ и в г. Хабаровске, полученные нами в рамках многоцентрового исследования по программе ПеГАС I-III, представлены в таблице 2.3.

Если до 2006 года в г. Хабаровске мы не выделяли штаммы *S.pneumoniae*, резистентные к пенициллину, а регистрировали только умеренно резистентные, то за период 2006 – 2009 гг. отмечен резкий скачок – увеличение умеренно резистентных штаммов в 3,7 раза и появление резистентных штаммов с частотой превышающей российские показатели в 2,5 раза. С 2006 года зарегистрированы и штаммы, умеренно резистентные к защищенным бета-лактамам – амоксиклаву в

2,9% случаев. Та же закономерность выявлена и в отношении макролидов.

Полирезистентностью, то есть устойчивостью к 3 и более классам антибиотиков обладали 25 из 68 (36,8%) исследованных нами штаммов *S.pneumoniae*. Для сравнения – по данным Р.С. Козлова в среднем по России полирезистентностью в 1999-2003г обладали 11,8% штаммов, в 2004-2005 гг. – 9,6% и в 2006-2009гг. - 14,5% штаммов пневмококка (в 90% случаев изолированных из респираторных образцов). Различия в уровне полирезистентности по годам были статистически не значимыми.

Исследованные нами штаммы по уровню полирезистентности в период 2006-2009 гг. превышали общероссийские данные в 2,5 раза.

Важно отметить, что все зарегистрированные полирезистентные штаммы были чувствительны в 100% к левофлоксацину, эртапенему, линезолиду и ванкомицину.

Среди полирезистентных штаммов частота резистентности к отдельным классам была различной (табл. 2.4.).

Так, к пенициллину были суммарно устойчивы 56% штаммов (14 из 25), цефиксиму и цефтибутену – 100%, цефтриаксону – 8% (2 из 25). Макролиды проявляли перекрестную неактивность в отношении полирезистентных пневмококков с частотой от 36% (эритромицин) до 52% (кларитромицин) штаммов. Наибольшая частота суммарной устойчивости проявлялась к тетрациклину – 96% (92% резистентных и 4% умеренно резистентных штаммов) и ко-тримоксазолу – 96% (76% резистентных и 20% умеренно резистентных штаммов).

Высокая частота перекрестной резистентности ко всем группам макролидов объясняется фенотипом резистентности, обусловленным наличием генов *ermB* или (реже) *ermA* (*erythromycin ribosomal methylase*), кодирующих метилирование рибосомальной мишени действия антибиотиков.

Среди изученных штаммов наиболее часто, в 13,2% случаев, обнаруживали MLS_B фенотип резистентности пневмококка, обусловленный наличием генов *mef(A)* и *erm(A)*, характеризующийся устойчивостью ко всем группам макролидов. У единичных штаммов (1,5%) отмечался М-фенотип резистентности к макролидам (механизм активного выброса – эффлюкса), кодируемый геном *mef(A)*, для которого характерно, что при устойчивости к 14-ти и 15-членным макролидам сохраняется чувствительность к 16-членным макролидам и линкозамидам.

Таблица 2.3

Динамика резистентности пневмококков в Российской Федерации
и г. Хабаровске (1999-2009 гг.).

Анти- биотик	Российская Федерация						г. Хабаровск (ДФО)					
	1999 – 2003 (n=791)		2004 – 2005 (n=913)		2006 – 2009 (n=715)		1999 – 2003 (n=9)		2004 – 2005 (n=21)		2006 – 2009 (n=68)	
	УР, %	Р, %	УР, %	Р, %	УР, %	Р, %	УР, %	Р, %	УР, %	Р, %	УР, %	Р, %
<i>Бета-лактамы</i>												
Пени- циллин	7,8	1,9	6,9	1,2	9,1	2,1	11,1	0	4,7	0	17,6	7,4
Амокси- циллин	0	0,1	0	0,3	0,4	0	0	0	0	0	2,9	0
Амок- сиклав	0	0	0	0,3	0,4	0	0	0	0	0	2,9	0
Цефтри- аксон	1,4	0,4	0,9	1,1	0,4	0,6	0	0	0	0	0	2,9
Цефик- сим	-	-	-	-	2,2	4,6	-	-	-	-	2,9	11,8
Цефти- бутен	-	-	-	-	6,2	6,7	-	-	-	-	7,4	16,2
Эртапе- нем	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0	0
<i>Макролиды</i>												
Эритро- мицин	0,1	8,1	0,2	6,4	1,0	3,6	0	0	0	4,8	0	13,2
Азитро- мицин	0,5	7,6	0,2	6,2	0,9	6,4	0	0	0	4,8	4,4	14,7
Кларит- ромицин	0,5	7,5	0,3	6,1	1,6	5,7	0	0	0	4,8	2,9	16,2
Джоза- мицин	-	-	-	-	1,5	2,5	-	-	-	-	2,9	13,2
Миде- камицин	0,5	3,3	0,4	3,9	1,5	4,5	0	0	0	4,8	0	17,6
Спира- мицин	1,0	1,0	0,9	3,6	1,0	5,3	0	0	0	4,8	1,5	17,6
<i>Линкозамиды</i>												
Клинда- мицин	0,1	2,8	0	3,6	0,2	4,3	0	0	0	4,8	0	17,6
<i>Фторхинолоны</i>												
Левो- флокса- цин	0	0	0	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0
Мок- сифлок- сацин	0,3	0	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Другие группы препаратов</i>												
Тетра- циклин	2,4	24,9	4,8	24,8	3,1	21,5	0	44,4	9,5	28,6	2,9	36,8
Ко- тримок- сазол	26,3	5,4	29,1	11,8	22,4	14,6	55,6	0	28,6	33,3	27,9	38,2
Хло- рамфе- никол	0	7,7	0	5,9	0	7,1	0	0	0	4,8	0	2,9

Таблица 2.4

Устойчивость к разным классам антибиотиков у полирезистентных клинических штаммов *S.pneumoniae* n=25 (%)

Антибиотики	УР*	Р*	Суммарная Р
<i>β-лактамы</i>			
Пенициллин	36,0	20,0	56,0
Амоксициллин	8,0	0	8,0
Цефиксим	68,0	32,0	100,0
Цефтибутен	28,0	72,0	100,0
Цефтриаксон	0	8,0	8,0
<i>Макролиды</i>			
Эритромицин	0	36,0	36,0
Азитромицин	12,0	40,0	52,0
Кларитромицин	8,0	44,0	52,0
Клиндамицин	0	48,0	48,0
Джозамицин	8,0	48,0	52,0
Мидекамицин	0	48,0	48,0
Спирамицин	4,0	48,0	52,0
<i>Другие группы</i>			
Тетрациклин	4,0	92,0	96,0
Ко-тримоксазол	20,0	76,0	96,0

Примечание: УР* - умеренно резистентные, Р* - резистентные штаммы

Суммарная резистентность носоглоточных штаммов *S.pneumoniae* к пенициллину (14,2%), отличается от аналогичного суммарного показателя клинических штаммов (25%) меньшей частотой но различие статистически недостоверно ($p=0,24$). Резистентность носоглоточных штаммов к эритромицину (16,4%) незначительно выше, чем у клинических (13%). Уровень резистентности к тетрациклину сопоставим с показателем клинических штаммов и составляет $42,9 \pm 7,7$ %.

С целью установления частоты и вариантов циркуляции резистентных клинических штаммов других пневмотропных микроорганизмов были тестированы 82 штамма *H.influenzae*, 79 – *S.aureus*, 74 – *E.coli* и 21 штамм *K.pneumoniae*, изолированных из трахеального аспирата у детей с пневмонией в период с февраля 2007 по февраль 2009 года. Клинические штаммы нетипируемой *H.influenzae* – NTHi в нашем исследовании в 51% случаев были ассоциированы с внебольничной пневмонией, сопровождавшейся сопутствующей патологией в виде синуситов, гайморитов или отитов и в 21% случаев выделены в ассоциации с пневмококком. Результаты определения чувствительности

вышеперечисленных пневмотропных микроорганизмов представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5

Частота чувствительных (Ч), умеренно-резистентных (УР) и резистентных (Р) штаммов клинических изолятов при пневмонии у детей (2008-2011 гг.) %

Антибиотики	Клинические штаммы возбудителей											
	<i>H.influenzae</i> n=82			<i>S.aureus</i> n=79			<i>E.coli</i> n= 74			<i>K.pneumoniae</i> n=21		
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
Ампициллин	56,8	12,3	30,9	30,3	-	69,7	21,6	5,4	73,0	-	-	100
Оксациллин 1мкг	-	-	-	58,4	13,0	28,6	-	-	-	-	-	-
Эритромицин	-	-	-	83,1	2,8	14,1	-	-	-	-	-	-
Цефотаксим	90,6	4,7	4,7	-	-	-	53,3	1,7	45,0	71,4	4,8	23,6
Цефоперазон							72,0	-	28,0	-	-	-
Хлорамфеникол	72,1	19,7	8,2	-	-	-	61,7	-	38,3	100	-	-
Тетрациклин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Меропенем	98,0	-	2,0	-	-	-	100	-	-	100	-	-
Кларитромицин	76,7	8,2	15,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Линкомицин	-	-	-	87,8	-	12,2	-	-	-	-	-	-
Амикацин	-	-	-	-	-	-	88,9	11,1	0	72,8	-	27,2
Ванкомицин	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Ципрофлоксацин							90,8	1,5	7,7	95,2	-	4,8
Левовфлоксацин	98,0	-	2,0				85,7	-	14,3	95,2	-	4,8

Частота выявления резистентности *NTHi* к ампициллину составила 30,9% случаев. Полученный показатель значительно превышает данные по РФ, опубликованные по результатам многоцентрового исследования ПеГАС в 2005 году – 5,2%.

Резистентность к 14-членному макролиду кларитромицину выявлена у 15,1% штаммов, что несколько снижает ценность использования его как препарата выбора. Активны в отношении *NTHi* карбапенемы и респираторные фторхинолоны – частота определения чувствительных штаммов составляет 98% для обоих препаратов. Цефалоспорины 3 поколения активны против *H.influenzae* в 90–95% случаев. Хлорамфеникол проявляет невысокую активность в отношении *H.influenzae*: наличие резистентных штаммов установлено в 8,2% слу-

чаев, умеренно резистентных – в 19,7%, суммарная устойчивость составила 27,9%.

Основной механизм резистентности *H.influenzae* связан с продукцией фермента – β -лактамазы. В наших исследованиях продукция β -лактамаз выявлена у 37,5% исследованных штаммов. Кроме того, выявлены штаммы с изменениями ПСБ (β -лактамаза негативные ампициллин резистентные - БЛНАР) в 10,7% случаев.

Уровни устойчивости *H.influenzae* различаются у клинических и носоглоточных штаммов. Так, если частота устойчивых к ампициллину у клинических штаммов составляет 30,9% (суммарная – 43,2%), то у носоглоточных достигает 61,5%, что при уровне носительства у детей до 60-90% предполагает носоглоточный источник распространения резистентных штаммов.

У носителей превалируют механизмы резистентности *H.influenzae* не связанные с продукцией фермента инактивации бета-лактамного кольца: продукция бета-лактамаз выявлена у 15,4% носоглоточных штаммов, в то время как у клинических – чаще, чем в 2 раза – в 37,5% случаев.

Резистентность у носоглоточных изолятов, таким образом, чаще связана с модификацией пенициллин-связывающих белков или снижением проницаемости клеточной стенки *H.influenzae*. Однако по некоторым публикациям такие штаммы (БЛНАР) встречаются редко и не имеют клинического значения.

Установлена высокая частота устойчивости к антимикробным препаратам у штаммов *S.aureus*, изолированных из трахеального аспирата у детей с пневмонией. К ампициллину выявлена наибольшая частота резистентности – в 69,7% случаев. К эритромицину и линкомицину резистентность определена соответственно, в 16,9 и 12,2% случаев. К ванкомицину резистентных штаммов не выявлено. Среди всех изученных штаммов *S.aureus* в 41,6% случаев выявлены метициллин резистентные стафилококки (MRSA). В 45,8% случаев у клинических штаммов *S.aureus* установлена продукция бета-лактамаз. В 16% случаев установлена полирезистентность и наличие сочетанных механизмов резистентности: наличие ПСБ, детерминированных геном *tesA* или их модификацией и продукцией бета-лактамаз. В 34,7% случаев выявлены β -лактамаза-негативные ампициллино-резистентные (БЛНАР) штаммы *S.aureus*.

Резистентность клинических штаммов *E.coli*, выделенных из трахеального аспирата, наиболее высока к ампициллину – в 73,0% случаев. Штаммы БЛНАР составили 18,5% от изолятов, устойчивых к ампициллину. К цефотаксиму, цефоперазону и хлорамфениколу уста-

новлены также высокие уровни устойчивых штаммов – в 32%, 28% и 38,3% случаев соответственно. В 11,1% случаев выявлена умеренная резистентность к амикацину. К меропенему и левофлоксацину все штаммы были чувствительны.

Клинические штаммы *K.pneumoniae* обладали еще более выраженной устойчивостью: в 100% случаев они были резистентны к ампициллину.

У *E.coli* и *K.pneumoniae* с высокой частотой выявляли штаммы, продуцирующие бета-лактамазу: соответственно – в 68,7% и 70% случаев, а в 16,1% и 27% случаев выявляли полирезистентные штаммы. Можно предполагать их чувствительность к амоксициллину-клавуланату, препарату, защищенному от действия β -лактамаз.

В 23,6%, 27,2% и 4,8% случаев изоляты *K.pneumoniae* были резистентны к цефотаксиму, амикацину и левофлоксацину соответственно. К меропенему и хлорамфениколу были чувствительны все изученные штаммы.

Устойчивость клинических штаммов *P.aeruginosa* превысила пороговый уровень резистентности к цефалоспорином 3 поколения и составила 25% от всех исследованных изолятов. Однако этот показатель значительно ниже данных, полученных в многоцентровом российском исследовании «РЕЗОРТ» в 2002-2004 гг., показавших устойчивость *P.aeruginosa* к цефалоспорином III поколения в 48-73% случаев. Аминогликозиды II и III поколения и карбапенемы были активны в отношении 100% штаммов, к гентамицину были устойчивы 11,1% штаммов *P.aeruginosa*.

Следовательно, среди клинических штаммов условно-патогенных пневмотропных возбудителей наибольшие уровни резистентности выявлены у *S.aureus*, *E.coli* и *K.pneumoniae*. В общей популяции изолированных штаммов *S.aureus* продукция β -лактамаз установлена в 45,8% случаев.

β -лактамаза-продуцирующие штаммы *E.coli* и *K.pneumoniae* составили соответственно 68,7% и 70,0% изолятов, а группа БЛНАР – 18,5% и 23,8% от всех штаммов, резистентных к ампициллину.

У *E.coli* выявлены также мультирезистентные штаммы и высокий уровень резистентности к цефалоспорином 3 поколения – цефотаксиму, цефоперазону и к хлорамфениколу в 45,0%, 28,0% и 38,3% случаев соответственно. Высокую активность против кишечной палочки сохраняют карбапенемы и фторхинолоны, в том числе респираторные.

Полученные региональные данные о частоте циркуляции резистентных возбудителей позволили нам разработать собственные алго-

ритмы лечения пневмоний с целью адекватного назначения и коррекции эмпирической терапии пневмонии у детей, как в амбулаторной практике, так и в стационаре.

2.6. Сравнительная характеристика современного течения пневмококковой и грамотрицательной пневмонии у детей

Проведена сравнительная характеристика внебольничной пневмонии у детей, ассоциированной с выделением из трахеального аспирата *S.pneumoniae* или грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Как показано выше, у большинства детей, госпитализированных в нашу клинику с рентгенологически подтвержденным диагнозом пневмонии, выявляли пневмококковую инфекцию, реже определяли грамотрицательную этиологию пневмонии.

Анализ клинического течения внебольничных пневмоний у детей, сопровождающихся выделением *S.pneumoniae* в диагностическом титре из трахеального аспирата показал, что в 58% случаев заболевания возникают у детей в возрасте 1-3 лет, характеризуются наличием сочетанных факторов риска формирования бронхолегочной патологии в 45,5 % случаев. В дебюте заболевания в течение 6-7 дней в 100% регистрируется перенесенная вирусная респираторная инфекция, с умеренной лихорадкой и катаральным синдромом. Клиническое течение отличается от типичных симптомов пневмококковой пневмонии отсутствием тяжелых форм заболевания, наличием внелегочных осложнений в виде бронхообструктивного синдрома (16,5%), отсутствием выраженной воспалительной реакции в гемограмме (70%) и недостаточной клинической эффективностью стартовой антимикробной терапии (15,6%), потребовавшей назначения второго курса препаратов из группы преимущественно защищенных бета-лактамов. Легочные осложнения в виде синпневмонического плеврита встречались в 17,7% случаев, деструкция легочной ткани не выявлялась.

Внебольничные пневмонии у детей, сопровождающиеся выделением *Enterobacteriaceae* из трахеального аспирата в диагностическом титре регистрировали чаще у детей первого года жизни (51,9%), в возрастной группе 1-3 года – реже (29,6%). Среди грамотрицательных возбудителей преобладают *E.coli*, преимущественно в ассоциациях (29,6%) и *K.pneumoniae*, преимущественно в монокультуре (22,8%). Клиническое течение в дебюте пневмонии характеризовалось торпидным течением, медленным нарастанием симптомов интоксикации, сопровождалось отсутствием лихорадки или субфебрильной температурой тела у большинства больных в начале заболевания и редко – гипертермией в отличие от пневмококковой пневмонии.

Внебольничная пневмония у детей, перенесших грипп *A/H1N1/swl*, развивалась на неблагоприятном преморбидном фоне, протекала с умеренно выраженной интоксикацией, в среднетяжелой форме, имела типичные признаки бактериальной, клинически сходной с пневмококковой пневмонией и благоприятный исход в среднем на 14-й день лечения в стационаре.

У детей после перенесенного гриппа *A/H1N1/swl* тяжелые случаи пневмонии с легочно-плевральными осложнениями возникали редко, имели стафилококковую этиологию. Клиническая картина пневмонии разворачивалась на 3-4 сутки, на фоне типичных признаков гриппа, характеризовалась тяжелым течением с выраженной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, внутрилегочными осложнениями в виде деструкции, пиоторакса, экссудативного плеврита. Благополучный исход отмечен у 100% пациентов, в половине случаев наблюдались остаточные явления в легких в виде сухих полостей и плевральных наложений, требующие проведения активной реабилитации детей в амбулаторных условиях. В дебюте пневмонии у больных, перенесших грипп *B*, выявляли типичные признаки гриппозной инфекции.

Течение пневмоний у детей с выявленной РС-вирусной инфекцией было более легким, чем в группах с постгриппозной пневмонией: без легочных осложнений, но с наличием бронхиальной обструкции в 21% случаев. В 84% случаев болели дети первых 2 лет жизни.

Пневмонии, ассоциированные с микоплазменной инфекцией, характеризовались достоверно более длительным догоспитальным периодом ($10,3 \pm 1,2$ дней), постепенным нарастанием интоксикации, навязчивым малопродуктивным кашлем, в 28% случаев отмечено сочетание микоплазменной и вирусной инфекций.

Оценка регионального состояния микробиоценоза дыхательных путей, выявленные особенности циркулирующих фенотипов пневмопатогенов и клинического течения пневмонии в детской популяции, требует разработки схемы этиологической диагностики и оценки выделения возбудителей из отделяемого бронхов, разработки алгоритма антимикробной терапии внебольничной пневмонии.

2.7. Прогнозирование возбудителя пневмонии на основании интегральной оценки системы «микро-макроорганизм»

На основании оценки состояния микробиоценоза дыхательных путей, особенностей циркулирующих фенотипов пневмопатогенов в детской популяции, оценки этиологического значения выделенных из трахеального аспирата возбудителей, установленных параметров течения внебольничной пневмонии нами разработана оригинальная

схема прогноза вероятного возбудителя (этиологической диагностики) внебольничной пневмонии у детей Хабаровского края. Схему прогноза этиологической диагностики внебольничной пневмонии предлагается использовать при установлении клинического диагноза внебольничной пневмонии у детей до получения результатов бактериологического и вирусологического исследований. Схема включает оценку эпидемической ситуации (зимне-весенний период, совпадающий с повышением вирусной респираторной заболеваемости населения), учет возраста ребенка и уровень контагиозности (оценка среды обитания – семейные контакты и/или организованный коллектив). Оценивают наличие иммунокомпрометированности и факторов риска в анамнезе, характер первичного симптомокомплекса в дебюте и в первые дни заболевания, сведения о состоянии микробиоценоза носоглотки ребенка до заболевания (наличие индигенной флоры и носительство условно патогенных МО), характер гемограммы, оценку проводимой антимикробной терапии на догоспитальном этапе. Такой минимальный набор факторов позволяет предполагать наличие определенного вида или семейства возбудителя (этиологического варианта) пневмонии. На схеме (рис. 2.16, 2.17) спектр этиологически значимых микроорганизмов представлен в виде перевернутой пирамиды, уменьшающейся к верхушке по мере частоты встречающихся возбудителей и/или их ассоциаций.

Врач связывает основные симптомы и параклинические данные заболевания с представленными на схеме видами возбудителей, следуя направлениям линий от симптома к виду возбудителя: как правило, предполагается пневмококковая этиология, возможно в ассоциации с гемофильной или микоплазменной инфекцией у детей раннего возраста с наличием факторов риска и своеобразной клинической симптоматикой. Учитывается и ответ на проводимую терапию в стационаре. У детей первого года жизни с наличием выявленного комплекса факторов риска и клинических симптомов предполагается грамотрицательная пневмония эшерехиозной или клебсиеллезной этиологии. Низкий фагоцитарный резерв нейтрофилов и повышенный уровень лизоцима в слюне, показатели иммунитета, характеризующиеся функциональными нарушениями иммунокомпетентных клеток и напряжением гуморального звена, подтверждают бактериальную природу пневмонии, но не отражают ее этиологический вариант.

Оценка результатов бактериологического исследования должна проводиться с учетом вида и количества выделенного микроорганизма, спектра циркулирующих в регионе пневмопатогенов, знания свойств основных бактерий, колонизирующих носоглотку (стафилококки, грамотрицательные бактерии, псевдомонады, грибы) в регионе,

контаминирующих биоматериал при его заборе, оценки резистентности к антибиотикам.

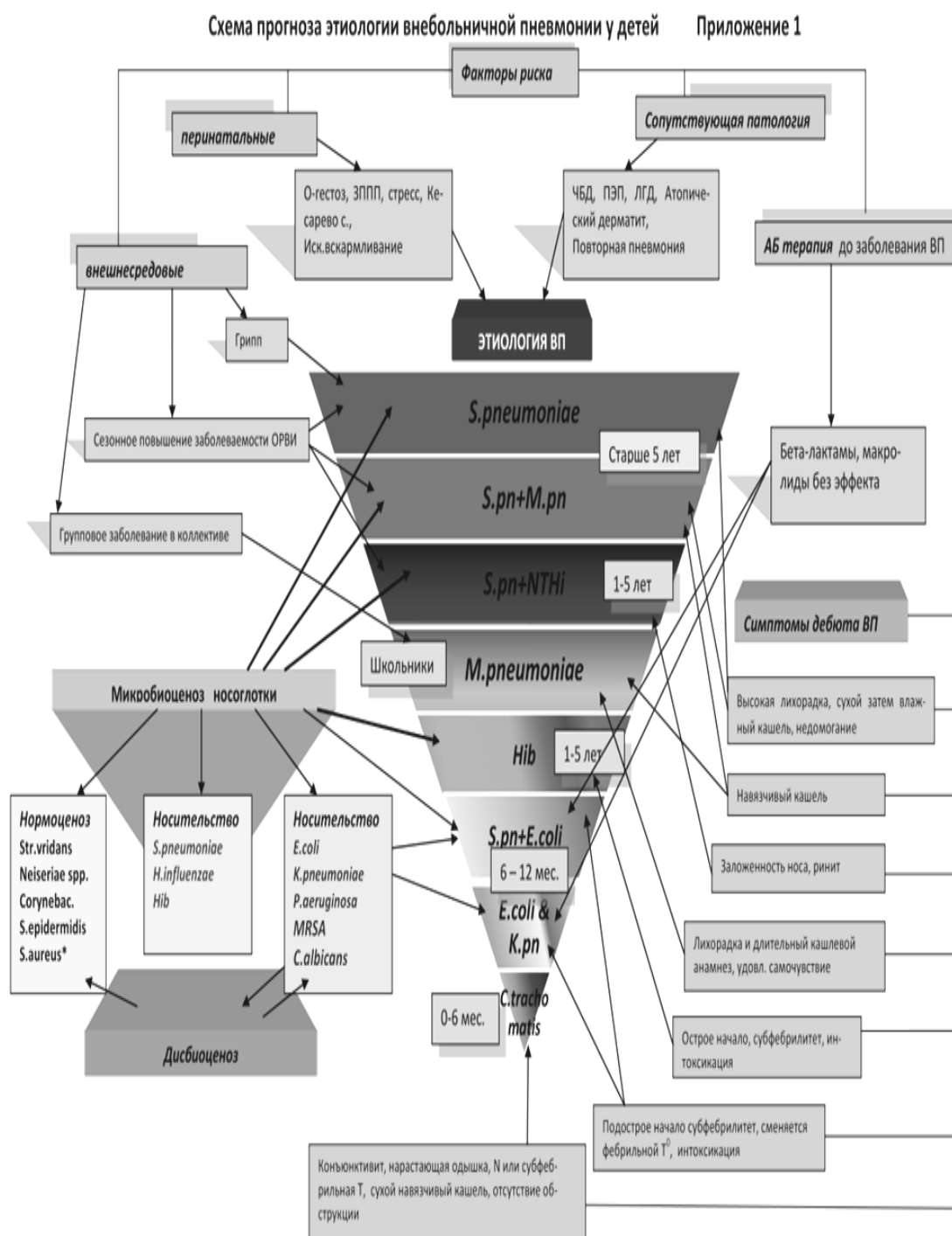


Рис. 2.16. Схема прогноза возбудителя внебольничной пневмонии у детей (часть 1)

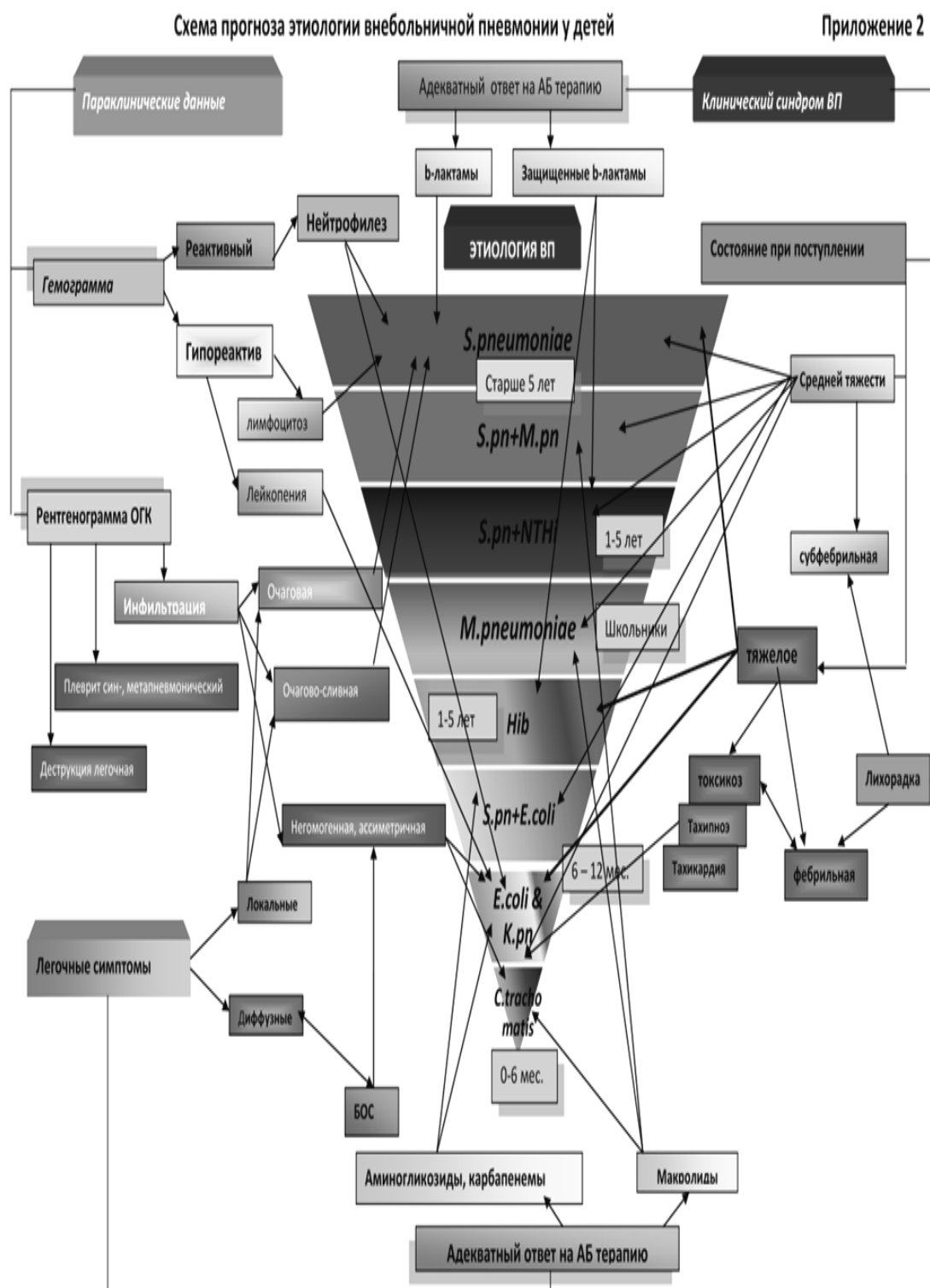


Рис. 2.17. Схема прогноза возбудителя внебольничной пневмонии у детей (часть 2).

ГЛАВА 3

Генетические и иммунные факторы формирования клинического течения внебольничной пневмонии у детей

3.1. Клинико-лабораторная характеристика детей с внебольничной пневмонией гипореактивного течения

Под нашим наблюдением находилось 75 детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, которые находились на стационарном лечении с диагнозом ВП. Средний возраст составил 6 лет.

Среди обследованных детей наибольший удельный вес составляют дети в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (39 детей) – 50,7%, с пиком заболеваемости с 2 до 4 лет (23 ребенка), что не противоречит литературным данным. Дети от 5 лет до 17 составили 49,3% (36 детей). Чаще болеют мальчики – 58,7%, с преобладанием в возрастной группе от 6 мес до 5 лет (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Характеристика обследованных детей по полу и возрасту

Нозологические формы	Возраст						Пол	
	6 мес- 5 лет		5-10 лет		11-17 лет		всего	
	абс.	%	абс. ч	%	абс.	%	абс.	%
ВП (n=75)	38	50,7	21	28	16	21,3	75	100
мальчики	26	34,7	11	14,7	7	9,3	44	58,7
девочки	12	16	10	13,3	9	12	31	41,3

Срок госпитализации детей от начала заболевания в среднем составил $8,53 \pm 0,7$ дней, при этом почти половина из них поступили в сроки от 4 до 6 дней (54,2%). В одном случае госпитализация осуществлена на первый день болезни. Обращает на себя внимание, что в 16 (21,3%) случаях обращение состоялось более, чем через 2 недели после появления первых жалоб, в 4 (5,3%) случаях – более, чем через месяц. Основными жалобами при госпитализации больных в стационар были кашель (98,7%), в 40% случаев продуктивный, в 58,7% – сухой. Достоверно чаще сухой кашель встречался в группе детей 5-17 лет, реже у детей младше 5-летнего возраста (табл. 3.2), тогда как продуктивный кашель наоборот, достоверно чаще встречался в младшей возрастной группе ($p < 0,05$), в основном это были дети в возрасте от 2 до 4 лет.

Таблица 3.2

Характеристика предъявляемых жалоб у детей с ВП

Жалобы	Внебольничная пневмония (n=75)						Р
	6 мес - 5 лет (n=38)		5-17 лет (n=37)		Всего		
	Абс. ч	Р±mp%	Абс. ч	Р±mp%	Абс. ч	%	
Одышка	3	7,9±4,4	4	10,8±5,1	7	9,3	p>0,05
Кашель							
Сухой	1	2,6±2,5	16	43,2±8,1	17	22,7	p<0,05
Продуктивный	37	97,4±2,6	20	34,1±8,1	57	76	p<0,05
Эффективный	24	63,2±7,8	13	35,1±7,8	37	49,3	p<0,05
Неэффективный	9	23,7±6,9	7	18,9±6,4	16	21,3	p>0,05
Температура тела							
Норма	8	21,1±6,6	17	45,9±8,1	25	33,3	p<0,05
Субфебрильная	6	15,8±5,9	6	16,2±6,1	12	16	p>0,05
Фебрильная	24	63,2±7,8	14	37,8±7,9	38	50,7	p<0,05
Симптомы интоксикации (слабость, вялость, снижение аппетита)							
Слабовыраженные	16	42,1±8,0	9	24,3±7,0	25	33,3	p>0,05
Выраженные	8	21,1±6,6	12	32,4±7,7	20	26,7	p>0,05
Насморк (характер отделяемого)							
Слизистое	11	28,9±7,4	6	16,2±6,1	17	22,7	p>0,05
Слизисто-гнойное	1	2,6±2,6	-	-	1	1,3	p>0,05
Прочие жалобы							
Свистящее дыхание	1	2,6±2,6	4	10,8±5,1	5	6,7	p>0,05

В этой же группе детей кашель достоверно чаще был эффективным. Повышение температуры тела в начале заболевания до фебрильных цифр регистрировалось в 50,7% и субфебрильных в 16% наблюдений. Достоверно чаще у детей младшего возраста преобладает фебрильная лихорадка. Обращает на себя внимание факт, что у трети пациентов температура тела была нормальной, преимущественно это дети младше 5 лет (45,9%). Жалобы на снижение аппетита, слабость, утомляемость предъявляли в 60% случаев, в 33% случаев указанные жалобы были слабо выраженными. Помимо основных жалоб, характерных для ВП, у 12 пациентов заболевание сопровождалось текущим ОРВИ: заложенностью носа со слизистым и слизисто-гнойным отделяемым. Почти в 30% случаев при госпитализации предъявлялись жалобы только на длительный кашель (2/3 из них на сухой, 1/3 на влажный) и насморк (5% всех обследованных детей). В данной категории пациентов не выявлено возрастных различий.

Состояние детей при поступлении было расценено как среднетяжелое в 78,7%, в 20% – как удовлетворительное, в одном случае –

как тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена в 5 случаях бронхообструкцией, в 32 случаях – симптомами интоксикации, и в 22 случаях – лихорадкой и симптомами интоксикации.

У 17 детей отмечался катаральный синдром в виде гиперемии задней стенки ротоглотки (12 человек), насморка (9 человек).

При аускультации пациентов в 96% случаев регистрировалось жесткое дыхание, у 57% человек выслушивались влажные диффузные хрипы, у 13,3% пациентов – сухие. Свистящее дыхание регистрировалось в 5,2% случаев. У 25% детей регистрировались так называемые «немые» пневмонии, при которых, при аускультации легких, кроме жесткого дыхания не отмечалось никаких локальных физикальных изменений. Таким образом, внебольничной пневмонией болеют чаще дети в возрасте до 5 лет, преимущественно мальчики. Обобщая вышеизложенное, в 30% случаев выявлено отсутствие классических клинических проявлений пневмонии. У трети пациентов основными жалобами при госпитализации были длительный кашель, симптомы интоксикации диагностировались в 60%.

При анализе гематологических показателей у большинства детей с ВП отклонений от нормы не было выявлено (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Показатели гемограммы пациентов с ВП по возрасту, (М±m)

Показатель	Возраст					
	6 мес- 5 лет (n=38)	норма	5-10 лет (n=18)	норма	11-18 лет (n=19)	норма
Нб, г/л	122,75±1,58	110-140	131±1,96	115-145	134,56±1,04	120-160
Ег, 10×12/л	4,6±0,07	3,5-4,5	4,91±0,11	3,5-4,7	4,87±1,04	3,5-5,6
Цв. показатель	0,79±0,01	0,8-1,0	0,82±0,01	0,8-1,1	0,83±0,07	0,85-1,1
L, 10×9/л	9,1±0,5	5-12	8,04±0,79	4,5-10	7,69±0,85	4,3-9,5
п/я,%	2,5±0,28	0,5-5	3,4±1,28	0,5-5	1,81±1,3	0,5-5
с/я,%	41,25±2,2	25-60	48,5±4,55*	40-50	58,3±1,27	58-70
Эозинофилы,%	3,5±0,6	0,5-5	2,89±1,01	0,5-5	3±2,24	0,5-5
Базофилы,%	0,27±0,1	0-1	0,37±0,13	0-1	0,38±0,8	0-1
Лимфоциты,%	44,2±0,1	26-72	34,6±4,1*	34-48	29,4±1,6**	28-42
Моноциты,%	7,7±0,5	2-10	4,6±0,57*	2-10	6,56±1,35	3-12
Плазм/ кл, %	0,5±0,1	0-0,5	0,79±0,4	0-0,5	0,5±1,79	0-0,5
СОЭ, мм/ч	13,05±1,47	4-12	21,5±3,2*	4-12	15,25±2,86	3-15

Примечания. * – $p < 0,05$ – достоверность различий между 6 мес-5 лет и 5-10 лет.

** – $p < 0,05$ - достоверность различий между 5-10 лет и 11-18 лет.

*** – $p < 0,05$ - достоверность различий между 6 мес-5 лет и 11-18 лет

Из всех обследованных детей (табл. 5) лишь в 31% регистрировался лейкоцитоз, в 5% - лейкопения, в остальных случаях показатели лейкоцитов не выходили за нормативные значения (64%). Выраженные маркеры бактериального воспаления в виде лейкоцитоза, ускорения СОЭ и сдвига лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерный сдвиг) были у одного ребенка. У 4 детей регистрировались лишь палочкоядерный сдвиг формулы влево, у 2 незначительное ускорение СОЭ. Из всех обследованных детей с ВП у 27% детей диагностировалось ускорение СОЭ без изменений других показателей гемограммы.

При оценке показателей в возрастных группах достоверные различия были выявлены между детьми младше 5 лет и старше 5 лет в виде снижения лимфоцитов ($44,2 \pm 0,1$ и $34,63 \pm 4,08$ ($p < 0,05$)) и моноцитов ($7,7 \pm 0,5$ и $4,58 \pm 0,57$ ($p < 0,01$)). Достоверно чаще у детей старше 5 лет регистрировалось ускорение СОЭ в отличие от детей младшей возрастной группы ($p < 0,05$) (табл. 3.9).

Таким образом, в гемограмме у детей с ВП регистрировались воспалительные изменения в виде лейкоцитоза лишь в 31% случаев, в 26% - изолированное ускорение СОЭ. Учитывая, что при оценке клинической картины ВП у трети детей отсутствовали клинические проявления заболевания, в 30% случаев беспокоили длительный кашель, либо длительный субфебрилитет при отсутствии локальных физических изменений в легких, решено разделить всех обследованных детей на 3 группы в зависимости от наличия воспалительных бактериальных изменений в гемограмме и наличия клинической картины пневмонии (табл.3.4).

Таблица 3.4

Характеристика групп детей с внебольничной пневмонией

	Реактивное течение ВП	Условно гипореактивное	Условно ареактивное
Признак	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Клинические маркеры пневмонии	выраженные	слабовыраженные	нет
Воспалительные изменения в гемограмме: - Лейкоцитоз - Ускорение СОЭ более 20 мм\час	Выраженные	Нет / незначительное увеличение показателей	нет
Лихорадка	фебрилитет	Норма, либо субфебрилитет	Норма, либо субфебрилитет
Симптомы интоксикации	выраженные	Нет / незначительно выраженные	нет

Таким образом, в группу 1 включено 28 человек, из них 16 мальчиков (57,1%), 12 девочек (42,9%). Средний возраст составил 5,3 лет. Длительность догоспитального периода составила $6,4 \pm 0,7$ дней. Среди основных жалоб – кашель (100%), субфебрилитет (14,3%), фебрилитет (53,6%), наличие симптомов интоксикации умеренно выраженные (35,7%), выраженные (64,3%).

Во вторую группу включено 29 детей, из них 20 мальчиков (69%), 9 девочек (31%). Средний возраст составил 5,6 лет. Длительность догоспитального периода составила $7,2 \pm 0,7$ дней. Среди основных жалоб кашель (100%), субфебрилитет (10,3%), фебрилитет (41,4%), наличие симптомов интоксикации умеренно выраженные (44,8%), выраженные (6,9%).

В группу 3 было включено 18 детей, из них 8 мальчиков (44,4%) и 10 девочек (55,6%), средний возраст детей составил 7,8 лет. Длительность догоспитального периода составила $12,9 \pm 2,2$ дней, при этом у 4 детей длительность периода составила более 1 месяца. Основными жалобами при поступлении были длительный кашель (89%), субфебрилитет (5,5%) и кашель с субфебрилитетом (5,5%).

Во всех группах исследования чаще всего диагностировалась правосторонняя нижнедолевая пневмония, однако в группе 3 чаще встречалась верхнедолевая правосторонняя пневмония (11,1% против 6,9% и 3,6% второй и третьей групп соответственно). В группах 1 и 2 достоверно чаще регистрировалась среднедолевая пневмония в отличие от первой группы (14,3% и 13,8% против 5,6% соответственно). Значительно реже в группе 1 диагностировалась левосторонняя внебольничная пневмония (14,3% случаев, против 27,5% группы 2 и 27,8% группы 3). Анализ морфологической формы внебольничной пневмонии показал, что в группе 3 в 94,4% она имела очаговый характер и в 1 случае – очагово-сливной. В группе 2 в 82,8% отмечен очаговый характер, в 10,3% – очагово-сливной и в 6,9% диагностировалась сегментарная ВП. В группе 1 очаговый характер внебольничной пневмонии диагностирован у 89,3% детей, в 2-х случаях заболевание протекало с плевритом, в 7,1% – диагностирована очагово-сливная и 1 – лобарная ВП.

Все дети были обследованы на наличие атипичной флоры *Chlamidophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. *Chlamidophila Pneumonia* была диагностирована у 3,8% детей, *Mycoplasma pneumonia* – у 11,5% детей.

Исследовали мазки из носоглотки и парные сыворотки крови, взятые при поступлении и через 10 дней на вирусы. Выявлено, наличие вируса гриппа А/Н3N2/ у 8,1% детей, вируса гриппа В – у 2,7%,

вирусов парагриппа – 2,7%, аденовирусов – у 2,7%, метапневмовирусов – у 16,2%, риновирусов – у 16,2% детей. Возрастных различий не было выявлено. В группах исследования различий также не было выявлено. Таким образом, различий в группах в зависимости от этиологии не выявлено.

Показатель общего белка и альбумина у обследованных детей не выходили за пределы референтных значений во всех группах исследуемых детей. Достоверных различий исследуемых параметров в группах также не было выявлено (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Биохимические показатели крови пациентов с внебольничной пневмонией

Группа наблюдения	норма	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Все ВП
Общий белок, г/л	65-85	75,9±1,5	73,1±1,8	76,4±1,3	75,0±0,9
Альбумин, г/л	35-52	41,1±0,9	42,1±1,05	41,2±1,4	40,7±0,9

Прокальцитонин и СРБ являются сывороточными маркерами воспаления и широко используются в дифференциальной диагностике инфекционного и неинфекционного воспаления, для оценки степени тяжести течения заболевания, показателями назначения антибактериальной терапии.

При исследовании средних значений уровня прокальцитонина выявлено, что в группе 1 в 36% случаев регистрировалось превышение данного значения в 3-4 раза (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Показатели сывороточных маркеров воспаления у детей с ВП

Показатель	норма	Группа 1 (28)	Группа 2 (29)	Группа 3 (17)
СРБ (мг/л)	1-6	16,3±1,3	13,8±1,5	11,0±1,7*
Прокальцитонин (нг/мл)	Менее 0,01	0,02±0,006	0,01±0,005	0,008±0,003

Примечания. * – $p < 0,05$ – достоверность различий между группами 1 и 3.

У двух детей прокальцитонин составил 5 и 13 нг/мл, что свидетельствовало о выраженной bacteriemia и прогнозировало тяжелое течение заболевания, которое реализовалось у одного из них метапневмоническим плевритом. Во втором случае заболевание протекало с длительным фебрилитетом, на фоне проводимой антибактериальной терапии.

Во 2 группе детей, заболевание которых протекало без воспалительных изменений в гемограмме, диагностировалось увеличение уровня прокальцитонина в 27% случаев, но менее выраженное в отличие от группы 1. В остальных случаях значение прокальцитонина не превышало нормативных значений. В группе детей, у которых внебольничная пневмония протекала без воспалительных изменений в гемограмме и при отсутствии классической клинической картины заболевания уровень прокальцитонина в сыворотке крови регистрировался в пределах нормы.

С-реактивный белок относится к белкам острой фазы воспаления и является критерием активности бактериальной инфекции. В исследовании уровень СРБ во всех группах был повышен (табл. 3.7). Наиболее выраженное повышение данного маркера диагностировалось в группе детей, заболевание которых протекало с выраженной клинической картиной и сопровождалось воспалительными изменениями в гемограмме. Так, в данной группе пациентов в 87,5% случаев показатель СРБ превышал контрольные значения в 2,7 раза. В группе 2 и 3 показатели СРБ были повышены в 81,8% и 61,5% случаев и превышали контрольные значения в 2,3 и 1,8 раз соответственно. Получено достоверное различие СРБ в группах 1 и 3 ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты наших исследований показали, что, чем выраженнее клиническая картина и изменения воспалительного характера в гемограмме, тем выше показатели воспалительных маркеров прокальцитонина и СРБ.

Как было указано выше, данные литературы и наши наблюдения показывают изменение классической клиники внебольничной пневмонии. Течение острых пневмоний у детей отличается от типичных «классических» проявлений заболевания диспропорцией между объемом и характером поражения легочной ткани и показателями неспецифической реактивности организма в ответ на воспалительный бактериальный процесс в легких, увеличивается число рецидивирующих форм заболеваний органов дыхания. У многих больных внебольничной пневмонией имеют место клинические проявления вторичного иммунодефицита, а именно: вялотекущий воспалительный процесс, подверженность ОРВИ, незначительный и кратковременный эффект от антибактериальной терапии. Это указывает на необходимость дальнейшего более углубленного исследования состояния организма, поиска патогенетических механизмов развития данного заболевания в современных условиях и способов их коррекции.

Е.П. Калининой (2009) были выделены у больных внебольничной пневмонией варианты резистентности: гипореактивный сбалансиро-

рованный, гипореактивный несбалансированный и ареактивный, субкомпенсированный и декомпенсированный, каждый из которых характеризовался различными показателями уровня активности иммунитета и резервных метаболических возможностей нейтрофильных гранулоцитов. В зависимости от типа резистентности применялись различные иммуномодулирующие средства.

За последние годы значительно возросло число детей с заболеваниями, сопровождающимися высокой вероятностью тканевой гипоксии. Такие дети чаще болеют острой бронхолегочной патологией, которая имеет осложненное течение и торпидна к стандартной этиопатогенетической терапии. Это связано с тем, что ткани легких обладают высокой метаболической активностью и, соответственно, значительными энергетическими потребностями, что предполагает особую чувствительность к нарушениям энергетических процессов.

В патогенезе внутрибольничной пневмонии у детей важную роль играет нарушение клеточной энергетики, в пользу чего свидетельствуют ряд биохимических и морфофункциональных характеристик цитозенергетического статуса, однако методов коррекции не разработано. Вышесказанное указывает на необходимость создания алгоритмов диагностики митохондриальной дисфункции и рационального применения энерготропной терапии при внебольничной пневмонии у детей. Представленные сведения указывают на необходимость дальнейших исследований в данном направлении и поиск способов коррекции энергетического обмена у детей при ВП является актуальным, чему были посвящены наши дальнейшие исследования.

3.2. Анализ роли полиморфизма генов IL-6, 10, 12, SOD и TNF- α в развитии внебольничной пневмонии у детей

Роль наследственных факторов в предрасположенности к развитию заболеваний бронхолегочной системы бесспорна, однако реализация этой предрасположенности в фенотип болезни является следствием развертывания генетической программы при определенных внешне-средовых условиях. Изучение частот генотипов и аллелей искомым маркерам во всех группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (табл.3.6).

Анализ таблиц сопряженности показал отсутствие связи полиморфизма С-174G гена IL-6, С-1082G, С-592А гена IL-10с развитием ВП. Выявлено отсутствие полиморфизма Т-58С, С-60Т гена SOD у всех пациентов с ВП.

Таблица 3.6

Частота генотипов и аллелей генов IL-6,10,12, SOD и TNF- α в группах детей с
ВП и контрольной группы

Полиморфизм гена		Пациенты с внебольничной (75)	Контроль (n=18)	df	χ^2	p	V- критерий Крамера
IL 10 C 1082 G	C/C	10 (24,4%)	5 (27,8%)	2	0,08	0,96	0,04
	C/G	24 (58,5%)	10 (55,6%)				
	G/G	7 (17,1%)	3 (16,7%)				
	C	0,537	0,556	1	0,04	0,85	0,04
	G	0,463	0,444				
IL 10 C 592 A	C/C	20 (51,3%)	8 (61,5%)	2	1,87	0,39	0,03
	C/A	14 (35,9%)	5 (38,5%)				
	A/A	5 (12,8%)	-				
	C	0,692	0,808	1	1,29	0,26	-
	A	0,308	0,192				
IL 10 C 819 T	C/C	12 (38,7%)	12 (66,7%)	1	4,39	0,04	0,2
	C/T	16 (51,6%)	6 (33,3%)				
	T/T	3 (9,7%)	-				
	C	0,645	0,833	1	3,95	0,05	-
	T	0,355	0,167				
IL 12 A 1188 C	A/A	7 (17,1%)	10 (55,6%)	2	10,8 5	0,00 4	0,3
	A/C	11 (26,8%)	5 (27,8%)				
	C/C	23 (56,1%)	3 (16,7%)				
	A	0,305	0,694	1	15,5 5	8,0E -5	0,5
	C	0,695	0,306				
SOD Ala 16 Val	A/A	12(29,3%)	9 (50%)	2	6,78	0,03	0,3
	A/V	24 (58,5%)	4 (22,2%)				
	V/V	5 (12,2%)	5 (27,8%)				
	A	0,585	0,611	1	0,07	0,79	0,07
	V	0,415	0,389				
SOD T58C	T/T	(100%)	-				
	T/C	-					
	C/C	-					
	T						
	C						
TNF α G 308 A	G/G	12 (30,8%)	14 (77,8%)	1	12,8 8	0,00 03	0,3
	G/A	13 (33,3%)	4 (22,2%)				
	A/A	14 (35,9%)	-				
	G	0,474	0,889	1	17,7 2	3,0E -5	-
	A	0,526	0,111				
IL 6 C174G	C/C	10 (24,4%)	3 (16,7%)	2	1,87	0,39	0,04
	C/G	22 (53,7%)	8 (44%)				
	G/G	9 (21,9%)	7 (38,9%)				
	C	0,512	0,389	1	1,53	0,22	0,2
	G	0,488	0,611				

Примечание: df – число степеней свободы, p-достигнутый уровень значимости, χ^2 – значение хи-квадрат.

Анализ полиморфизма гена IL-10 в позиции C-819T показал достоверное преобладание частоты гомозиготного варианта T/T – 7,3% среди больных и отсутствии данного генотипа в контрольной группе ($p<0,05$). При сравнении частот генотипов повышен риск развития ВП в 4,54 раз у носителей данного генотипа ($OR=4,54$; 95% CI 0,22-93,15).

Анализ полиморфизма гена IL-12 в позиции A-1188C показал достоверное преобладание частоты гомозиготного варианта C/C – 56,1% среди больных и 16,7% группы контроль ($p<0,01$). При сравнении частот генотипов повышен риск развития ВП в 6,39 раз у носителей данного генотипа ($OR=6,394$; 95% CI 1,6-25,51).

Анализ полиморфизма гена SOD в позиции Ala-16Val показал достоверное преобладание частоты гетерозиготного варианта A/V – 58,5% среди больных и 22,2% группы контроль ($p<0,05$). При сравнении частот генотипов повышен риск развития ВП в 4,94 раза у носителей данного генотипа ($OR=4,94$; 95% CI 1,38-17,65).

Анализ полиморфизма гена TNF- α в позиции G-308A показал достоверное преобладание частоты гомозиготного варианта A/A – 34,1% среди больных при отсутствии данного генотипа в группе контроль ($p<0,01$). При сравнении частот генотипов повышен риск развития ВП в 21,04 раза у носителей гомозиготного варианта полиморфизма гена TNF- α в позиции G-308A ($OR=21,04$; 95% CI 1,18-375,58). Отмечено, что показатель частоты мутантных аллелей данного гена. Выявлено, что присутствие аллеля Ау гомозиготного пациента гена TNF- α в позиции G-308A ассоциирован с более высоким уровнем Hb крови ($p<0,05$), а присутствие аллеля Gu гомозиготного пациента способствует более высокой активности воспаления по уровню общего белка и прокальцитонина ($p<0,05$).

Таким образом, выявлено, что у носителей гомозиготного варианта T/T гена IL-10 в позиции C-819T, гомозиготного варианта C/C гена IL-12 в позиции A-1188C, гетерозиготного варианта A/V гена SOD в позиции Ala-16Val повышен риск развития внебольничной пневмонии.

Во всех группах исследования при анализе таблиц сопряженности диагностировано отсутствие связи полиморфизма C-174G гена IL-6, C-1082G гена IL-10, а также T-58C, C-60T гена SOD с развитием внебольничной пневмонии.

Во всех группах исследования при анализе таблиц сопряженности диагностировано отсутствие связи полиморфизма C-174G гена IL-6, C-1082G гена IL-10, а также T-58C, C-60T гена SOD с развитием внебольничной пневмонии.

Анализ роли полиморфизма генов IL-6,10,12, SOD и TNF- α в развитии внебольничной пневмонии у детей в группах сравнения представлен в табл. 3.7.

Таблица 3.7

Частоты генотипов и аллелей генов IL-6,10,12, SOD и TNF- α в группе 1 больных ВП и контрольной группы

Полиморфизм гена		Пациенты с внебольничной гр 1 (14)	Контроль, (n=20)	df	χ^2	p	V-критерий Крамера
IL 10 C 1082 G	C/C	2 (71,4%)	5 (27,8%)	2	1,0	0,61	0,2
	C/G	10 (71,4%)	10 (55,6%)				
	G/G	2 (14,3%)	3 (16,7%)				
	C	0,500	0,556	1	0,2	0,66	0,1
	G	0,500	0,444				
IL 10 C 592 A	C/C	7 (50%)	8 (61,5%)	2	0,36	0,83	0,1
	C/A	7 (50%)	5 (38,5%)				
	A/A	-	-				
	C	0,750	0,808	1	0,26	0,61	-
	A	0,250	0,192				
IL 10 C 819 T	C/C	7 (50%)	12 (66,7%)	2	0,91	0,64	0,2
	C/T	7 (50%)	6 (33,3%)				
	T/T	-	-				
	C	0,750	0,833	1	0,68	0,41	-
	T	0,250	0,167				
IL 12 A 1188 C	A/A	-	10 (55,6%)	2	14,8	0,0006	0,5
	A/C	3 (21,4%)	5 (27,8%)				
	C/C	11 (78,6)	3 (16,7%)				
	A	0,107	0,694	1	22,08	3,0E-6	0,8
	C	0,893	0,306				
SOD Ala 16 Val	A/A	3(21,4%)	9 (50%)	2	5,18	0,06	0,4
	A/V	9 (64,3%)	4 (22,2%)				
	V/V	2 (14,30%)	5 (27,8%)				
	A	0,536	0,611	1	0,37	0,54	0,04
	V	0,464	0,389				
TNF α G 308 A	G/G	8 (61,5%)	14 (77,8%)	2	1,88	0,39	0,1
	G/A	4 (30,8%)	4 (22,2%)				
	A/A	1 (7,7%)	-				
	G	0,769	0,889	1	1,6	0,21	0,3
	A	0,231	0,111				
IL 6 C174G	C/C	3 (21,4%)	3 (16,7%)	2	1,12	0,57	-
	C/G	8 (57,1%)	8 (44%)				
	G/G	3 (21,4%)	7 (38,9%)				
	C	0,500	0,389	1	0,79	0,37	0,2
	G	0,500	0,611				

Примечание: df – число степеней свободы, p-достигнутый уровень значимости, χ^2 – значение хи-квадрат.

Во всех группах исследования при анализе таблиц сопряженности диагностировано отсутствие связи полиморфизма С-174G гена IL-6, С-1082G гена IL-10, а также Т-58С, С-60Т гена SOD с развитием внебольничной пневмонии.

В группе 1, выявлено достоверное преобладание частоты гетерозиготного варианта А/В - 64,3% среди больных и 22,2% группы контроль ($p<0,01$) гена SOD в положении Ala-16Val. Кроме этого, в группах 1 и 2 (табл. 3.8) анализ полиморфизма гена IL-12 в позиции А-1188С показал достоверное преобладание частоты гомозиготного варианта С/С – 78,5 % и 70,6% соответственно среди больных и 16,7% в контрольной группе ($p<0,01$).

Анализ полиморфизма гена TNF- α в позиции G-308А показал достоверное преобладание частоты гетерозиготного варианта G/А – 70% против 22,2% группы контроль в группе 3 ($p<0,01$) и гомозиготного варианта А/А – 75% при отсутствии данного генотипа в контрольной группе в группе 2 ($p<0,01$) детей с ВП.

В группе 3 у детей с ВП (табл. 3.9) выявлено достоверное преобладание частоты гомозиготного варианта А/А гена IL-10 в позиции С-592А – 37,5% и отсутствии данного генотипа в контрольной группе ($p<0,05$). Выявлено, что присутствие аллеля А у гомозиготного пациента гена IL-10 ассоциирован с более высоким уровнем МПМ лф и гранулоцитов крови ($p<0,05$).

Таким образом, выявлено, что в группе 1 повышен риск развития ВП в 18,3 раз у носителей гетерозиготного варианта гена IL-12 в позиции А-1188С (OR=18,3; 95% CI 3,09-108,7) и в 6,3 раза у носителей гетерозиготного варианта гена SOD в позиции Ala-16Val (OR=6,3; 95% CI 1,33-29,95). В группе 2 повышен риск развития ВП в 12 раз у носителей гомозиготного варианта гена IL-12 в позиции А-1188С (OR=12; 95% CI 2,37-60,65) и гомозиготного варианта гена TNF- α в позиции G-308А в 102,8 раза (OR=102,8; 95% CI 5,07-2082,2). А в группе 3 повышен риск развития ВП в 17,2 раза у носителей гомозиготного варианта гена IL-10 в позиции С-592А (OR=17,2; 95% CI 0,76 2-360,94), гетерозиготного варианта гена TNF- α в позиции G-308А в 8,17 (OR=8,17; 95% CI 1,42-157,59). Определено, что у носителей гетерозиготного варианта гена IL-12 в позиции А-1188С и у носителей гетерозиготного варианта гена SOD в позиции Ala-16Val повышен риск развития внебольничной пневмонии реактивного типа.

Дети с условно гипореактивным типом течения внебольничной пневмонией имеют риск развития заболевания носители гомозиготного варианта гена IL-12 в позиции А-1188С и гомозиготного варианта гена TNF- α в позиции G-308А.

Таблица 3.8.

Частоты генотипов и аллелей генов IL-6,10,12, SOD и TNF- α в
группе 2 больных ВП и контрольной группы

Полиморфизм гена		Пациенты с внебольничной гр 1 (17)	Контроль, (n=20)	df	χ^2	p	V-критерий Крамера
IL 10 C 1082 G	C/C	7 (41,2%)	5 (27,8%)	2	0,73 0,7		0,1
	C/G	8 (47,1%)	10 (55,6%)				
	G/G	2 (11,8%)	3 (16,7%)				
	C	0,647	0,556	1	0,61	0,43	0,2
	G	0,353	0,444				
IL 10 C 592 A	C/C	10 (58,8%)	8 (61,5%)	2	1,72	0,42	0,05
	C/A	5 (29,4%)	5 (38,5%)				
	A/A	2 (11,8%)	-				
	C	0,735	0,808	1	0,43	0,51	0,3
	A	0,265	0,192				
IL 10 C 819 T	C/C	10 (58,8%)	12 (66,7%)	2	2,25	0,33	0
	C/T	5 (29,4%)	6 (33,3%)				
	T/T	2 (11,8%)	-				
	C	0,735	0,833	1	1,0	0,32	0,3
	T	0,265	0,167				
IL 12 A 1188 C	A/A	-	10 (55,6%)	2	15,38	0,0005	0,6
	A/C	5 (29,4%)	5 (27,8%)				
	C/C	12 (70,6%)	3 (16,7%)				
	A	0,147	0,694	1	21,39	4,0E-6	0,8
	C	0,853	0,306				
SOD Ala 16 Val	A/A	6(35,3%)	9 (50%)	2	3,78	0,15	0,3
	A/V	9 (52,9%)	4 (22,2%)				
	V/V	2 (11,8%)	5 (27,8%)				
	A	0,618	0,611	1	0,00	0,96	0,111
	V	0,382	0,389				
TNF α G 308 A	G/G	2 (12,5%)	14 (77,8%)	2	21,62	2,0E-5	0,2
	G/A	2 (12,5%)	4 (22,2%)				
	A/A	12 (70,6%)	-				
	G	0,188	0,889	1	33,8	6,0E-9	0,9
	A	0,813	0,111				
IL 6 C174G	C/C	2 (12,5%)	3 (16,7%)	2	0,73	0,7	0,1
	C/G	10 (58,8%)	8 (44%)				
	G/G	5 (29,4%)	7 (38,9%)				
	C	0,412	0,389	1	0,04	0,85	0,02
	G	0,588	0,611				

Примечание: df – число степеней свободы, p-достигнутый уровень значимости, χ^2 – значение хи-квадрат.

Таблица 3.9

Частоты генотипов и аллелей генов IL-6,10,12, SOD и TNF- α в группе 3 больных ВП и контрольной группы

Полиморфизм гена		Пациенты с внебольничной группой 1 (10)	Контроль, (n=18)	df	χ^2	p	V-критерий Крамера
IL 10 C 1082 G	C/C	1 (10%)	5 (27,8%)	2	1,5	0,47	0,2
	C/G	6 (60%)	10 (55,6%)				
	G/G	3 (30%)	3 (16,7%)				
	C	0,400	0,556	1	1,24	0,26	0,4
	G	0,600	0,444				
IL 10 C 592 A	C/C	3 (37,5%)	8 (61,5%)	2	5,69	0,06	0,01
	C/A	2 (25%)	5 (38,5%)				
	A/A	3 (37,5%)	-				
	C	0,500	0,808	1	4,39	0,04	0,6
	A	0,500	0,192				
IL 10 C 819 T	C/C	5 (50%)	12 (66,7%)	2	2,17	0,34	0,1
	C/T	4 (40%)	6 (33,3%)				
	T/T	1 (10%)	-				
	C	0,700	0,833	1	1,36	0,24	0,3
	T	0,300	0,167				
IL 12 A 1188 C	A/A	7 (70%)	10 (55,6%)	2	1,9	0,39	0,04
	A/C	3 (30%)	5 (27,8%)				
	C/C	-	3 (16,7%)				
	A	0,850	0,694	1	1,66	0,2	0,3
	C	0,150	0,306				
SOD Ala 16 Val	A/A	3(30%)	9 (50%)	2	4,12	0,13	0,4
	A/V	6 (60%)	4 (22,2%)				
	V/V	1(10%)	5 (27,8%)				
	A	0,600	0,611	1	0,01	0,93	0,09
	V	0,400	0,389				
TNF α G 308 A	G/G	2 (20%)	14 (77,8%)	2	9,29	0,01	0,5
	G/A	7 (70%)	4 (22,2%)				
	A/A	1 (10%)	-				
	G	0,550	0,889	1	8,28	0,004	0,5
	A	0,450	0,111				
IL 6 C174G	C/C	5 (50%)	3 (16,7%)	2	4,41	0,11	0,3
	C/G	4 (40%)	8 (44%)				
	G/G	1 (10%)	7 (38,9%)				
	C	0,700	0,389	1	4,98	0,03	0,5
	G	0,300	0,611				

Примечание: df – число степеней свободы, p-достигнутый уровень значимости, χ^2 – значение хи-квадрат.

Носители гомозиготного варианта гена IL-10 в позиции С-592А гетерозиготного варианта гена TNF- α в позиции G-308А имеют риск развития внебольничной пневмонии условно ареактивный типа течения заболевания.

3.3. Оценка полиморфизмов генов эпоксидгидролазы mEPOX1 как кандидатных генов осложненного течения внебольничной пневмонии у детей

Внебольничная пневмония у детей может протекать с синдромом бронхиальной обструкции (БОС). По данным О.В. Зайцевой (2005), у детей с острыми инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей БОС встречается у 34% пациентов. Дифференциальный диагноз БОС, особенно у детей первых лет жизни, достаточно сложен. Это связано с большим количеством возможных этиологических факторов формирования БОС и отсутствием высокоинформативных отличительных признаков при бронхиальной обструкции различного генеза. Поиск кандидатных генов, ответственных за развитие бронхолегочной патологии у детей с последующей разработкой лечебно-профилактических мероприятий может стать эффективной мерой снижения заболеваемости.

В зависимости от особенностей генома различные индивиды могут сохранять устойчивость или, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам. Гены, кодирующие ферменты системы детоксикации (гены метаболизма), характеризуются генетическим полиморфизмом.

Большинство ксенобиотиков, попадая в организм подвергаются биотрансформации, которая представляет собой трехэтапный процесс, включающий в себя активацию (фаза 1), детоксикацию (фаза 2) и выведение (фаза 3). В результате действия ферментов 1-й фазы происходит активация ксенобиотиков с образованием промежуточных метаболитов (свободных радикалов), что сопряжено со значительной опасностью для клетки.

Микросомальная эпоксидгидролаза (mEPOX) контролирует первый этап детоксикации. Различный уровень ферментативной активности mEPOX обусловлен однонуклеотидными заменами в 3 и 4 экзоне гена mEPOX, в частности мутация T337C (Tyr113His) – «медленный» аллель S. Установлено, что полиморфизм Tyr113His гена mEPOX1 приводит к снижению активности фермента микросомальной эпоксидгидролазы у гомозигот на 50,0% и у гетерозигот на 25,0%. Выявлена положительная корреляция «медленного» аллеля гена mEPOX1 с заболеваниями органов

дыхания. В сочетании с курением у таких индивидов чаще, чем в среднем в популяции, развиваются респираторные заболевания, а также эмфизема легких и обструктивные пневмонии.

Изучена распространённость однонуклеотидной замены Tyr на His в 113 положении полипептидной цепи в гене mEPOX1 у детей с пневмониями (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Частота детекции полиморфизма Tyr113His гена mEPOX1 у детей с внебольничной пневмонией (абс. / %)

Генотип	Внебольничная пневмония n=73	Здоровые дети n=12
Гомозигота (Tyr/Tyr)	28 / 38,4	4 / 33,3
Гетерозигота (Tyr/His)	38 / 52,0	7 / 58,3
Мутантная гомозигота (His/His)	7 / 9,6	1 / 8,4

Изучение частоты полиморфизма Tyr113His гена mEPOX1 у детей с бронхолёгочными заболеваниями проведено впервые, в доступной литературе подобных работ не обнаружено. Полученные результаты детекции частоты аллелей Tyr и His полиморфизма Tyr113His гена mEPOX1 в изучаемых нозологических группах соответствуют равновесному состоянию Харди-Вайнберга.

В результате проведённого исследования установлено, что у 38,4% детей с внебольничной пневмонией (ВП) определяется генотип Tyr/Tyr гена mEPOX1, в 52,0% случаев – гетерозигота (Tyr/His) и в 9,6% – мутантная гомозигота (His/His).

Таким образом, у детей с пневмониями в 61,6% случаев выявляется функционально ослабленный генотип. и мутантная гомозигота) детектирован в 66,7% случаев.

При обследовании детей контрольной группы установлено, что генотип Tyr/Tyr гена mEPOX1 определяется в 33,3% здоровых детей. Ослабленный генотип (гетерозигота) Изучены особенности течения пневмонии у детей в зависимости от выявленного полиморфизма. В результате проведённого анализа установлено, что в 45,2% случаев имело место развитие БОС (табл.3.11).

Анализ генного полиморфизма показал, что среди детей с внебольничной пневмонией, осложненной БОС в 2,2 раза чаще

выявлялся генотип Туг/Туг гена mEPHX1, в сравнении с пневмонией без БОС ($p=0,0119$).

Таблица 3.11

Распределение частот генотипов полиморфизма Туг113His гена mEPHX1 у детей с пневмониями в зависимости от наличия БОС (абс./%)

Заболевание	ВП, БОС n=33	ВП n=40	Достоверность различий
Нормальная гомозигота Туг/Туг	18 / 54,5	10 / 25,0	P=0,0119
Гетерозигота Туг/His	13 / 39,4	25 / 62,5	P=0,0532
Мутантная гомозигота (His/His)	2 / 6,1	5 / 12,5	P=0,3589

Проведен анализ генетического полиморфизма Туг113His гена mEPHX1 у детей, в зависимости от повторности бронхолегочного процесса (табл.3.12). Установлено, что с высокой долей вероятности ($p<0,01$) в группе детей с повторными пневмониями, осложнёнными БОС, обнаруживается генотип Туг/Туг гена mEPHX1.

Таблица 3.12

Частота детекции полиморфизма Туг113His гена mEPHX1 у детей с ВП в зависимости от повторности бронхолегочного процесса (абс. / %)

Распределение генотипов	Острая внебольничная пневмония n=40		Острая внебольничная пневмония, осложнённая БОС n=33		Достоверность различий
	впервые n=20	повторная n=20	впервые n=21	повторная n=12	
	1	2	3	4	
Гомозигота (Туг/Туг)	7 \ 35,0	3 \ 15,0	8 \ 38,1	10 \ 83,3	1 и 2 $p=0,1523$ 3 и 4 $p=0,0176$
Гетерозигота (Туг/His)	9 \ 45,0	16 \ 80,0	11 \ 52,4	2 \ 16,7	1 и 2 $p=0,0279$ 3 и 4 $p=0,0522$
Мутантная гомозигота (His/His)	4 \ 20,0	1 \ 5,0	2 \ 9,5	-	1 и 2 $p=0,1597$

При изучении частоты распределения аллелей Tug и His у детей с пневмониями установлено, что аллель Tug с высокой долей вероятности встречается у пациентов с более тяжёлыми формами заболевания, сопровождающимися бронхообструкцией ($p<0,0000$; табл.3.13).

Таблица 3.13

Распределение частот аллелей полиморфизма Tug113His гена mEPOX1 у детей с пневмониями (абс. / %)

Аллели	ВП, БОС n=33	ВП n=40
Аллель Tug	49 / 74,2	45 / 56,25
Аллель His	17 / 25,5	35 / 43,75
Достоверность различий между аллелями	P=0,0000	P=0,1158

На основании проведённого исследования мы можем предположить, что именно аллель Tug, обеспечивающий исходно высокий уровень фермента микросомальной эпоксидгидролазы, способствует интенсификации процессов пероксидации и более глубокому повреждению тканей лёгких и бронхов с развитием синдрома бронхообструкции.

3.4 . Энергетический метаболизм клетки

В последнее время в медицине активно развивается так называемое «метаболическое направление», посвященное анализу энергетических процессов различных уровней как основы или фона для многих заболеваний. Особенно активно, почти революционно, формируются представления о роли нарушений клеточного энергообмена (энергетики) в течение самых разнообразных патологических процессов. Основным источником энергии в клетках являются митохондрии – важнейшие внутриклеточные органеллы, функционально интегрированные в работу всех систем жизнеобеспечения. Митохондрии участвуют в катаболических и анаболических процессах, продуцируют макроэргические соединения (АТФ, ГТФ, креатинфосфат и др.), регулируют кальциевый гомеостаз, кислотно-щелочное равновесие клетки, генерацию активных форм кислорода, биотрансформацию ксенобиотиков и апоптоз. Нарушение жизнедеятельности митохондрий относят к митохондриальной дисфункции, при этом нарушение функций

митохондрий не только приводит к дефициту АТФ, но и дезорганизует обмен веществ.

В течение последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ обменных процессов различных уровней как основу или фон для многих болезней. Особенно активно, почти революционно, формируются представления о роли нарушений клеточного энергообмена (энергетики) в течение самых разнообразных патологических процессов и выдвинуто положение о наличии различных типов индивидуального энергетического статуса организма и о существовании скрытой формы относительной индивидуальной недостаточности цитоэнергетического статуса организма – «энергодефицитного диатеза». Для пациентов с энергодефицитным диатезом характерно своеобразие индивидуального течения заболевания, когда обычное лечение недостаточно эффективно и требуется специфическая энерготропная терапия.

Энергообмен, как на уровне отдельной клетки, так и на уровне целостного организма, представляет собой грандиозный комплекс процессов, сложнейшим образом организованных в пространстве и времени и обеспечивающих фактически все стороны жизнедеятельности живой материи. Ключевым звеном этого комплекса является митохондрия – органелла, имеющаяся в цитоплазме всех эукариотических клеток и выполняющая жизненно важные для каждой клетки функции. Ясно, что нарушения клеточного энергообмена, в основе которых, в первую очередь, лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений.

В норме основной энергетический обмен происходит на мембранах митохондрий в ходе клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования. Для функционирования внутримитохондриальной части процесса необходим кислород, поэтому в анаэробных условиях в клетках накапливается пируват. Энергия, образующаяся в результате окислительного фосфорилирования и гликолиза, неравноценна. Так, при гликолизе одной молекулы глюкозы образуется 16-20 ккал, а в процессе окислительного фосфорилирования – 304-380 ккал. Гликолиз всегда сопровождается продукцией иона водорода, что приводит к ацидозу, вначале внутриклеточному, затем тканевому и, наконец, системному. Однако при нормальном течении энергетического обмена функция клеток не нарушается и показатели кислотно-основного состояния крови остаются константными величинами.

Митохондрии участвуют в катаболических и анаболических процессах, продуцируют макроэргические соединения (АТФ, ГТФ,

креатинфосфат и др.), регулируют кальциевый гомеостаз, кислотно-щелочное равновесие клетки, генерацию активных форм кислорода, биотрансформацию ксенобиотиков и апоптоз. Нарушение жизнедеятельности митохондрий относят к митохондриальной дисфункции и приводит не только к дефициту АТФ, но и дезорганизует обмен веществ. Исходя из этого, своевременное выявление нарушений энергетического обмена позволит разработать меры профилактики развития патологических процессов и оптимизировать терапию различных заболеваний. Открытие в последние годы ведущей роли митохондрий в чувствительности к лекарственным средствам, их ключевой роли в старении, апоптозе и нейродегенеративных расстройствах привело к созданию «митохондриальной медицины».

Основной причиной, ведущей к наиболее выраженным нарушениям процессов энергообеспечения, является гипоксия, представляющая собой несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. К ее развитию могут приводить различные причины, самыми распространенными из которых являются расстройства внешнего дыхания, нарушения кровообращения и микроциркуляции, изменения кислородтранспортной функции крови и др.

За последние годы значительно возросло число детей с заболеваниями, сопровождающимися высокой вероятностью тканевой гипоксии. Такие дети чаще болеют острой бронхолегочной патологией, которая имеет осложненное течение и торпидна к стандартной этиопатогенетической терапии. Это связано с тем, что ткани легких обладают высокой метаболической активностью и, соответственно, значительными энергетическими потребностями, что предполагает особую чувствительность к нарушениям энергетических процессов. В условиях энергодефицита клетка поддерживает собственные энергетические потребности за счет активации процессов анаэробного гликолиза, который частично компенсирует недостаток АТФ, однако быстро вызывает накопление лактата и развитие ацидоза. При этом активизируется протеолиз, усиливается внутриклеточный ацидоз, что, в свою очередь, вызывает повреждение цитомембран, сопровождающееся инициацией перекисного окисления липидов и накоплением в жидких средах его продуктов: малонового диальдегида, диеновых и триеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов, диенкетонов. Результатом этого является деструкция клеточных мембран и разрушение клеток. Все это является основанием для обязательной коррекции энергетики ИКК. Исходя из выше изложенного, своевременное выявление нарушений энергетического обмена позволит разработать меры профилактики разви-

тия патологических процессов и оптимизировать терапию различных заболеваний, в том числе и внебольничной пневмонии у детей.

Существующие подходы к оценке состояния системы энергопродукции могут быть разделены на быстрые и простые скрининговые протоколы и сложные алгоритмы анализа, требующие специализированного оборудования и особой тщательности в соблюдении условий измерений. В настоящее время в клинической практике для определения характеристик митохондриальной функции, наряду с молекулярно-генетическими методами (выявление мутаций митохондриальной ДНК и ядерных мутаций), широко применяются биохимические (в т.ч. оценка уровней карнитина, пирувата и лактата, антиоксидантной активности, продуктов свободнорадикального окисления в крови) и морфологические методы.

Биохимическими процессами митохондриального энергообмена являются: цикл Кребса, окисление жирных кислот, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование. При внебольничной пневмонии нарушение β -окисления жирных кислот в условиях дефицита кислорода сопряжено со снижением уровня карнитина и повышением содержания ацил-КоА, что приводит к угнетению транспорта адениннуклеотидов в митохондриях. В ходе многочисленных клинико-экспериментальных исследований установлено значение карнитина для процессов биологического окисления и поддержания митохондриальных функций в организме человека. Поэтому одним из биохимических маркеров клеточного энергодефицита считается общий карнитин. Определение уровня общего карнитина в крови имеет особое значение для диагностики энергодефицита при внебольничной пневмонии у детей, поскольку доказано участие карнитина в процессах созревания сурфактанта. По данным А.С. Сенаторовой и соавт. (2009) выявлена зависимость уровня общего карнитина от степени поражения легочной паренхимы, тяжести заболевания и наличия осложнений у детей с пневмониями в возрасте от одного месяца до года. Так, у детей с внебольничной пневмонией уровень общего карнитина был ниже, чем у здоровых детей, и еще более снижался при осложненном течении заболевания. Анализируя литературные данные о способах оценки энергообеспеченности иммунной клетки необходимо учитывать, что в педиатрии важную роль играет выбор более легкодоступных, неинвазивных или малотравматичных способов диагностики.

Наиболее, распространенным для применения в педиатрической практике считается цитохимический метод оценки системы энергопродукции в лимфоцитах периферической крови – наиболее значи-

тельном пуле циркулирующих ядерных клеток, функции которых обеспечиваются их высоким энергетическим потенциалом. Комплексный цитохимический анализ – ценный диагностический инструмент при оценке динамики митохондриальной недостаточности и подборе медикаментозного лечения. Лимфоциты – это клетки, выполняющие не только специальные функции иммунной защиты, но и являющиеся элементами единой информационной системы, точно отражающей состояние организма и процесс его развития. Кроме того, лимфоциты, будучи мигрирующими клетками, способны отражать изменения во всех клеточных популяциях организма. Ряд авторов относит лимфоциты периферической крови к «энзиматическому зеркалу тканей».

Цитохимический метод оценки системы энергопродукции в лимфоцитах периферической крови отличается сравнительной простотой, требует анализа всего нескольких капель крови и позволяет изучить активность ферментов в естественном клеточном окружении. Метод основан на восстановлении тетразолиевых красителей митохондриальными ферментами с образованием окрашенных гранул формазана, по количеству или площади которых судят об активности фермента. Для дифференциальной диагностики Т.В. Виноградовой с соавт. (2012) разработали методы морфометрии цитохимических препаратов, позволяющие отличать проявления полисистемного энергодефицита от неспецифической реактивности митохондрий в лимфоцитах при иммуностимуляции, а также признаки «первичных» митохондриальных болезней от «вторичных» полисистемных изменений энергообмена.

В работе А.С. Сенаторовой (2009) установлена зависимость активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов от распространенности воспалительного процесса в легких, периода, течения пневмонии у детей первого года жизни, когда активность α -ГФДГ возрастала более чем в 2 раза от исходного уровня, что отражает включение компенсаторного биохимического механизма – так называемого калоригенного шунта, обеспечивающего субстратом митохондриальную цепь переносчиков.

Стремление к совершенствованию исследований функционального статуса митохондрий заставляет рассматривать многие новые (в том числе неинвазивные) способы диагностики. В качестве успешного примера можно привести методы транскутанного мониторингирования pO_2 и pCO_2 . Соотношение этих показателей характеризует митохондриальную активность в различных тканевых компонентах кожи и подкожножирового слоя. Авторами получены данные о возможности эффективного слежения за состоянием полисистемного статуса тканево-

го энергообмена с помощью транскутанных мониторов. При этом можно оценивать степень полисистемной митохондриальной недостаточности, выявлять детей с энергодефицитным диатезом, оценивать эффект энерготропных лекарственных препаратов при их индивидуальном подборе в процессе лечения. Предложенная методика подразумевает наличие пробоподготовки разделения клеток, что удлиняет продолжительность исследования. Помимо этого, требуются дополнительные финансовые затраты на приобретение дорогостоящего оборудования.

Наиболее информативным и доступным в настоящее время подходом к оценке биоэнергетики является измерение митохондриального мембранного потенциала методом проточной цитометрии. Поддержание мембранного потенциала служит индикатором «здоровья» митохондрий и уровня метаболической активности клеток.

Проведен сравнительный анализ показателей энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови (ИКК) путем оценки процента клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий и активности цитохимических ферментов лимфоцитов у детей с различными вариантами течения (типичное и атипичное) внебольничной пневмонии.

Оценка показателей энергообеспеченности ИКК крови проводилась методами цитохимическим для определения активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов, а также проточной цитометрии для регистрации процента лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов со сниженным мембранным потенциалом митохондрий.

Определение сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) и лактат дегидрогеназы (ЛДГ) проводилось количественным методом, основанным на реакции восстановления солей тетразолия и выпадения осадка диформаза в местах активности фермента (Р.П. Нарциссов 1969). Активность дегидрогеназ выражалась средним числом гранул в одной клетке.

Цитохимическое выявление активности кислой фосфатазы (КФ) лейкоцитов осуществляли методом азосочетания по A.F. Goldberg и T.Barka. Активность щелочной фосфатазы определяли по М.Г. Шубичу. Для выявления миелопероксидазы (МП) использован метод в модификации Р.П. Нарциссова. Результаты исследования активности ЩФ, КФ и МП оценивали полуколичественным методом по принципу L.S. Kaplow (1955) и выражали в условных единицах.

Исследование исходного цитоэнзиматического статуса лимфоцитов периферической крови у детей с ВП выявило снижение активности СДГ у 88% детей. Средняя активность фермента была снижена в

1,4 раза по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), на фоне увеличения энзиматической активности α -ГФДГ в 1,1 и ЛДГ в 1,7 раз ($p<0,001$), что свидетельствовало о снижении аэробного метаболизма за счет повышения анаэробных процессов (табл. 3.14).

Таблица 3.14

Цитохимические показатели активности ферментов лейкоцитов у детей с ВП в первые сутки госпитализации

Показатель	Группа «Контроль»	Группа 1	Группа 2	Группа 3
СДГ, гр/кл.	23,4 $\pm$ 0,58	17 $\pm$ 1,04*	18,3 $\pm$ 1,24*	16,18 $\pm$ 1,07*
α -ГФДГ, гр/кл.	12,8 $\pm$ 0,82	13 $\pm$ 0,70	14,4 $\pm$ 0,61	13,73 $\pm$ 1,06
ЛДГ, гр/кл.	11,7 $\pm$ 0,96	19,7 $\pm$ 1,4*	21,0 $\pm$ 1,34*	19,9 $\pm$ 1,48*
СДГ/ σ -ГФДГ	1,8 $\pm$ 0,71	1,33 $\pm$ 0,06	1,27 $\pm$ 0,06	1,20 $\pm$ 0,1
СДГ/ ЛДГ	1,9 $\pm$ 0,06	0,9 $\pm$ 0,04	0,9 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,1
ЛДГ/ σ -ГФДГ	0,9 $\pm$ 0,03	1,52 $\pm$ 0,08*	1,45 $\pm$ 0,07*	1,49 $\pm$ 0,09*
МП, усл.ед.	189,2 $\pm$ 2,8	192 $\pm$ 2,6	187 $\pm$ 1,98	192 $\pm$ 2,49
КФН, усл.ед.	102,1 $\pm$ 0,51	118 $\pm$ 3,05*	111 $\pm$ 1,7*	113 $\pm$ 2,7*
КФЛ, %	65,7 $\pm$ 0,49	61,9 $\pm$ 3,2	61,3 $\pm$ 3,0	63,4 $\pm$ 2,49
ЩФ, усл.ед.	45,6 $\pm$ 0,78	100 $\pm$ 7,9*	82,8 $\pm$ 7,94*	58,4 $\pm$ 8,96

Примечание: * – $p<0,001$ – достоверность различий по отношению к группе контроль

Для группы детей, заболевание которых протекало типично (группа 1), характерно снижение показателей СДГ и увеличение α -ГФДГ, ЛДГ, однако они были менее выражены, чем в группах 2 и 3, при этом регистрируется наиболее выраженная разнородность клеток по активности ЛДГ по сравнению с группами 2 и 3. Обращало на себя внимание, что в данной группе пациентов наиболее выражено повышение числа лимфоцитов с типичной активностью СДГ и ЛДГ в 68%, что, согласно данным Н.К. Мaziной, можно расценить, как развитие состояния, близкого к истощению резервных возможностей энергетического статуса всей популяции клеток. Помимо этого, в данной группе детей выявлено наибольшее повышение средней активности кислой и щелочной фосфатазы нейтрофилов (в 2,2 и в 1,6 раз соответственно), что свидетельствует о наличии воспалительного ответа на бактериальную инфекцию. Значительное повышение активности ЩФ в сравнении с группами 2 и 3, свидетельствует об активации бактериостатических механизмов, поэтому вероятнее всего, у этих детей заболевание протекает по классическому типу. Полученные данные свидетельствуют, что в данной группе пациентов, энергообеспечение клеток идет в ходе окисления глюкозы и образования молочной кислоты. У детей с выраженными клиническими проявлениями ВП ха-

рактерна высокая активность гидролитических ферментов нейтрофилов, вызывающих воспалительный процесс и усиливающие его.

Дети, отнесенные во 2 группу, характеризовались более значимым (в 1,7 раза) повышением активности α -ГФДГ и ЛДГ (в 1,8 раза) с преобладанием пула клеток с высокой активностью ЛДГ, а также увеличением соотношения ЛДГ/ α -ГФДГ в 1,6 раз свидетельствующем об обеспечении энергией клеток за счет компенсаторного повышения малоэффективного анаэробного пути получения энергии. В этой же группе регистрировалась тенденция к снижению активности миелопероксидазы – одного из ферментов интралейкоцитарной микробицидной системы нейтрофилов, что может вести к снижению процессов бактериального киллинга, а также антиоксидативных возможностей в органеллах нейтрофилов. Помимо этого, отмечено снижение в 1,1 раза активности кислой фосфатазы лимфоцитов в сравнении с контрольной группой, что может быть обусловлено напряженностью ферментативных систем. Таким образом, в группе 2, диагностировано нарушение энергообеспечения клеток менее выраженное, в сравнении с первой группой, энергопотребность клеток обеспечивается малоэффективным анаэробным путем.

Наиболее выраженная СДГ-депрессия определялась в группе детей, где заболевание протекало без выраженной клинической картины и при отсутствии воспалительных изменений в гемограмме (3 группа наблюдения). Снижение средней активности фермента сопровождалось преобладанием пула функционально некомпетентных лимфоцитов – с низкой активностью СДГ (по данным коэффициента асимметрии, который в этой группе детей был отрицательным). Регистрировалось увеличение активности ЛДГ в 1,7 раз в сравнении с показателями контрольной группы на фоне наибольшего увеличения разнородности клеток по активности данных энзимов (коэффициент V составлял $24,6 \pm 1,9$), что характерно для гипоксических состояний. Снижение активности СДГ приводило к снижению в 1,5 раза отношения СДГ/ α -ГФДГ по сравнению со значением контрольной группы, что указывает на несоответствие между энергопотребностью клетки и энергопродукцией в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Полученные данные свидетельствуют, что у детей этой группы нарушены все этапы энергетического обмена, исчерпаны резервные возможности энергетического статуса. Помимо этого в данной группе детей выявлено отсутствие повышения средней активности щелочной фосфатазы – фермента, участвующего в заключительной стадии фагоцитоза и отвечающего за начальный бактериостаз и подготовку для дальнейшего действия бактерицидных агентов, по-

этому снижение активности энзима может приводить к незавершенности процессов фагоцитоза.

Повторное обследование цитоэнзиматической активности клеток у детей с ВП, проведенное на 10-й день лечения, когда клиническая и рентгенологическая картина заболевания были купированы, показало, что во всех группах исследования диагностировалось еще большее угнетение показателей энергообеспечения клеток по отношению к исходному уровню (табл. 3.15).

Таблица 3.15

Показатели цитохимической активности ферментов лейкоцитов у детей с ВП на 10-й день госпитализации

Показатель	Группа «Контроль»	Группа 1	Группа 2	Группа 3
СДГ, гр/кл.	23,42±0,58	15,8±1,2**	16,4±1,57**	14,8±1,36**
α-ГФДГ, гр/кл.	12,85±0,82	11,8±0,7	13,7±1,3	14,1±1,3
ЛДГ, гр/кл.	11,75±0,96	16,9±2,2*	19,6±2,2**	17,3±2,0*
СДГ/ σ-ГФДГ	1,80±0,71	1,38±0,1	1,2±0,09	1,1±0,1
СДГ/ ЛДГ	1,98±0,06	1,02±0,06**	0,86±0,03**	0,89±0,06**
ЛДГ/ σ-ГФДГ	0,91±0,03	1,44±0,2**	1,4±0,1**	1,25±0,12**
МП, усл.ед.	189,18±2,8	188±2,6	188±2,5	194±1,78
КФН, усл.ед.	102,14±0,51	129±4,5**	120±3,5**	117±4,17**
КФЛ, %	65,72±0,49	62,2±3,7	55,3±5,4	66±5,1
ЩФ, усл.ед.	45,59±0,78	32,6±7,6	46,3±9,6	40,7±10,3

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к группе контроль.

** — $p < 0,001$ достоверность различий по отношению к группе контроль.

В первой группе пациентов регистрировалось усиление угнетения активности СДГ. Но в отличие от 2 и 3 групп, регистрировалось снижение активности α-ГФДГ ниже показателей контрольной группы, при еще большем увеличении разнородности клеток по активности данного энзима. Значение ЛДГ имело тенденцию к снижению, однако контрольных показателей также не достигло. Активность кислой фосфатазы нейтрофилов также продолжала возрастать.

Во группе детей, у которых ВП протекала со слабо выраженными изменениями в гемограмме и смазанной клинической картиной, в динамике отмечалось, также еще большее угнетение активности СДГ, ЛДГ и α-ГФДГ, повышение коэффициента вариации, свидетельствующее об увеличении разнородности клеток по активности ферментов. Отмечается еще большее снижение кислой фосфатазы лимфоцитов. Полученные данные свидетельствуют о депрессии всех энергетических путей у детей данной группы.

При этом наиболее выраженное, по отношению к первому дню, снижение активности СДГ определялось у детей с ВП, отнесенных в группу 3, что говорит о продолжении угнетения энергетического метаболизма клеток в данной группе. Активность α -ГФДГ незначительно повысилась относительно показателя первого дня, но по-прежнему остается выше контрольной группы в 1,1 раза. При этом еще больше увеличивается разнородность клеток по активности СДГ и α -ГФДГ. Отмечается небольшая тенденция к снижению активности ЛДГ относительно показателя первого дня, однако контрольного уровня значения энзима не достигают. Также в динамике сохраняется повышенный уровень функционально некомпетентных клеток (по данным коэффициента асимметрии). Таким образом, выявлено, что у детей с ВП заболевание протекает на фоне различной степени выраженности изменений активности ферментов, свидетельствующих о нарушении энергообеспеченности ИКК, которое сохраняется и ухудшается, несмотря на купирование клинических и рентгенологических признаков заболевания. Результаты цитохимического исследования свидетельствуют о наличии у детей с ВП выраженных нарушений энергетического метаболизма, требующего коррекции препаратами, улучшающими энергообеспеченность ИКК.

3.5. Мембранный потенциал митохондрий у детей с ВП

Дыхательная цепь митохондрий снабжает клетку энергией, трансформируя энергию окисления субстратов дыхания в форму трансмембранной разности электрохимических потенциалов ионов водорода на сопрягающей мембране. Снижение мембранного потенциала митохондрий свидетельствует о повреждении клетки, сопровождается высвобождением из межмембранного пространства широкого спектра апоптогенных факторов (прокаспаз-2, -3 и -9, апоптоз-индуцирующего фактора AIF, вторичного митохондриального активатора апоптоза SMAC, цитохрома C и др.), определяющих реализацию программированной гибели клетки. Падение величины мембранного потенциала митохондрий является одним из основных показателей инициации митохондриального пути запуска апоптоза.

Определение процентного содержания клеток с пониженным мембранным потенциалом митохондрий ($\Delta\psi$) проводилось методом проточной цитометрии (A.Mathur et al., 2000) с использованием красителя JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраэтилбензимидазолкарбоцанин йодид / хлорид) («BD MitoScreen», США). JC-1 является катионным красителем, поглощение которого митохондриями напрямую связано с величиной митохондриального мембранного

потенциала так как спектральные свойства красителя в митохондриях зависят от структурно-функциональной целостности митохондриального аппарата и определяются трансмембранным электрохимическим потенциалом. JC-1-мономер быстро проникает через митохондриальную мембрану живой клетки, в результате чего внутри митохондрии формируются JC-1 агрегаты, характеризующиеся красным спектральным свечением ($\lambda=590$ нм), которое может быть измерено на FL-2-канале проточного цитометра. Окрашенные JC-1 клетки дважды отмывали буфером и ресуспендировали, после чего подвергали проточной цитофлуориметрии на цитометре BDFACSCalibur (США) в программе CellQuestPro. При деполяризации митохондриальной мембраны, являющейся ранним признаком апоптоза, JC-1 не накапливается внутри митохондрии и находится в цитоплазме в виде мономерной формы, которая характеризуется зеленым спектральным свечением ($\lambda=525$ нм), что измеряется на FL-1-канале. В окрашенных JC-1 образцах определяли процентное содержание лимфоцитов в гейтах неапоптотических (FL-2-свечение, FL-1-свечение) и апоптотических (FL-1-свечение) клеток.

Элементы дыхательной цепи находятся на внутренней мембране митохондрий, нарушение потенциала которой является признаком нарушения энергообразования в клетке. В проведенном исследовании методом проточной цитометрии регистрировался процент клеток с пониженным мембранным потенциалом митохондрий ($\Delta\psi$).

Выявлено, что развитие ВП у детей сопровождается увеличением процента клеток с пониженным $\Delta\psi$: лимфоцитов («ВП» – $67,2 \pm 2,08\%$ vs. «контроль» – $28,9 \pm 2,5\%$; $p < 0,001$), моноцитов («ВП» – $38,2 \pm 2,9\%$ vs. «контроль» – $4,2 \pm 0,7\%$; $p < 0,001$), и гранулоцитов («ВП» – $24,8 \pm 2,7\%$ vs. «контроль» – $2,2 \pm 0,4\%$; $p < 0,001$), что указывает на нарушение функционирования дыхательной цепи митохондрий, в результате чего нарушается образование АТФ, а следовательно снижается энергообеспеченность клеток (табл. 3.16).

Таблица 3.16

Содержание ИКК со сниженным мембранным потенциалом митохондрий периферической крови у детей с ВП ($M \pm m$, %)

	Группа «Контроль» (30)	Группа 1 (29)	Группа 2 (25)	Группа 3 (17)
Лимфоциты	$28,9 \pm 2,5$	$64,3 \pm 3,4^*$	$69,9 \pm 3,6^*$	$69,0 \pm 3,9^*$
Гранулоциты	$2,2 \pm 0,4$	$20,9 \pm 4,1^*$	$30,8 \pm 4,4^*$	$26,7 \pm 6,7^*$
Моноциты	$4,2 \pm 0,7$	$32,4 \pm 4,6^*$	$43,5 \pm 4,5^*$	$41,2 \pm 5,9^*$

Примечания. * – $p < 0,001$ – по отношению к группе контроль

Во всех группах исследования выявлено увеличение процента клеток с пониженным мембранным потенциалом моноцитов различной степени выраженности, так в группе 1 – в 7,7 раза, группе 2 в 10,4 раза, а в группе 3 в 9,8 раза. Наибольшее отклонение данного показателя регистрировалось в группе 2.

Помимо этого в данной группе пациентов регистрировался наибольший процент моноцитов в гемограмме и составил $7,8 \pm 0,7\%$, в то время как в группе 1 и 3 составлял $6,3 \pm 0,5$ и $5,4 \pm 0,6$ соответственно.

При оценке процента клеток со сниженным МПМ гранулоцитов выявлено, что в группе 2 данный показатель повышен в 14 раз, а в группах 1 и 3 в 9,5 раз и 12 раз. При оценке процента клеток с пониженным мембранным потенциалом лимфоцитов выявлено, что в группе 2 данный показатель повышен в 2,4 раза относительно контрольной группы, в отличие от групп 1 и 3, значения которых повышены в 2,2 и 2,3 раз соответственно.

Лимфоциты – это клетки, выполняющие не только специальные функции иммунной защиты. Являясь главными клетками иммунной системы, обеспечивающими гуморальный и клеточный иммунный ответ, они являются элементами единой информационной системы, точно отражающей состояние организма и процесс его развития. Кроме того, лимфоциты, будучи мигрирующими клетками, способны отражать изменения во всех клеточных популяциях организма. Ряд авторов относит лимфоциты периферической крови к «энзиматическому зеркалу тканей».

В зависимости от клинического течения заболевания и уровня МПМ все обследованные дети были разделены в зависимости от уровня увеличения процента клеток со сниженным $\Delta\psi$ лимфоцитов для подбора дозы энерготропной метаболической терапии следующим образом:

- 1 степень – уровень МПМ от 0 до 35% (норма)
- 2 степень – уровень МПМ от 36 до 75%
- 3 степень – уровень МПМ от 76% и более

Выявлено, что течение ВП сопровождается преимущественно увеличением лимфоцитов со сниженным МПМ, соответствующем 2-3 степени, независимо от выраженности клинических проявлений заболевания.

Так, типичное реактивное течение ВП у детей характеризовалось увеличением процента клеток со сниженным МПМ соответствующее 2 степени в 70,8%, а третьей – в 25% случаев. В группе с условно гипореактивным течением заболевания со слабовыраженной

клинической картиной процент клеток со сниженным МПМ 2 степени регистрировалась в 56,5% случаев, а 3-ей степени – в 39,1%.

У детей с условно ареактивным типом течения заболевания при отсутствии «классических» клинических проявлений заболевания диагностировалось увеличение процента клеток со сниженным МПМ преимущественно 2 степени (рис.3.1), 3 степени в 28,2% случаев. 1 степень регистрировалась в 1 и 2 группах в 4% случаев.

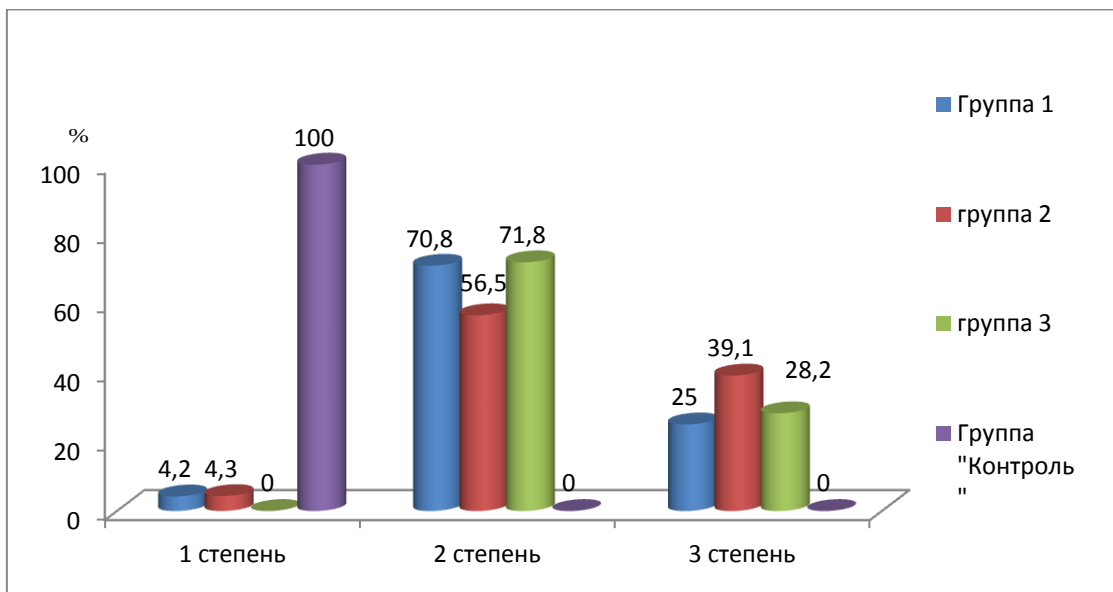


Рис. 3.1. Характеристика групп в зависимости от степени снижения $\Delta\psi$

Таким образом, степень увеличения процента клеток со сниженным МПМ в группе детей с гипореактивным типом течения заболевания в большем проценте случаев соответствовала 2-3, в отличие от детей, внебольничная пневмония которых протекала «классически».

Снижение МПМ является одним из основных показателей инициации митохондриального пути запуска апоптоза. Ключевым событием митохондриального пути апоптоза является повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий за счет раскрытия пор мембраны. В результате стимулируется образование активных форм кислорода, разобщение окислительного фосфорилирования, увеличение содержания Ca^{2+} в цитоплазме, истощение митохондриального пула АТФ.

Таким образом, изменение мембранного потенциала является признаком активации митохондриального запуска апоптоза, а также нарушения энергообразования. Митохондриальный путь запуска апоптоза реализуется путем открытия гигантских пор в мембране митохондрий с последующим поступлением проапоптогенных факторов

(цитохром С, АРАF-1 и др.) в цитоплазму и запуском каспазного каскада. Открытие пор на внутренней мембране митохондрий является потенциал-зависимым, «обратимым» процессом.

Таким образом, при внебольничной пневмонии у детей происходит увеличение процента клеток со сниженным мембранным потенциалом ИКК, что свидетельствует о нарушении процессов энергообеспечения, а также об активации митохондриального «обратимого» пути запуска апоптозаданных клеток. Полученные данные указывают на необходимость коррекции выявленных нарушений.

3.6. Процессы свободнорадикального окисления в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией

Установлено, что в патогенезе многих заболеваний, в том числе пневмонии, имеет значение активация процессов свободнорадикального окисления липидов мембран и снижение параметров антиоксидантной системы организма. В настоящее время важное значение в патогенезе неспецифических заболеваний легких (НЗЛ), к которым относятся, в том числе и пневмония, придается процессам свободнорадикального окисления (СРО): генерации активных форм кислорода (АФК) фагоцитирующими клетками и перекисному окислению липидов (ПОЛ). Показана роль нарушений оксидативного метаболизма в развитии и генезе бронхолегочной патологии.

Образование АФК – тонкий процесс, регулируемый организмом. Живые системы располагают системой антиоксидантной защиты (АОЗ), которая поддерживает концентрацию АФК на стационарном безопасном уровне. Функциональная недостаточность АОЗ ведет к прорыву лавины АФК, что вызывает нарушение защитных и регуляторных функций, процессов биоэнергетики, пролиферации клеток, а также ведет к индукции апоптоза. Кроме того, высокотоксичные АФК вызывают канцерогенные и мутагенные эффекты. Чрезмерная активация свободнорадикального окисления является типовым патологическим процессом, встречающимся при самых различных повреждающих воздействиях на организм и заболеваниях. Избыточная продукция АФК, особенно в сочетании с недостаточностью компенсаторных возможностей систем антиоксидантной защиты, способна приводить к развитию новых и / или усугублению уже существующих патологических изменений в организме. Следовательно, повреждающее действие АФК является значимым фактором развития и прогрессирования различных заболеваний. Дисбаланс в системе "оксиданты–антиоксиданты", обусловленный чрезмерным повышением продукции АФК и / или снижением активности АОЗ, способствует развитию ок-

сидативного стресса (ОС). Необходимо отметить, что на сегодняшний день ОС следует рассматривать как неспецифический патологический процесс, сопровождающий практически любое заболевание. Наиболее значимую роль ОС играет в молекулярных механизмах патогенеза заболеваний легких, что связано с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, а также экзо- и эндогенными факторами активации свободнорадикальных процессов в респираторных путях.

Митохондрии концентрируют в себе большую часть окислительных метаболических путей, содержат многочисленные редокс-переносчики и центры и являются основным источником генерации активных форм кислорода (АФК) в клетке. У детей с ВП при торможении митохондриальных функций в условиях тканевой гипоксии генерация АФК происходит особенно интенсивно. Повышенное количество свободных радикалов не успевает нейтрализоваться системами антиоксидантной антирадикальной защиты и повреждает сами митохондрии. Тем самым формируется порочный круг, приводящий к еще большей биоэнергетической и функциональной недостаточности, деструкции клеточных структур, гибели клеток.

В исследованиях установлена прямая корреляционная связь между характером воспалительного поражения бронхолегочной системы у детей и степенью выраженности изменений перекисного окисления липидов (увеличение малонового диальдегида) сыворотки крови.

По данным М.Семек (2006) развитие системного оксидативного стресса у детей с внебольничной пневмонией сопровождалось угнетением как ферментативного, так и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты, что выражалось в снижении активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, в значительном падении уровней β -каротина, ретинола, аскорбиновой кислоты, α -токоферола, восстановленного глутатиона.

В легких имеются все условия для развития оксидативного стресса: орган непосредственно контактирует с кислородом атмосферного воздуха, ткань легких содержит высокие концентрации ненасыщенных жирных кислот, являющихся субстратом ПОЛ, альвеолярные макрофаги присутствующие в дыхательных путях, вырабатывают в процессе фагоцитоза АФК.

Нарушение состояния равновесия между образованием АФК и их устранением может определять характер течения заболевания. При избыточной продукции АФК повреждают окружающие ткани, инициируют ПОЛ, способствуют развитию воспалительного процесса с высокой степенью активности. Напротив, недостаточное образование

метаболитов кислорода, обладающих бактерицидным действием, может привести к хронизации воспалительного процесса. Кроме того, процессы СРО могут участвовать в патогенезе неспецифических заболеваний легких оказывая непосредственное влияние на состояние иммунной системы, а также на энергообеспеченность иммунных клеток. У больных внебольничной пневмонией нарушение продукции АФК и расстройства иммунитета являются факторами неблагоприятного течения заболевания.

Регистрацию ХМЛ осуществляли на люминесцентном спектрофотометре LS 50B «PERKIN ELMER» по методикам Ю.А. Владимирова и соавт (1991), А.В. Арутюняна и соавт (2000), Z.Changetal (2003).

Определяли:

- S-sp – светосумму за 1 минуту спонтанной ХМЛ, величина которой прямо коррелирует с интенсивностью генерации АКМ;
- S-luc – светосумму за 1 минуту люцигенин-зависимого свечения, величина которой прямо коррелирует с образованием супероксид-анион-радикала;
- S-lum – светосумму за 1 минуту люминол-зависимой ХМЛ, величина которой находится в прямой зависимости от интенсивности продукции гидроксил-радикала;
- h – амплитуду быстрой вспышки Fe^{2+} - индуцированного свечения, свидетельствующую о концентрации гидроперекисей липидов;
- Sind-1 – светосумму за 2 минуты Fe^{2+} -индуцированной ХМЛ, величина которой указывает на скорость образования перекисных радикалов;
- H – амплитуду H_2O_2 – индуцированного люминол-зависимого свечения, величина которой обратно коррелирует с перекисной резистентностью субстрата;
- Sind-2 – светосумму за 2 минуты H_2O_2 - индуцированной люминол-зависимой ХМЛ, величина которой обратно коррелирует с активностью антиоксидантной антирадикальной системы защиты (АОРЗ).

Анализ ХМЛ-параметров сыворотки крови детей с ВП (табл. 3.17) позволил зарегистрировать достоверное повышение уровня продуктов свободнорадикального окисления во всех группах исследования относительно контрольной группы. При этом регистрировалось угнетение антиоксидантной защиты сыворотки крови также во всех группах исследования. В группе 1, в которой заболевание протекало с выраженной клинической картиной, наличием характерных воспалительных изменений в гемограмме, наличием ярко выраженной клини-

ческой картины зарегистрировано наиболее выраженное увеличение ХМЛ-параметров относительной показателей контрольной группы.

Таблица 3.17

ХМЛ-показатели сыворотки крови пациентов с внебольничной пневмонией, (M±m)

Показатель	Группа «Контроль»	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Ssp	0,050±0,003	0,586±0,019*·****	0,422±0,016*·***	0,371±0,017*·**** ****
Sind1	0,117±0,007	1,505±0,04*·****	1,119±0,034*·***	1,004±0,037*·**** ****
h	0,059±0,004	0,699±0,02*·****	0,502±0,02*·***	0,425±0,02*·*** ****
H	0,135±0,009	1,879±0,06*·****	1,088±0,031*·***	0,979±0,04*·*** ****
Sind2	0,177±0,008	1,496±0,05*·****	1,376±0,037*·***	1,245±0,049*·**** ****

Примечания. * – $p < 0,001$ – по отношению к контрольной группе

** – $p < 0,05$ – по отношению к группе 1

*** – $p < 0,001$ – по отношению к группе 2

Показатель (Ssp) превышал аналогичный в контроле в 11,7 раза, показатели, свидетельствующие об интенсивности ПОЛ – (h), (Sind-1) превышали контрольные значения в 11,8 и в 12,8 раза, соответственно. А ослабление антиоксидантной антирадикальной защиты в целом превышали аналогичные значения группы контроль – (Sind-2) и (H) в 10,6 и 11,1 раза.

В группе 2 детей показатель Ssp превышал контрольные значения в 8,4 раза. Интенсификация перекисного окисления липидов была также выражена значительно в сравнении с третьей группой детей, о чем свидетельствовало увеличение концентрации гидропероксидов липидов (h) в 8,5 раз, а образование перекисных радикалов липидной природы (Sind-1) – в 9,6 раза в сравнении с показателями контрольной группы. Ослабление антиоксидантной антирадикальной защиты также были выражены меньше, чем в группе 1. Так, показатель (Sind-2) возрос в 7,8 раза, и снижение устойчивости субстрата к перекисному окислению (H) – в 8,1 раза по сравнению с контрольными ХМЛ-параметрами.

В третьей группе детей, показатель, свидетельствующий об общей генерации АФК (Ssp) достоверно превышал аналогичный в контрольной группе в 7,4 раза. Значительный вклад в этот процесс вноси-

ла интенсификация перекисного окисления липидов. Концентрация гидроперекисей липидов (h) превышала контрольные значения в 7,4 раза, интенсивность накопления перекисных радикалов липидной природы (Sind-1) – в 8,6 раза, соответственно. Активация процессов свободнорадикального окисления происходила на фоне угнетения антиоксидантной системы защиты сыворотки крови. Так показатель (Sind-2) возрос в 7,0 раза, показатель (H) – в 7,3 раза по сравнению с контрольными ХМЛ-параметрами.

Таким образом, выявлено, что развитие внебольничной пневмонии у детей сопровождается повышением интенсивности АФК в целом, в том числе скорости образования перекисных радикалов, интенсификация первичного этапа пероксидации липидов на фоне угнетения антиоксидантной защиты и перекисной резистентности и свидетельствуют о нарушении баланса между генерацией и элиминацией АФК. Подобное состояние редокс-метаболизма следует расценивать как формирование системного оксидативного стресса. Полученные нами данные соответствуют общепринятому представлению о том, что воспаление является одним из типовых патологических процессов, сопряженных с развитием оксидативного стресса. При этом, чем выраженнее клинико-лабораторные проявления заболевания, тем более интенсивнее происходит активация свободно-радикального окисления, и угнетение показателей антиоксидантной антирадикальной защиты. Менее выраженное снижение интенсивности СРО у детей 3 группы, вероятно, обусловлено длительностью воспалительного процесса в бронхолегочной системе, повреждающего респираторный эпителий, ведь длительность догоспитального периода первой и третьей групп достоверно отличались ($12,9 \pm 2,2$ и $6,4 \pm 0,7$).

Проведенный корреляционный анализ всех показателей, отражающих состояние энергообеспечения иммунокомпетентных клеток крови, показал значимые положительные взаимозависимости средней силы между показателями увеличения процента клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий лимфоцитов и моноцитов ($r=0,659$, $p<0,05$), лимфоцитов и гранулоцитов ($r=0,507$, $p<0,05$), моноцитов и гранулоцитов ($r=0,754$, $p<0,05$).

При исследовании значимых корреляций у детей с внебольничной пневмонией между параметрами ферментативной активности лимфоцитов, отражающих активность окислительно-восстановительных реакций в клетке также выявлены взаимозависимости. Так активность СДГ имеет сильную положительную связь с показателями активности ЛДГ ($r=0,645$, $p<0,05$) и α -ГФДГ ($r=0,686$,

$p < 0,05$), а также среднюю положительную связь между значениями активности ЛДГ и α -ГФДГ ($r = 0,550$, $p < 0,05$).

Корреляционный анализ показателей ХМЛ статуса выявлены сильные положительные взаимосвязи между всеми параметрами, отражающими состояние антиоксидантной антирадикальной защиты и показателей свободнорадикального окисления:

- Показатели, отражающие интенсивность ПОЛ h и Sind-1 ($r = 0,996$, $r = 0,977$, $p < 0,05$), Sind-1 и Sind-2 ($r = 0,976$, $p < 0,05$), Sind-1 и H ($r = 0,979$, $p < 0,05$), $< 0,05$), h и Ssp ($r = 0,992$, $p < 0,05$), Sind-1 и Ssp ($r = 0,992$, $p < 0,05$).
- Параметры, свидетельствующие об ослаблении антиоксидантной антирадикальной защиты Sind-2 и H ($r = 0,999$, $p < 0,05$).
- а также взаимосвязь между значениями интенсивности ПОЛ и ослаблении антиоксидантной антирадикальной защиты h и Sind-2 ($r = 0,974$, $p < 0,05$), h и H

Корреляционный анализ выявил значимые положительные взаимосвязи средней и сильной степени между показателями энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток и показателями оксидативного статуса.

- - увеличения процента клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий лимфоцитов и активностью СДГ ($r = 0,634$, $p < 0,05$), активностью α -ГФДГ ($r = 0,549$, $p < 0,05$), активностью ЛДГ ($r = 0,495$, $p < 0,05$).
- увеличения процента клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий гранулоцитов и активностью СДГ ($r = 0,540$, $p < 0,05$), активностью α -ГФДГ ($r = 0,348$, $p < 0,05$), активностью ЛДГ ($r = 0,408$, $p < 0,05$) и отрицательную взаимосвязь с показателем генерации супероксид-радикала Ssp ($r = -0,336$, $p < 0,05$).
- увеличения процента клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий моноцитов и активностью СДГ ($r = 0,455$, $p < 0,05$), активностью ЩФ ($r = 0,336$, $p < 0,05$), и отрицательную взаимосвязь с показателем генерации супероксид-радикала Ssp ($r = -0,383$, $p < 0,05$), образования перекисных радикалов липидной природы Sind-1 ($r = -0,365$, $p < 0,05$), концентрации гидроперекисей липидов h ($r = -0,385$, $p < 0,05$).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что при внебольничной пневмонии у детей взаимозависимыми и сопряженными процессами являются: снижение энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови, митохондриальный путь реализации апоптогенной программы лимфоцитов периферической крови и системная гиперпродукция АФК. Результаты исследования свиде-

тельствуют о формировании при ВП у детей типовой реакции клеток на оксидативный стресс, обеспечивающей, в частности, элиминацию лимфоцитов путем апоптоза. Известно, что снижение мембранного потенциала митохондрий является ранним «обратимым» признаком апоптоза. При этом взаимозависимыми и сопряженными процессами являются: системная гиперпродукция АФК, митохондриальный путь реализации апоптогенной программы лимфоцитов периферической крови, нарушение биоэнергетики этих клеток. Все это указывает на необходимость проведения метаболической, энерготропной терапии при внебольничной пневмонии у детей.

3.7. Характеристика иммунного статуса пациентов с внебольничными пневмониями

Множество работ посвящено исследованию иммунных нарушений и их роли в патогенезе внебольничной пневмонии. Так, Х.М. Вахитов (2009) показал, что развитие внебольничной пневмонии у детей сопровождается не только повышением уровня провоспалительных интерлейкинов, но и существенными нарушениями в составе липопротеидов, в первую очередь, за счет повышения атерогенных фракций в сочетании с интенсивной активацией процессов перекисного окисления липидов. Т.е. основу патогенеза заболеваний внебольничной пневмонии у детей составляет сложное, недостаточно изученное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов с развитием патологической активации различных звеньев иммунной системы.

В случае формирования адекватного иммунного ответа при инфицировании легочной ткани происходит ограничение распространения воспалительного процесса, в связи с чем пневмония в большинстве случаев имеет одностороннюю локализацию. При отсутствии адекватного иммунного ответа происходит изменение клинического течения заболевания.

Одной из ведущих причин осложненного и затяжного течения пневмонии считается изменение иммунологической реактивности организма. В Дальневосточном федеральном округе, в том числе в Хабаровском крае, диагностируются изменения различных звеньев иммунной системы. Изменение иммунологической реактивности может быть наиболее ранним признаком и результатом неблагоприятного влияния различных экологических факторов. Так, Г.А.Мавзютовой (2010) были разработаны и внедрены иммунологические критерии тяжелого и осложненного течения ВП с учетом состояния системной бактериальной эндотоксинеми и антиэндотоксиновой защиты, осо-

бенностей иммунного ответа, являющиеся показанием для иммунокоррекции: снижение показателей фагоцитоза (фагоцитарного индекса и числа), натуральных киллеров CD_{16}^{+}/CD_{56}^{+} ; CD_4^{+} -Т-хелперов, CD_{19}^{+} -В-лимфоцитов, $HLA-DR^{+}$ (антигенов главного комплекса гистосовместимости 2-го класса); иммуноглобулинов классов G, при одновременном многократном увеличении уровней сывороточных провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, TNF-, на фоне значительного снижения содержания IL-4. Влияние бактериальной эндотоксемии влияет на энергообеспеченность иммунной клетки.

Н.В. Морозова и соавт. (2010) установили неадекватный иммунный ответ на бактериальную инфекцию, выражающийся в снижении фагоцитарной активности клеток макрофагального ряда у детей с ВП в Хабаровском крае. Так, при иммунологическом исследовании установлен лимфоцитоз (60,4%) без изменений соотношения субпопуляций лимфоцитов крови, отсутствие реактивных изменений клеточного иммунитета. Отмечено снижение уровня IgM ($1,68 \pm 0,25$ г/л), резко снижена функциональная активность фагоцитов.

Проводились исследования и доказана эффективность иммунокоррекции при внебольничной пневмонии у детей. Так, доказана эффективность применения полиоксидония в комплексе с базисной терапией при тяжелой форме пневмонии. Его использование вызывает положительные клинико-иммунологические эффекты, проявляющиеся активацией клеточных механизмов иммунитета – естественных киллеров, фагоцитоза, Т-лимфоцитов, и устранением цитокинового дисбаланса, что приводит к ускоренному (в среднем на 2 дня) и полному разрешению синдромов воспаления и поражения легочной ткани.

В группе 1 (табл. 3.18) регистрировалось наиболее выраженное увеличение уровня лейкоцитов ($p < 0,001$) на фоне снижения процента лимфоцитов на 7,1% относительно показателей контрольной группы.

В клеточном звене иммунитета отмечалось наибольшее отклонение от контрольных параметров в виде увеличения абсолютных значений $CD3^{+}$, $CD4^{+}$, $CD8^{+}$, $CD16^{+}$, $CD19^{+}$ клеток и снижения процента $CD3^{+}$ -лимфоцитов преимущественно за счет $CD4^{+}$ -клеток. Состояние гуморального звена иммунитета (рис. 3.2.), как и в группе 2 характеризовалось снижением сывороточной концентрации IgA на 40% ($1,2 \pm 0,2$ и $1,97 \pm 0,12$, $p < 0,05$), незначительным увеличением IgM ($1,73 \pm 0,2$ и $1,65 \pm 0,14$, $p > 0,05$), и снижением IgG в 1,4 раз по отношению к значениям контрольной группы ($10,3 \pm 1,3$ и $14,06 \pm 0,72$, $p < 0,05$).

Функциональная активность характеризовалась сниженной спонтанной и высокой стимулированной активностью НСТ-теста как и в других группах. Несмотря на наличие реакции на стимулирование в

виде увеличения показателя НСТ-теста более чем на 40%, потенциал клеток с высокой метаболической активностью ниже относительно групп 2 и 3.

Таблица 3.18

Показатели клеточного звена иммунного статуса детей
с внебольничной пневмонией

Показатель	Группа «Контроль»	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/мл	5,81 $\pm$ 0,20	9,9 $\pm$ 0,7**	7,8 $\pm$ 0,5**	7,7 $\pm$ 0,5**
Лимфоциты, %	43,4 $\pm$ 1,5	40,3 $\pm$ 3,8	54,3 $\pm$ 4,2*	50,25 $\pm$ 2,4*
CD3+/CD45+, %	66,2 $\pm$ 1,54	61,3 $\pm$ 1,4	63,4 $\pm$ 1,6	63 $\pm$ 3,3
CD3+/CD45+, $\times 10^6$ кл/мл	1637,8 $\pm$ 74,9	2314 $\pm$ 243,4**	2656,2 $\pm$ 342,9**	2374,6 $\pm$ 194,3**
CD19+/CD45+, %	12,24 $\pm$ 0,8	19,2 $\pm$ 1,4	17,7 $\pm$ 1,4	14,8 $\pm$ 1,3
CD19+/CD45+, $\times 10^6$ кл/мл	306,00 $\pm$ 24,5	671,9 $\pm$ 66,5	767,9 $\pm$ 25,9	573,6 $\pm$ 63,2
CD4+/CD3+/CD45+, %	38,64 $\pm$ 1,2	31,8 $\pm$ 1,6**	34,8 $\pm$ 1,9	35,3 $\pm$ 2,4
CD4+/CD3+/CD45+, $\times 10^6$ кл/мл	950,40 $\pm$ 44,2	1294,1 $\pm$ 147,9*	1510,9 $\pm$ 261,0*	1325,8 $\pm$ 114,8**
CD8+/CD3+/CD45+, %	21,42 $\pm$ 0,9	26,9 $\pm$ 1,6*	28,8 $\pm$ 1,4**	28,1 $\pm$ 2,4*
CD8+/CD3+/CD45+, $\times 10^6$ кл/мл	528,6 $\pm$ 30,5	1025,3 $\pm$ 121,9**	1144,1 $\pm$ 123,8**	1061,7 $\pm$ 113,1**
CD(16+56)+/CD45+, %	11,56 $\pm$ 1,09	19,6 $\pm$ 1,6	18,7 $\pm$ 1,7	22,1 $\pm$ 2,5
CD(16+56)+/CD45+, $\times 10^6$ кл/мл	277,76 $\pm$ 27,02	760,9 $\pm$ 119,1**	753,1 $\pm$ 120,3**	842,9 $\pm$ 110**

Примечания. * – $p < 0,05$ – по отношению к контрольной группе

** – $p < 0,001$ – по отношению к контрольной группе

Отмечается, снижение ФЧ спонтанного, однако в данной группе пациентов диагностируется увеличение стимулированного показателя ФЧ на 11% от спонтанного (табл. 3.19), тогда как в других группах детей данного прироста не выявлено.

Уровень спонтанной фагоцитарной активности нейтрофилов как и в других группах повышен, однако здесь регистрируется увеличение исходного показателя на 5% при стимулировании, однако показателя контрольной группы не достигает. Считается, что в норме увеличение фагоцитирующих нейтрофилов должно быть не менее 30%.

В группе 2 пациентов диагностировалось также достоверное увеличение лейкоцитов до $7,8 \pm 0,5 \times 10^9$ /мл ($p < 0,001$), преимущественно за счет лимфоцитов, процент которых превышал на 16% контрольные показатели.

Таблица 3.19

Функциональные показатели фагоцитов у детей с внебольничной пневмонией

Показатель	Группа «Контроль»	Группа 1	Группа 2	Группа 3
НСТ сп, усл. ед.	28,31±0,81	26,9±3,6	23,2±3,8	23,8±5,8
НСТ ст, усл. ед.	39,47±0,97	37,9±4,2	35,7±4,2	43,7±7,1
ФЧ сп, ед.	11,46±0,95	8,4±0,77*	8,4±0,8*	9,4±1,0
ФЧ ст, ед.	13,03±1,40	9,46±0,8	8,4±0,7*	9,49±0,9
ФАН сп, %	51,16±0,89	71,7±3,1**	66,1±3,7**	74,6±4,5**
ФАН ст, %	71,93±1,01	75,0±2,6	66±3,6	77,1±3,9

Примечания. * – $p < 0,05$ – по отношению к контрольной группе

** – $p < 0,001$ – по отношению к контрольной группе

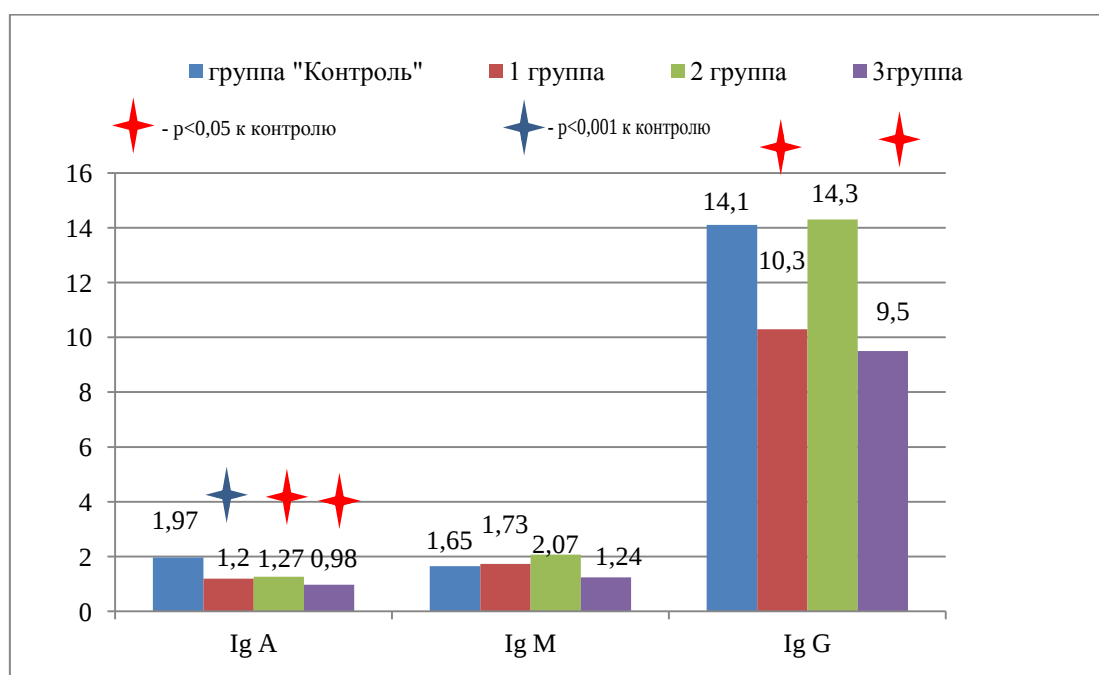


Рис. 3.2. Показатели гуморального звена иммунного статуса детей с внебольничной пневмонией

Состояние клеточного звена иммунитета отличается более выраженным повышением абсолютных значений CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ клеток ($p < 0,001$) (от значений контроля) в сравнении с показателями группами 1 и 3, с одновременным снижением процента CD3+-лимфоцитов в основном за счет CD4+-клеток ($p < 0,05$).

Состояние гуморального звена иммунитета (рис. 3.2) в сравнении с данными контрольной группы характеризовалось также, как в группе 1 снижением сывороточной концентрации IgA на 36%

($1,27 \pm 0,2$ и $1,97 \pm 0,12$, $p < 0,05$) но увеличением IgM на 26% ($2,07 \pm 0,25$ и $1,65 \pm 0,14$, $p > 0,05$), при отсутствии динамики IgG ($14,3 \pm 1,9$ и $14,06 \pm 0,72$, $p > 0,05$).

Функциональный статус, характеризовался более выражено сниженной спонтанной активностью НСТ-теста в отличие от группы 1 (табл. 3.16). При стимулировании регистрировалось увеличение показателя более, чем на 50%, что превышает как показатели контрольной, так и 1 групп. Отмечается снижение ФЧ в спонтанных тестах, и отсутствие реакции на стимулирование. Несмотря на то, что спонтанный уровень ФАН превышает данный показатель в контрольной группе, реакции на стимулирование практически не происходит.

В группе 3 диагностировано достоверное увеличение лейкоцитов, в основном за счет лимфоцитов в сравнении с показателями контрольной группы ($7,7 \pm 0,5 \times 10^9/\text{мл}$ и $5,8 \pm 0,2 \times 10^9/\text{мл}$ соответственно) ($p < 0,001$). Состояние клеточного звена иммунитета отличается (от значений контроля) повышением абсолютных значений CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ клеток с одновременным снижением процента CD3+-лимфоцитов, преимущественно за счет CD4+-клеток. Состояние гуморального звена иммунитета (рис. 3.2) характеризовалось наиболее выраженным относительно других групп снижением сывороточной концентрации IgA в 2 раза ($0,98 \pm 0,2$ и $1,97 \pm 0,12$, $p < 0,001$), IgM в 1,3 раза ($1,24 \pm 0,17$ и $1,65 \pm 0,14$, $p > 0,05$), а также, IgG в 1,5 раза ($9,5 \pm 1,3$ и $14,06 \pm 0,72$, $p < 0,001$) от показателей контрольной группы.

Функциональный статус характеризовался низкой активностью фагоцитов по результатам спонтанного НСТ-теста, однако при стимулировании регистрируется восстановление нитросинего тетразола более, чем на 80%, что свидетельствует о наличии высокого метаболического потенциала клеток. Помимо этого, отмечается снижение ФЧ в спонтанных тестах фагоцитарной активности нейтрофилов относительно параметров контрольной группы, а в стимулированных тестах уровень ФЧ остается на прежнем уровне, что прогнозирует отсутствие ответа на возможную антигенную нагрузку у данной группы пациентов. Хотя спонтанная и стимулированная фагоцитарная активность нейтрофилов превышали показатели контрольной группы в 1,5 раза, резервные возможности клеток моноцитарно-макрофагального ряда (стимулированные тесты ФАН) реализуются значительно хуже. Так в контрольной группе прирост фагоцитов составил 40%, а у пациентов с ВП всего 3%.

Таким образом, в группе 1 детей, заболевание которых протекало с типичной клинической картиной (выраженными клиническими проявлениями и реактивными изменениями в гемограмме воспалитель-

ного характера), наиболее выражено увеличение лейкоцитов за счет гранулоцитов и абсолютных значений CD19+ клеток. В функциональном статусе в данной группе пациентов диагностировался наименьший прирост показателя на стимулирование НСТ-теста, при этом только в данной группе регистрировалась реакция в виде прироста показателя в ФЧ в ответ на стимулирование. Состояние иммунитета группы 2, в которой отсутствовали реактивные изменений в гемограмме, но заболевание протекало со слабовыраженными симптомами заболевания (кашель и симптомами интоксикации), характеризовалось наиболее выраженными изменениями показателей клеточного иммунитета (абсолютных значений CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ клеток), значительным повышением концентрации IgM, без динамики IgG; снижением функциональной активности фагоцитарных факторов. В иммунном статусе детей, пневмония которых протекала без клинической картины и с отсутствием воспалительных изменений в гемограмме (группа 3) регистрируется наиболее выраженное увеличение как абсолютного значения, так и процента CD16+клеток относительно показателей других групп; наибольшее снижение сывороточных концентраций всех классов Ig (A, M, G), высокий потенциал клеток с метаболической активностью в НСТ-тесте.

3.8. Оценка эффективности применения элькара в комплексной терапии внебольничной пневмонии у детей

Лимфоциты – это клетки, выполняющие не только специальные функции иммунной защиты. Являясь главными клетками иммунной системы, обеспечивающими гуморальный и клеточный иммунный ответ, они являются элементами единой информационной системы, точно отражающей состояние организма и процесс его развития. Кроме того, лимфоциты, будучи мигрирующими клетками, способны отражать изменения во всех клеточных популяциях организма. Ряд авторов относит лимфоциты периферической крови к «энзиматическому зеркалу тканей». Нами были разделены все обследованные дети в зависимости от уровня увеличения процента клеток со сниженным $\Delta\psi$ лимфоцитов для подбора дозы энерготропной метаболической терапии следующим образом:

- 1 степень – уровень МПМ от 0 до 35% (норма)
- 2 степень – уровень МПМ от 36 до 75%
- 3 степень – уровень МПМ от 76% и более

Были разработаны схемы подбора дозы Элькар в зависимости от степени изменения снижения мембранного потенциала митохондрий лимфоцитов у детей с внебольничной пневмонией. Препарат назна-

чался перорально в виде капель, три раза в день, через сутки после нормализации температур тела. Дети получали следующие дозировки препарата:

Дети до 1 года: 75 мг 2-3 раза в день – 150-225 мг/сут:

0 степень – 150 мг/сут (4 капли × 2 раза в день)

1 степень – 185 мг/сут (5 капель × 2 раза в день)

2 степень – 225 мг/сут (4 капли × 3 раза в день)

Дети от 1 года до 6 лет: 100 мг 2-3 раза в день – 150-300 мг/сут:

0 степень – 150 мг/сут (4 капли × 2 раза в день)

1 степень – 225 мг/сут (4 капли × 3 раза в день)

2 степень – 300 мг/сут (5 капель × 3 раза в день)

Дети от 6 до 12 лет: 200-300 мг 2-3 раза в день – 400-900 мг/сут:

0 степень – 400 мг/сут (10 капель × 2 раза в день)

1 степень – 650 мг/сут (10 капель × 3 раза в день)

2 степень – 900 мг/сут (15 капель × 3 раза в день)

Дети старше 12 лет: 300 – 500 мг 2-3 раза в день – 600-1500 мг/сут:

0 степень – 600 мг/сут (10 капель × 3 раза в день)

1 степень – 1000 мг/сут (25 капель × 2 раза в день)

2 степень – 1500 мг/сут (25 капель × 3 раза в день)

Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне стандартной терапии и терапии с Элькар

Одним из главных критериев эффективности терапии ВП является устранение основных клинических проявлений: кашля, симптомов интоксикации, наличие которых отрицательно сказывается на общем самочувствии больного.

Через неделю после обращения в стационар и начала лечения обнаруживается четкая тенденция к уменьшению проявлений симптомов интоксикации, урежение и купирование кашля. На фоне схемы лечения с включением Элькар кашель купировался в более ранние сроки, в среднем, к $6,1 \pm 0,6$ дню, чем в группе «стандартная терапия» – $8,09 \pm 0,7$ день ($p < 0,05$). В процессе лечения частота и интенсивность кашля снижались к $3,4 \pm 0,3$ дню в группе «стандартная терапия+Элькар», в группе «стандартная терапия» данная динамика регистрировалась в среднем к $4,08 \pm 0,5$ дню. Симптомы интоксикации в процессе лечения в группе «стандартная терапия» уменьшались к $2,5 \pm 0,2$ дню и исчезали к $4,04 \pm 0,3$ дню, в то время как в группе детей, получавших Элькар данные показатели были $1,89 \pm 0,35$ и $3,1 \pm 0,2$ дня соответственно (табл. 3.20).

Таблица 3.20

Динамика клинических проявлений ВП у детей в зависимости от
схемы терапии (дней)

Клинические проявления	Группа исследования		p
	«стандартная терапия+Элькар»	«стандартная терапия»	
Кашель			
снижение интенсивности	3,2±0,2	4,4±0,3	<0,05
купирование симптома	6,0±0,3	8,3±0,4	<0,05
Симптомы интоксикации			
снижение выраженности	1,9±0,09	2,6±0,1	<0,05
Купирование	3,1±0,2	4,04±0,2	<0,05

Эффективность лечения оценивалась через 1 месяц после клинико-рентгенологического выздоровления пациентов и показала, что у детей с ВП получивших в комплексной терапии заболевания Элькар, по сравнению с детьми, получающими стандартное лечение, активность окислительно-восстановительных ферментов СДГ, ЛДГ и α -ГФДГ повысилась в 1,2-1,8 раз и почти у всех детей приблизилась к показателям нормы. У детей, получивших стандартное лечение, даже через 1 месяц после перенесенного заболевания в 84% случаев сохранялись нарушения энергетического статуса клеток.

Наиболее выраженное восстановление показателей ферментативной активности диагностировалось в группе 3. Так, активность СДГ в группе детей, получивших Элькар, увеличилась в 1,4 раза по сравнению с исходным показателем активности фермента и 1,37 раза в сравнении с показателями группы «стандартная терапия» ($p<0,001$). Активность α -ГФДГ увеличился в 1,7 раза ($p<0,001$), а ЛДГ в 1,8 раза в сравнении с исходным показателем ($p<0,001$). В группах 1 и 2 активность СДГ повысилась в 1,3 и 1,1 раза соответственно, но показатели контроля не достигла. Диагностировано повышение активности ЛДГ и α -ГФДГ выше контрольной группы во всех группах исследования на фоне «стандартная терапия + Элькар», однако показатели разнородности лимфоцитов по активности ферментов снизилась.

Кроме того, отмечено достоверное снижение коэффициента асимметрии с $0,36\pm0,08$ до $0,15\pm0,01$, а также снижение разнородности лимфоцитов по активности СДГ и α -ГФДГ (коэффициент V составлял, соответственно, $13,0\pm0,17$ и $16,27\pm1,9$), что свидетельствует о нормализации баланса клеток с высокой и низкой активностью, вос-

становлении функционирования ферментов. Отмечено восстановление показателей активности кислой и щелочной фосфатаз нейтрофилов и кислой фосфатаз лимфоцитов у детей, получавших «стандартную терапию + Элькар» во всех группах исследования в отличие от «стандартной терапии», где показатели ухудшились через 1 месяц после выздоровления (табл. 3.21).

Таблица 3.21

Цитохимические показатели активности ферментов у детей с ВП через 1 месяц (С – стандартная терапия, СЭ – стандартная терапия+Элькар)

Показатель	Группа исследования	Группа «Контроль» (n=30)	Внебольничная пневмония		
			Группа 1	Группа 2	Группа 1
СДГ, гр/кл.	С	23,42±0,58	19,4±1,6*	19,6±2,9	16,9±0,7*
	С +Э		21,7±0,85	21,24±1,14	23,29±2,0**
α-ГФДГ, гр/кл.	С	12,85±0,82	14,7±1,8	13,7±1,93	13,2±1,3
	С +Э		19,4±1,62*	16,4±1,25*	22,73±0,81*** *
ЛДГ, гр/кл.	С	11,75±0,96	22,8±2,9*	22,8±3,4*	20,3±0,98*
	С +Э		23,2±1,5*	24,6±1,64*	36,3±0,6***
СДГ/ σ-ГФДГ	С	1,80±0,71	1,37±0,11	1,47±0,15	1,34±0,1
	С +Э		1,17±0,11	1,35±0,09	1,02±0,05
СДГ/ ЛДГ	С	1,98±0,06	0,9±0,09*	0,9±0,14*	0,84±0,05*
	С +Э		0,96±0,07*	0,9±0,07*	0,64±0,07*
ЛДГ/ σ-ГФДГ	С	0,91±0,03	1,61±0,12*	1,69±0,2*	1,59±0,08*
	С +Э		1,25±0,12*	1,59±0,17*	1,6±0,08*
МП, у.е.	С	189,18±2,8	190±4,2	192±3,7	191±3,06
	С +Э		192±1,7	191±2,07	186,5±3,5
КФН, у.е.	С	102,14±0,51	119±5,9*	114±4,5*	121,7±5,7*
	С +Э		105±1,5**	106±1,94	
КФЛ, %	С	65,72±0,49	52,8±5,9*	47,5±6,3*	66±2,1
	С +Э		59,5±3,5	67,7±2,4**	
ЩФ, у.е.	С	45,59±0,78	60,7±1,8*	44,6±1,3	33,5±6,4
	С +Э		83±1,8***	71,8±1,2***	47,5±1,5**

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий к группе контроль

** – $p < 0,05$ - достоверность по отношению к группе «Стандартная терапия»

Таким образом, через месяц после клинического выздоровления у детей с ВП, получавших в комплексной терапии Элькар, диагностировано улучшение показателей активности окислительно-восстановительных ферментов, указывающие на нормализацию энер-

гетического статуса лимфоцитов, по сравнению с детьми, получавшими только стандартную терапию.

При оценке процента клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий ($\Delta\psi$) через 1 месяц после выздоровления диагностировалось (табл. 3.22) незначительное улучшение энергообеспеченности лейкоцитов ($p < 0,001$). Так показатель, отражающий процент клеток со сниженным МПМ, у лимфоцитов улучшился на 13%, у моноцитов на 18%, у гранулоцитов на 49%, при этом показатели по-прежнему превышали контрольные значения в 2, 7 и 5,7 раз соответственно.

Таблица 3.22

Содержание ИКК со сниженным мембранным потенциалом митохондрий периферической крови у детей с ВП ($M \pm m$, %)

Популяции лейкоцитов	Группа «Контроль» (n=30)	Внебольничная пневмония		
		До лечения (n=71)	Группа исследования	
			«стандартная терапия+Элькар» (n=25)	«стандартная терапия» (n=25)
Лимфоциты	28,9 $\pm$ 2,5	67,2 $\pm$ 2,08***	29,4 $\pm$ 3,4	57,9 $\pm$ 3,7***
Гранулоциты	2,2 $\pm$ 0,4	24,8 $\pm$ 2,7***	7,7 $\pm$ 1,0*	12,6 $\pm$ 2,8***
Моноциты	4,2 $\pm$ 0,7	38,2 $\pm$ 2,9***	4,05 $\pm$ 0,7	31,2 $\pm$ 3,5***

Примечания. * – $p < 0,001$ – достоверность различий к группе контроль

** – $p < 0,05$ - достоверность по отношению к группе «Стандартная терапия+Элькар»

При оценке процента клеток со сниженным МПМ на фоне включения «Элькар» через 1 месяц после выписки из стационара было выявлено достоверное улучшение показателей. Так диагностировано полное восстановление данного показателя лимфоцитов и моноцитов (29,4 $\pm$ 3,4 и 4,05 $\pm$ 0,7 соответственно). Однако процент клеток со сниженным МПМ гранулоцитов не достиг значения контрольной группы, хотя и уменьшился в 3,2 раза.

Таким образом, на фоне приема препарата «Элькар», у детей с ВП происходит улучшение показателей энергообеспеченности ИКК, что проявляется в снижении процента клеток с пониженным $\Delta\psi$ лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов.

Хемилюминесцентный анализ процессов биогенеза АФК в сыворотке крови детей через месяц после клинико-рентгенологического выздоровления выявил, что в группе детей, получавших «стандартную терапию» в динамике сохраняются выраженные нарушения биогенеза АФК на системном уровне, несмотря на незначительную динамику

показателей к улучшению. Показатель, свидетельствующий об общей генерации АФК (Ssp) хотя и снизился более чем на 70%, но значений контрольной группы так и не достиг и достоверно превышал его в 2,2 раза (табл. 3.23).

Таблица 3.23

Показатели хемилюминесценции (в отн.ед) сыворотки крови у детей с внебольничной пневмонией через 1 месяц в зависимости от схемы терапии (M±m)

Показатель	Группа «контроль»	Группа исследования			
		«Стандартная терапия+Элькар»		«Стандартная терапия»	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ssp	0,050±0,003	0,479±0,03	0,068±0,005**	0,467±0,02	0,111±0,007*
Sind1	0,117±0,007	1,294±0,06	0,172±0,01**	1,204±0,04	0,236±0,01*
h	0,059±0,004	0,597±0,04	0,074±0,006**	0,539±0,02	0,122±0,008*
H	0,135±0,009	1,249±0,06	0,168±0,04**	1,196±0,04	0,240±0,018*
Sind2	0,177±0,008	1,579±0,08	0,205±0,013**	1,508±0,05	0,330±0,02*

Примечания: * - $p < 0,001$ – по сравнению с группой «контроль»,

** - $p < 0,001$ - по сравнению к группе «стандартная терапия».

Интенсификация перекисного окисления липидов также оставалась на высоком уровне. Концентрация гидроперекисей липидов (h) превышала контрольные значения в 2,1 раза, интенсивность накопления перекисных радикалов липидной природы (Sind-1) – в 2,0 раза, соответственно, несмотря на то, что данные показатели снизились в десятки раз в сравнении с исходными значениями. Помимо этого, сохранялось угнетение антиоксидантной антирадикальной системы защиты сыворотки крови, показатель (Sind-2) в 1,9 раза, (H) – в 1,8 раза превышали контрольные ХМЛ-параметры. В группе детей, получавших Элькар в дополнение стандартной терапии, отмечено значительно более выраженное восстановление показателей свободнорадикального окисления и антирадикальной защиты в сравнении с показателями группы «стандартная терапия». Так, показатель интенсивности свободнорадикальных процессов (Ssp) снизился в 6,7 раз, в 7,6 раз снизилась концентрация гидроперекисей липидов (h), и в 7,2 раза сни-

зилось образования перекисных радикалов липидной природы (Sind-1) относительно исходных показателей. Показатели же антиоксидантной защиты улучшились, об этом свидетельствовало снижение показателя (Sind-2) в 7,5 раза, а также увеличение резистентности к перекисному окислению (Н снизилась в 7,2 раза) относительно исходных показателей.

Таким образом, применение Элькара корригирует нарушение окислительного метаболизма, в виде снижения генерации АФК в целом, в том числе скорости образования перекисных радикалов, интенсификации первичного этапа пероксидации липидов, а также улучшает активность антиоксидантной антирадикальной защиты.

Клинический случай ребенка Я., 2 года 5 месяцев.

В условиях соматического отделения клиники Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД с 13.04.15 по 24.04.15 находилась на обследовании и лечении пациентка – Дарья Я., 2 года 5 месяцев, с клиническим диагнозом: Внебольничная пневмония двусторонняя, острая, очаговая, средней степени тяжести, неуточненной этиологии. Бронхообструктивный синдром.

Поступила с жалобами: малопродуктивный кашель, повышение температуры тела, одышку.

Из анамнеза: болеет 14 дней, заболевание началось остро с сухого кашля, одышки. Получала ингаляции с Беродуалом в течение 5 дней, Супракс в возрастной дозировке в течение 4 дней, без эффекта. На 10 день заболевания кашель стал влажный, повышение температуры тела до 39°C. Обратились к участковому педиатру, ребенок направлен на стационарное обследование и лечения.

Anamnesis vitae: Ребенок от 25-летней здоровой женщины, от I беременности, протекавшей без особенностей. Ребенок от I родов на сроке 39 недель, с массой тела при рождении 3450г, длиной тела 50 см. Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Росла и развивалась по возрасту. Находилась на естественном вскармливании с рождения. Переносит ОРВИ до 3 раз в год. С грудного возраста аллергия на пищевые продукты. С рождения наблюдалась у невролога по поводу ПЭП: синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, легкой степени тяжести.

Состояние при поступлении средней степени тяжести, обусловленное симптомами интоксикации (повышение температуры тела до 39), бронхообструкцией. Телосложение правильное. Питание удовлетворительное. Тургор тканей сохранен. Кожные покровы – чистые, бледные, шелушение щек. Слизистые оболочки ротовой полости -

чистые, зев гиперемирован. Носовое дыхание затруднено, отделяемое слизистое. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система: без видимых деформаций. Сердечно-сосудистая система: пульс 136 в 1 минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные. Система органов дыхания: ЧД 30 в 1 минуту. Перкуссия легких: легочной звук над всей поверхностью легких. Аускультация легких: дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, единичные крепитирующие хрипы справа в нижней доле. Язык влажный, не обложен. Живот нормальной конфигурации, мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не увеличена. Физиологические отправления в норме. Физическое развитие: масса тела: 12,3 кг, длина тела: 86 см, окружность грудной клетки: 43см, окружность головы 41 см. Микросомия, дисгармоничное.

В отделении проведено обследование:

1. Общий анализ крови от 14. 04. 2015г: Нб –119г/л, Э – $3,87 \cdot 10^{12}$ /л, Л – $14,0 \cdot 10^9$ /л, п –2 %, с – 64%, э – 1%, б – 0%, л –27%, м – 6%, СОЭ – 40мм/ч.
2. Биохимия крови от 14.04.15: общ.белок-75,86г/л; альбумин – 40г/л.
3. Рентгенография ОГК от 14. 04. 2015г: мелкие средней плотности очаговые тени с обеих сторон в нижней доле. Избыточен сосудистый рисунок, паравазальный отек. Корни гомогенизированы, расширены. Диафрагма четкая. Увеличение дуг легочной артерии, левого предсердия, вилочковой железы. Заключение: пневмония очаговая двухсторонняя.
4. ПЦР мазка из зева на Cl. pneumoniae, Мус. pneumoniae от 18.04.15 – отрицательно.
5. Иммунограмма от 14.04.15: лейкоциты $14 \cdot 10^9$ /л, Т-лимфоциты (CD3+/CD45+) -73%, Т-lymphs (CD3+) AbsCnt – 2751, Т-supressor % Lynphs (CD3+CD8+/CD45+) –34, Т-supressorlynphs (CD3+CD8+) AbsCnt – 1274 (190-1140), Thelper % ofLymphs (CD3+ CD8+/CD45+) – 39% (31-60%), Thelper (CD3+CD4+) AbsCnt – 1479, NKLYmphs % ofLymphs (CD 16+56+/CD45+) – 9%, NKLYmphs (CD 16+56+) AbsCnt – 337, BLYmphs % ofLymphs (CD19+/CD45+) – 18%, BLYmphs (CD 19+) AbsCnt – 690. Лимфоциты-27%, ФАН (40-80%): спонтанная 83%, стимулированная 74%, фагоцитарное число (3-10): спонтанное 6,2%, стимулированное 6,0%, НСТ-тест нейтрофилов: спонтанный 54% (до 10), стимулированный 59% (>20-80).IgA 0,6 МЕ/мл, IgM 1,7 МЕ/мл, IgG 12 МЕ/мл, ЦИК - 49 у.е.

6. ХМЛ анализ оксидативного статуса от 14.04.15: Ssp 0,590 отн. ед., Sind-1 1,525 отн. ед., h 0,732 отн. ед., Sind-2 1,792 отн. ед., H 1,427 отн. ед.

При исследовании активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов у ребенка выявлено снижение активности СДГ в 1,4 раза по сравнению с группой контроля, на фоне увеличения энзиматической активности α -ГФДГ в 1,2 и ЛДГ в 2,6 раз, то есть наблюдалось снижение аэробного метаболизма в сторону повышения анаэробных процессов (табл. 3.24).

Таблица 3.24

Показатели цитохимической активности ферментов лейкоцитов у ребенка Дарьи Я.

Показатель	Контроль	1 сутки госпитализации	Через 1 месяц
СДГ, гр/кл.	23,4 $\pm$ 0,58	16,9	22,7
α -ГФДГ, гр/кл.	12,8 $\pm$ 0,82	15,2	17,9
ЛДГ, гр/кл.	11,7 $\pm$ 0,96	30,7	19,5
СДГ/ σ -ГФДГ	1,8 $\pm$ 0,71	1,1	1,3
СДГ/ ЛДГ	1,9 $\pm$ 0,06	0,6	1,2
ЛДГ/ σ -ГФДГ	0,9 $\pm$ 0,03	2,0	1,1
МП, усл.ед.	189,2 $\pm$ 2,8	196	193
КФН, усл.ед.	102,1 $\pm$ 0,51	100	108
КФЛ, %	65,7 $\pm$ 0,49	54	54
ЩФ, усл.ед.	45,6 $\pm$ 0,78	86	120

Увеличение соотношения ЛДГ/ α -ГФДГ в 2,2 раза, свидетельствующее об обеспечении энергией клеток за счет компенсаторного повышения малоэффективного анаэробного пути получения энергии. Значительное повышение активности фермента ЩФ свидетельствует об активации бактериостатических механизмов. Полученные данные свидетельствуют, что энергообеспечение клеток идет в ходе окисления глюкозы и образования молочной кислоты.

Анализ показателей процентного содержания клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий выявил, что у ребенка Дарьи Я. (табл.3.25), течение внебольничной пневмонии сопровождается увеличением процента лимфоцитов в 1,8 раза, гранулоцитов в 2,1 раза, моноцитов в 1,6 раз со сниженным МПМ, что также свидетельствует о дефиците энергообеспеченности ИКК.

Таблица 3.25

Процент клеток со сниженным мембранным потенциалом ребенка Дарьи Я., (%)

	Лимфоциты	Гранулоциты	Моноциты
Контроль (М±m)	28,9±2,5	2,2±0,4	4,2±0,7
1-е сутки госпитализации	53,59	4,49	7,01
Через 1 месяц	23,8	2,6	2,2

В отделении пациентка получала лечение: диета стол № 5, цефотаксим 400мг 3р/д в/м (13.04-23.04); Ингаляции с Беродуалом 5кап х 3р/д (13. 04 по 17. 04. 15); Ингаляции с Пульмикортом 125мкг х 2р\д (13. 04 - 17. 04.15); Ингаляции с NaCl 0,9% 2р/д (17.04 - 23. 04.15); УВЧ на грудную клетку №7, УФО носа, зева №5.

В связи с выявленными нарушениями совместно со стандартной терапией с 15.04. пациентка получала Элькар 5 капель 3 раза в день в течение месяца. На фоне проведенного лечения состояние ребенка улучшилось: симптомы интоксикации купировались на 3 сутки, физические изменения в легких исчезли на 6 сутки, кашель купирован на 5 сутки. Через 1 месяц после клинико-рентгенологического выздоровления ВП при повторном обследовании выявлена нормализация показателей энергетического обмена. Так показатель активности фермента СДГ (табл. 3.37) достиг контрольных значений, α -ГФДГ и ЛДГ снизились в срвнении с исходными данными, диагностировано нормальное количество клеток с типичной активностью ферментов (по коэффициенту E). Активность окислительно-восстановительных энзимов также достигла контрольных показателей. Регистрировалось нормализация процента лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов со сниженным мембранным потенциалом митохондрий (табл. 3.38), что указывает на восстановление энергетического метаболизма ИКК, а также снижение процента клеток, подвергшихся апоптозу. Помимо нормализации процессов энергообеспечения ИКК, выявлено восстановление равновесия в системе оксидант-антиоксидантной системы (табл. 3.26)

Таким образом, включение метаболического энерготропного препарата Элькар в стандартную терапию внеблнничной пневмонии способствовало восстановлению показателей энергообеспеченности ИКК у ребенка Дарьи Я. Активность окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов, а также процент клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов достигли нормативных значений. Помимо

этого регистрировалось снижение активности свободнорадикальных процессов и нормализация функционирования антирадикальной защиты.

Таблица 3.26

ХМЛ-показатели сыворотки крови пациентки Дарьи Я.

Показатель	Группа «контроль»	До лечения	После лечения
Ssp	0,050±0,003	0,590*	0,09**
Sind1	0,117±0,007	1,525*	0,216**
H	0,059±0,004	0,732*	0,099**
H	0,135±0,009	1,427*	0,216**
Sind2	0,177±0,008	1,792*	0,252**

Примечания. * – $p < 0,05$ – по отношению к контрольной группе

** – $p < 0,05$ – по отношению к группе «до лечения»

Клинический случай ребенка Т., 3 года 8 месяцев.

В условиях соматического отделения клиники НИИ охраны материнства и детства с 20.02.14 по 11.03.14 находилась на обследовании и лечении пациент – Данила Т., 3 г 8мес, с клиническим диагнозом: Пневмония внебольничная очаговая в нижней доле справа, острого течения, неуточненной этиологии, среднетяжелая.

Поступил с жалобами: на малопродуктивный кашель, насморк, повышение температуры тела до 39°C , снижение аппетита.

Из анамнеза: ребенок болеет 5 дней, заболевание началось с появления кашля, повышения температуры тела, насморка. Получал симптоматическую терапию. На фоне лечения кашель усилился, температура сохранялась. На 5 день болезни проведена рентгенография органов грудной клетки, диагностирована пневмония. Направлен на стационарное обследование и лечение.

Anamnesis vitae: Ребенок от 32 летней здоровой женщины, от II беременности. В анамнезе матери эрозия шейки матки. Во время беременности женщина перенесла ОРВИ в первой половине. Получала противовирусную терапию. Во второй половине отмечалась протеинурия. Ребенок от I родов на сроке 39 недель, с массой тела при рождении 2950г, длиной тела 48 см. Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Рос и развивался по возрасту. Находился на естественном вскармливании с рождения. Наблюдался у невролога по поводу ПЭП: гипоксического генеза, легкой степени тяжести. Переносит ОРВИ до 3 раз в год.

Состояние при поступлении средней степени тяжести, обусловленное симптомами интоксикации, умеренно выраженными. Пра-

вильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледные, периорбитальный цианоз. Слизистая ротоглотки розовая. Зубы санированы. Небные миндалины нормальных размеров. Подчелюстные лимфатические узлы 0,5см, безболезненные. Носовое дыхание не затруднено, из носовых ходов скудное слизистое отделяемое. Тоны сердца громкие, ритмичные. ЧСС 110 в минуту. Перкуторно легочный звук над всей поверхностью легких. Аускультативно в легких дыхание жесткое, с двух сторон влажные мелкопузырчатые хрипы, больше справа. ЧД 26 в минуту. Язык влажный, не обложен. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме. Физическое развитие: мезосоматическое, гармоничное. Масса – 14,4 кг, рост – 99 см, окр.гр.клетки – 52 см.

В отделении проведено обследование:

1. Общий анализ крови от 21.02.14: Hb – 118 г/л, Э – $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, Л – $6,0 \cdot 10^9$ /л, п – 7%, с – 55%, э – 0%, б – 0%, л – 32%, м – 4%, плазматические клетки – 2%, СОЭ – 14 мм/ч.
2. Биохимия крови от 21.02.14: альбумин – 41г/л; общий белок – 79,1г/л.
3. Рентгенография ОГК от 20.02.14: Диафрагма куполообразной формы, контуры ее ровные, четкие, высота стояния диафрагмы не изменена, синусы плевры обычной конфигурации с четкими контурами. Легочные поля обычной прозрачности, отмечается усиление, обогащение легочного рисунка за счет отека периваскулярной и перибронхиальной ткани, корень теряет свою структурность. Справа в S3,6 очаговая инфильтрация, не однородная. Заключение: Пневмония правосторонняя очаговая.
4. ПЦР мазка из зева на Cl. pneumoniae, Muc. pneumoniae от 21.02.14 – отрицательно.
5. Иммунограмма от 21.02.14: лейкоциты $6,7 \cdot 10^9$ /л, Т-лимфоциты (CD3+/CD45+) -66%, T-lymphs (CD3+) AbsCnt – 3624, T-supressor % Lynphs (CD3+CD8+/CD45+) –38 , T-supressorlynphs (CD3+CD8+) AbsCnt – 2113, Thelper % ofLymphs (CD3+ CD8+/CD45+) – 28%, Thelper (CD3+CD4+) AbsCnt – 1526, NKLYmphs % ofLymphs (CD 16+56+/CD45+) – 23, NKLYmphs (CD 16+56+) AbsCnt – 1259, BLYmphs % ofLymphs (CD19+/CD45+) – 11%, BLYmphs (CD 19+) AbsCnt – 610. Лимфоциты-82%, ФАН (40-80%): спонтанная 61%, стимулированная 76%, фагоцитарное число (3-10): спонтанное 6,2%, стимулированное 8,2%, НСТ-тест нейтрофилов: спонтанный 3,2% (до 10), стимулированный 10% (>20-80). IgA 3,8 МЕ/мл, IgM 1,65 МЕ/мл, IgG 18 МЕ/мл, IgE 6,8 МЕ/мл, ЦИК 45 у.е.

6. ХМЛ анализ оксидативного статуса от 21.02.14: Ssp 0,290 отн. ед., Sind-1 0,888 отн. ед., h 0,360 отн. ед., Sind-2 1,199 отн. ед., H 0,936 отн. ед.

При исследовании активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов выявлено, что у ребенка Данилы Т. уже на 7 день заболевания активность СДГ в 1,6 раза превышает значения контрольных показателей, а также избыток клеток с типичной активностью фермента (коэффициент $E > 0$) и увеличение разнородности клеток по активности фермента (коэффициент V составил 15,26), что свидетельствует о пренапряжении классического пути энергообеспечения ИКК (табл. 3.27).

Таблица 3.27

Показатели цитохимической активности ферментов лейкоцитов у ребенка Данилы Т.

Показатель	Контроль	1 сутки госпитализации	Через 1 месяц
СДГ, гр/кл.	23,4±0,58	37,5	23,3
α-ГФДГ, гр/кл.	12,8±0,82	19,9	12,4
ЛДГ, гр/кл.	11,7±0,96	23,6	12,8
СДГ/ σ-ГФДГ	1,8±0,71	1,9	1,9
СДГ/ ЛДГ	1,9±0,06	1,6	1,8
ЛДГ/ σ-ГФДГ	0,9±0,03	1,2	1,0
МП, усл.ед.	189,2±2,8	180	188
КФН, усл.ед.	102,1±0,51	116	102
КФЛ, %	65,7±0,49	67	74
ЩФ, усл.ед.	45,6±0,78	119	20

Регистрировалось повышением активности α-ГФДГ и ЛДГ (в 1,6 и 1,7 раза соответственно) с преобладанием пула клеток с высокой активностью ЛДГ, а также увеличение соотношения ЛДГ/α-ГФДГ в 1,4 раза свидетельствующем об обеспечении энергией клеток за счет компенсаторного повышения малоэффективного анаэробного пути получения энергии. Снижение активности миелопероксидазы свидетельствовало о снижении процессов бактериального киллинга, а также антиоксидативных возможностей в органеллах нейтрофилов. Таким образом, диагностировано напряжение энергетического обмена и активация малоэффективного анаэробного пути.

Анализ показателей процентного содержания клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий (табл. 3.28) выявил, что у ребенка Данилы Т. течение внебольничной пневмонии сопровождается увеличением процента лимфоцитов в 3,3 раза, гранулоцитов в

36,9 раза, моноцитов в 22,2 раз со сниженным МПМ, что также свидетельствует значительно выраженном дефиците энергообеспеченности ИКК.

В отделении ребенок получал лечение: диета стол № 5, цефотаксим 450мг 3р/д в/м (20.02-07.03); лазолван 2,5мл 3р/д (21.02-04.03); ЭВТ на грудную клетку слева №4; ингаляции с физ.раствором, лазолваном №6; органный электрофорез № 4.

Таблица 3.28

Процент клеток со сниженным мембранным потенциалом ребенка
Данилы Т., (%)

	Лимфоциты	Гранулоциты	Моноциты
Контроль (М±m)	28,9±2,5	2,2±0,4	4,2±0,7
1-е сутки госпитализации	93,99	81,39	93,16
Через 1 месяц	26,95	10,3	8,9

В связи с выявленными нарушениями совместно со стандартной терапией с 22.02. пациент получал Элькар 5 капель 3 раза в день в течение месяца. На фоне проведенного лечения состояние ребенка улучшилось: физикальные изменения в легких исчезли на 6 сутки, кашель купирован на 8 сутки.

Через 1 месяц после клинико-рентгенологического выздоровления внебольничной пневмонии при повторном обследовании выявлена нормализация показателей энергетического обмена. Так показатели активности СДГ, α -ГФДГ и ЛДГ (табл. 3.24) достигли контрольных значений, диагностировано нормальное количество клеток с типичной активностью ферманов (по коэффициенту Е). Активность окислительно-восстановительных энзимов также достигла контрольных показателей. Регистировалось нормализация процента лимфоцитов со сниженным мембранным потенциалом митохондрий, а также снижение в 8 и 10 раз процента гранулоцитов и моноцитов соответственно со сниженным МПМ (табл. 3.25), что указывает на восстановление энергетического метаболизма ИКК, а также снижение процента клеток, подвергшихся апоптозу. У пациента Данилы Т. на фоне лечения препаратом Элькар отмечено восстановление показателей свободнорадикального окисления и антирадикальной защиты в сравнении с исходными данными. Так, показатель интенсивности свободнорадикальных процессов (Ssp) снизился в 8,1 раза, в 9,7 раз снизилась концентрация гидроперекисей липидов (h), и в 7,5 раза снизилось образования пере-

кисных радикалов липидной природы (Sind-1) относительно исходных показателей. Показатели же антиоксидантной защиты улучшились, об этом свидетельствовало снижение показателя (Sind-2) в 8,3 раза, а также увеличение резистентности к перекисному окислению (Н снизилась в 8,3 раза) относительно исходных показателей (табл. 3.29).

Таким образом, включение Элькар в стандартную терапию внебольничной пневмонии у ребенка Данилы Т. способствовало восстановлению активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов, а также снизить процент клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, что свидетельствует о восстановлении энергообеспеченности ИКК.

Таблица 3.29.

ХМЛ-показатели сыворотки крови пациентки Данилы Т.

Показатель	Группа «контроль»	До лечения	После лечения
Ssp	0,050±0,003	0,290*	0,036**
Sind1	0,117±0,007	0,888*	0,119**
h	0,059±0,004	0,360*	0,037**
H	0,135±0,009	0,936*	0,113**
Sind2	0,177±0,008	1,199*	0,145**

Примечания. * – $p < 0,05$ – по отношению к контрольной группе

** – $p < 0,05$ – по отношению к группе «до лечения»

А также улучшения показателей антирадикальной защиты и снижение интенсивности свободно радикального окисления. Регистировалось снижение уровня продуктов свободнорадикального окисления, а также восстановление показателей антиоксидантной защиты сыворотки крови.

Клинический случай ребенка З., 3 года 11 месяцев.

В условиях соматического отделения клиники Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ охраны материнства и детства с 09.04.14 по 18.04.14 находилась на обследовании и лечении пациентка – София З., 3 г 11 мес, с клиническим диагнозом: Пневмония внебольничная, очаговая, острого течения, неуточненной этиологии, средней степени тяжести.

Поступил с жалобами: на продуктивный кашель, насморк.

Из анамнеза: заболела остро 5 дней назад, заболевание началось с сухого кашля, насморка, без температурной реакции. Получала сим-

птоматическую терапию, на фоне лечения кашель стал влажным. Направлена на стационарное обследования и лечения.

Anamnesis vitae: Ребенок от 27 летней здоровой женщины, от I беременности, протекавшей без особенностей. Ребенок от I родов на сроке 40 недель, с массой тела при рождении 3350г, длиной тела 51 см. Оценка по шкале Апгар 8 баллов. Росла и развивалась по возрасту. Находилась на естественном вскармливании с рождения. Перенесла острую кишечную инфекцию в возрасте до 1 года. С рождения наблюдалась у невролога по поводу ПЭП: гипоксического генеза, легкой степени тяжести.

Состояние при поступлении средней степени тяжести, обусловленное симптомами интоксикации. Телосложение правильное. Питание удовлетворительное. Тургор тканей сохранен. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Слизистая ротоглотки розовая, влажная, зернистость задней стенки глотки. Небные миндалины нормальных размеров. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца громкие, ритмичные. ЧСС 92 в минуту. Носовое дыхание затруднено, слизистое отделяемое из носа. Перкуторно легочный звук. Аускультативно в лёгких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧД 24 в минуту. Язык влажный, не обложен. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. Физическое развитие: мезосоматическое, гармоничное. Масса – 17,5кг, рост – 102,5см, окр.гр.клетки – 56,0см.

В отделении проведено обследование:

1. Общий анализ крови от 10.04.14: Нб – 119 г/л, Э – $4,12 \cdot 10^{12}$ /л, Л – $6,0 \cdot 10^9$ /л, с - 25%, э - 9%, л - 60%, м - 3%, б - 3%, СОЭ – 13 мм/ч.
2. Биохимия крови от 10.04.14: общ.белок-70,24г/л; альбумин – 39,8 г/л.
3. Рентгенография ОГК от 10.04.14 (рис. 3.3.): снижение прозрачности в нижне-медиальном углу справа за счет очаговой инфильтрации на фоне локального усиления сосудистого рисунка. Корни структурные. Диафрагма четкая. Средостение не изменено. Заключение: очаговая пневмония.
4. ПЦР мокроты от 12.04.15: Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae – отрицательный.
5. Иммунограмма от 10.04.14: лейкоциты $8 \cdot 10^9$ /л, Т-лимфоциты (CD3+/CD45+) -71%, T-lymphs (CD3+) AbsCnt – 2599, T-supressor % Lymphs (CD3+CD8+/CD45+) –26, T-supressorlymphs (CD3+CD8+) AbsCnt – 967, Thelper % ofLymphs (CD3+ CD8+/CD45+) – 45%, Thelper (CD3+CD4+) AbsCnt – 1651, NK Lymphs % ofLymphs (CD 16+56+/CD45+) – 16%, NK Lymphs (CD 16+56+) AbsCnt – 596,

BLymphs % ofLymphs (CD19+/CD45+) – 13%, BLymphs (CD 19+) AbsCnt – 486. Лимфоциты-46%, ФАН (40-80%): спонтанная 95%, стимулированная 97%, фагоцитарное число (3-10): спонтанное 8,2%, стимулированное 12%, НСТ-тест нейтрофилов: спонтанный 17%, стимулированный 71%. IgA1,5 МЕ/мл, IgM 1,1МЕ/мл, IgG19,3 МЕ/мл, ЦИК - 62 у.е.

6. ХМЛ анализ оксидативного статуса от 14.04.15: Ssp 0,342 отн. ед., Sind-1 1,002 отн. ед., h 0,425 отн. ед., Sind-2 1,255 отн. ед., H 0,983 отн. ед.

При исследовании активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов у ребенка Софии З. (табл. 3.30) выявлено снижение средней активности СДГ в 1,7 раз по сравнению с группой контроля. Снижение средней активности фермента сопровождалось преобладанием пула функционально некомпетентных лимфоцитов – с низкой активностью СДГ (по данным коэффициента асимметрии, который у данной пациентки был отрицательный).

Таблица 3.30

Показатели цитохимической активности ферментов лейкоцитов у ребенка Софии З.

Показатель	Контроль	1 сутки госпитализации	Через 1 месяц
СДГ, гр/кл.	23,4±0,58	14,12	21,24
α-ГФДГ, гр/кл.	12,8±0,82	12,48	11,92
ЛДГ, гр/кл.	11,7±0,96	20,35	16,92
СДГ/ σ-ГФДГ	1,8±0,71	1,1	1,8
СДГ/ ЛДГ	1,9±0,06	0,7	1,3
ЛДГ/ σ-ГФДГ	0,9±0,03	1,6	1,4
МП, усл.ед.	189,2±2,8	185	183
КФН, усл.ед.	102,1±0,51	104	106
КФЛ, %	65,7±0,49	64	72
ЩФ, усл.ед.	45,6±0,78	55	65

Регистрировалось увеличение активности ЛДГ в 1,7 раз в сравнении с показателями контрольной группы на фоне наибольшего увеличения разнородности клеток по активности данных энзимов (коэффициент V составлял 29,5), что характерно для гипоксических состояний. Снижение активности СДГ и отношения СДГ/α-ГФДГ 1,6 раза по сравнению с значением контрольной группы указывает на несоответствие между энергопотребностью клетки и энергопродукцией в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Полученные данные свидетельствуют, что пациентки Софии З. нарушены

все этапы энергетического обмена, исчерпаны резервные возможности энергетического статуса. Кроме того, отсутствие повышения средней активности щелочной фосфатазы, что свидетельствует о незавершенности процессов фагоцитоза.

Анализ показателей процентного содержания клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий выявил, что у ребенка Софии 3. (табл. 3.31) течение внебольничной пневмонии сопровождается увеличением процента лимфоцитов в 2,2 раза, гранулоцитов в 5,8 раза, моноцитов в 15,1 раз со сниженным МПМ, что также свидетельствует значительно выраженном дефиците энергообеспеченности ИКК.

Таблица 3.31

Процент клеток со сниженным мембранным потенциалом ребенка Софии 3., (%)

	Лимфоциты	Гранулоциты	Моноциты
Контроль (М±m)	28,9±2,5	2,2±0,4	4,2±0,7
1-е сутки госпитализации	66,24	12,97	63,41
Через 1 месяц	23,15	9,7	6,11

В отделении пациентка получала лечение: Диета стол № 5; Цефотаксим 500 мг*3 р/сут, в/м (09.04.- 18.04); Лазолван по 1 мл*2 р/сут (10.04.- 18.04); називин в нос; ингаляции с физ. раствором, лазолваном; УВЧ на область грудной клетки билатерально; УФО носа и зева; массаж грудной клетки. В связи с выявленными нарушениями совместно со стандартной терапией с 12.04. пациентка получала Элькар 4 капли 3 раза в день в течение месяца. На фоне проведенного лечения состояние ребенка улучшилось: физикальные изменения в легких исчезли на 5 сутки, кашель купирован на 5 сутки.

Через 1 месяц после клинико-рентгенологического выздоровления внебольничной пневмонии при повторном обследовании выявлена нормализация показателей энергетического обмена. Так все показатели активности окислительно-восстановительных ферментов (табл. 3.32) достиг контрольных значений.

Таблица 3.32

ХМЛ-показатели сыворотки крови пациентки Софии 3.

Показатель	Группа «контроль»	До лечения	После лечения
Ssp	0,050±0,003	0,342*	0,046**

Sind1	0,117±0,007	1,002*	0,123**
h	0,059±0,004	0,425*	0,047**
H	0,135±0,009	0,983*	0,124**
Sind2	0,177±0,008	1,255*	0,157**

Примечания. * – $p < 0,05$ – по отношению к контрольной группе

** – $p < 0,05$ – по отношению к группе «до лечения»

Процент клеток со сниженным мембранным потенциалом лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов (табл. 3.29) также достигли контрольных показателей, что указывает на восстановление энергетического метаболизма клеток. У данного ребенка после применения Элькар зарегистрирована коррекция нарушений оксидативного метаболизма. Показатель, свидетельствующий об общей генерации АФК (Ssp) снизился в 7,4 раза, концентрация гидроперекисей липидов (h) в 9 раз, интенсивность накопления перекисных радикалов липидной природы (Sind-1) – в 8 раз. Помимо этого, сохранялось угнетение антиоксидантной антирадикальной системы защиты сыворотки крови, показатель (Sind-2) и (H) – в 7,9 раза относительно исходных данных (табл. 31). Таким образом, включение препарата Элькар в стандартную схему терапии внебольничной пневмонии у ребенка Софии 3. способствовало восстановлению показателей отражающий энергообеспеченность ИКК крови. Активность окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов достигла контрольных значений. Уменьшился процент клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов.

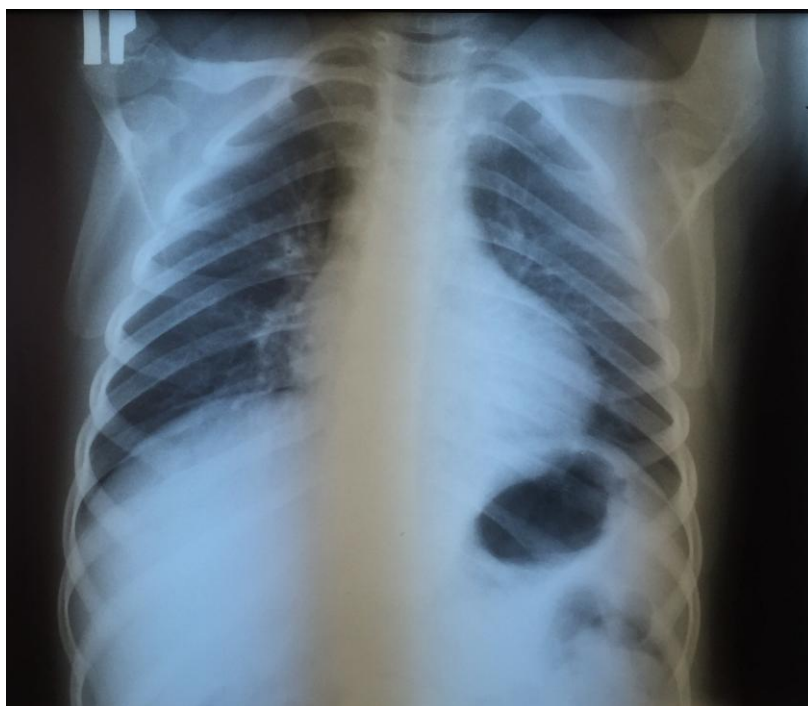


Рис.3.3. Рентгенография органов грудной клетки пациентки Софии 3.

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Клинико-лабораторная характеристика и оценка нарушения энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови у детей с внебольничной пневмонией выявили особенности клинического течения заболевания: типичное (реактивное) течение; условно гипореактивное (слабовыраженные клинические проявления, наличие локальных физикальных изменений в легких, отсутствие воспалительных изменений в гемограмме, наличие инфильтративных изменений в легких по данным рентгенографии органов грудной клетки); условно ареактивное (минимальные клинические проявления заболевания, наличие инфильтративных изменений в легких по данным рентгенографии органов грудной клетки).
2. Анализ стандартных анамнестических и медико-биологических факторов риска не выявил значимых показателей влияющих на формирование, особенности клинического течения внебольничной пневмонии у детей.
3. При оценке генетических факторов риска развития внебольничной пневмонии у детей отмечено, что у носителей гетерозиготного варианта гена IL-12 в позиции A-1188C и у носителей гетерозиготного варианта гена SOD в позиции Ala-16Val повышен риск развития внебольничной пневмонии реактивного типа. Дети, носители гомозиготного варианта гена IL-12 в позиции A-1188C и гомозиготного варианта гена TNF- α в позиции G-308A имеют риск развития внебольничной пневмонии условно гипореактивного типа течения. Носители гомозиготного варианта гена IL-10 в позиции C-592A, гетерозиготного варианта гена TNF- α в позиции G-308A имеют риск развития внебольничной пневмонии условно ареактивный типа течения заболевания.
4. Условно гипореактивное и условно ареактивное течение внебольничной пневмонии у детей сопровождается различной степенью выраженности увеличения процента клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, активацией митохондриального «обратимого» пути запуска апоптоза данных клеток, снижением активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов, повышением скорости образования перекисных радикалов, интенсификацией первичного этапа пероксидации липидов на фоне угнетения антиоксидантной защиты и перекисной резистентности, свидетельствующие о нарушениях процессов энергообеспечения иммунокомпетентных клеток крови. Данные изменения сохраняются, несмотря

на купирование клинических и рентгенологических признаков заболевания.

5. При анализе отдельных показателей иммунного статуса у детей с условно гипореактивным и условно ареактивным течением заболевания выявлено различной степени выраженности увеличение показателей клеточного иммунитета (абсолютных значений CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ клеток), снижение концентрации IgA, IgG, снижение функциональной активности фагоцитарных факторов
6. Применение Элькара в сочетании с стандартной терапией внебольничной пневмонии у детей способствует более быстрому регрессу основных клинических симптомов заболевания (кашля, симптомов интоксикации). Включение Элькара в комплексную терапию внебольничной пневмонии у детей способствует восстановлению активности ферментов лимфоцитов, снижению процента клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий ИКК, тем самым купируя нарушения энергетического метаболизма ИКК и ингибируя процесс митохондриального запуска апоптоза, а также активирует антиоксидантную защиту, оптимизирует свободнорадикальный статус.

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФАГОЦИТНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ДИСБАЛАНСА

Одним из факторов, определяющих не только уровень заболеваемости, но и особенности клинического течения, явилось признание того факта, что возникновение, течение и исход заболевания в значительной степени определяется своеобразием преморбидного состояния ребенка, обусловленного интегральным воздействием региональных условий проживания. Используя экологический исход, мы показали влияние категории экологического состояния территории на показатели заболеваемости детей (табл. 4.1.).

Таблица 4.1

Показатели заболеваемости детского населения в районах с различной экологической ситуацией (на 1000 детского населения)

Показатели	Категория экологического состояния территории		
	Условно удовлетворительная	Напряженная	Критическая
Общая заболеваемость в т.ч.	1357,88±87,61 $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$	1638,89±61,15 $p_{2-3} < 0,05$	2122,59±124,86
Новообразования	1,37±0,22 $p_{1-3} < 0,05$	1,78±0,39	2,71±0,65
Болезни эндокринной системы	7,44±1,74	5,51±1,32 $p_{2-3} < 0,05$	11,01±1,29
Психические расстройства	13,8±4,65 $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$	27,08±4,81	34,03±2,39
Болезни нервной системы и органов чувств	87,85±10,83 $p_{1-3} < 0,001$	105,9±12,21 $p_{2-3} < 0,05$	162,18±14,56
Болезни органов дыхания	784,4±57,12 $p_{1-3} < 0,001$	885,34±29,84 $p_{2-3} < 0,05$	1116,83±84,25
Болезни кожи и подкожной клетчатки	69,79±6,46 $p_{1-3} < 0,05$	84,95±12,37	96,39±12,15
Врожденные пороки развития	7,7±0,36 $p_{1-3} < 0,001$	11,62±2,38	18,54±3,7

Экологический подход приближает нас к пониманию причинности патологии, так как экологический фактор выступает, возможно, как этиологический.

Согласно учению В.И. Вернадского и его ученика А.П. Виноградова о "биогеохимических провинциях", различные области земной поверхности характеризуются неодинаковым типом геохимических процессов и поэтому отличаются и по количественному элементному составу. Районы Севера и Дальнего Востока во многом определяются воздействием комплекса специфических экологических факторов окружающей среды. Экстремальные погодноклиматические факторы в большинстве районов Приамурья сочетаются с биогеохимическими особенностями провинции, проявляющимися в определенном соотношении химического состава воздуха, воды, почв, животного и растительного мира. По данным различных служб Хабаровского края, почвы богаты марганцем, железом, медью, кобальтом, молибденом, слабо обеспечены цинком. Водные ресурсы Амурского бассейна содержат высокие концентрации марганца, железа, алюминия, цинка, меди, низкие галогенов (йода, брома, фтора). Своеобразием Приамурья является низкое содержание йода в окружающей среде. Это обусловлено преимущественно наличием бурых и кислых почв, способных не только поглощать, но и сильнее фиксировать элемент. Также создаются условия для вымывания и улетучивания данного галогена. Это затрудняет его доступ в растения. Поэтому в сравнении с центральными районами России Дальневосточный регион в 1,5-10 раз меньше обеспечен йодом. Трудновосполнимые изменения биосферы, которые появились в результате сформировавшихся природнотехногенных систем, ведут к резкому ухудшению среды обитания детей, прежде всего в городах региона (г. Хабаровск, г. Комсомольск-на-Амуре и др.) с высоким уровнем загрязнения атмосферы.

Состояние здоровья ребенка во многом определяется именно совокупным, изменяющимся во времени, взаимодействием различных факторов (эндогенных и экзогенных). Поэтому важно изучение особенностей их влияния на детский организм в условиях Приамурья.

Данные современной молекулярной и ультраструктурной патологии раскрывают сущность бессимптомного или доклинического периода болезни. Тот или иной патологический фактор вызывает изменения соответствующих мембранных структур клетки. С чего, где и как начинается завязка патологического процесса, где конкретно располагается "место полома", остается самой загадочной проблемой болезней человека, "белым пятном" нозологии. Выявление донозологических изменений, изучение резервных и адаптационных возможно-

стей ребенка весьма существенны для предупреждения, а также своевременного лечения заболевания. Именно биологический аспект проблемы этиологии в патологии имеет приоритетное значение: всестороннее раскрытие природы человека, влияние комплекса экологических факторов, изменение условий и образа жизни, является, по И.В.Давыдовскому, подлинно "этиотропным" лечением основных заболеваний.

Для разработки дополнительных методов профилактики и лечения заболевания с учетом региональной специфики экологически обусловленных этиопатогенетических факторов необходимо познание своеобразия тончайших механизмов иммунологической реактивности детского организма.

Наряду с изучением региональных особенностей клеточного и гуморального иммунитета у детей необходимо исследование функционального состояния других его звеньев, в частности, фагоцитарной реакции нейтрофилов, наиболее ярко проявляющей свою роль при формировании иммунного ответа на микробные антигены. Нейтрофилы, обладающие мощной ИМС, принимают участие в обезвреживании бактериальных, вирусных и грибковых агентов. Активность микробицидной системы, ее функциональное состояние обеспечивается соотношением ряда ферментных систем, в том числе окислительно-восстановительной миелопероксидазной системой, гидролитическими ферментными системами (КФ и ШФ).

На функциональное состояние ферментных систем большое влияние оказывает уровень эссенциальных микроэлементов. Важную роль, как катализаторы или ингибиторы, энзимологических реакций в нейтрофильных гранулоцитах играют галоидные кофакторы, из которых наиболее активны йодиды. Роль кофакторов выполняют и тиреоидные гормоны, как источники йодидов.

Учитывая, что Дальневосточный регион относится к биогеохимической провинции с низким содержанием йодидов в окружающей среде со своеобразными соотношениями других микроэлементов, имеет место наличие региональной специфики в функционировании ИМС нейтрофильных гранулоцитов, что является одним из экологических факторов, обуславливающих риск развития заболевания. В данном случае экологический подход приближает нас к пониманию причинности патологии, т.к. экологические факторы выступают как этиологические.

По мнению И.В.Нестеровой более высокая заболеваемость детей раннего возраста связана с максимальной нагрузкой на филогенетически более древний механизм иммунитета – фагоцитоз, что прояв-

ляется в виде напряженной энзимологической активности компонентов ИМС нейтрофилов крови.

Многие исследователи считают, что противоинфекционная защита системы нейтрофильного фагоцитоза представляет сложный комплекс взаимосвязанных процессов, условно разделенных на 4 стадии, развивающихся в виде каскадных реакций. При помощи "респираторного взрыва" нейтрофил решает свои основные задачи, "вооружаясь" против микробов и других объектов, которые воспринимаются им как факторы нарушения структурного гомеостаза. В процессе участвуют различные ферменты и микроэлементы, входящие в состав или влияющие на их активность.

Представленные литературные данные, собственные наблюдения позволили нам разработать научную гипотезу, согласно которой ИМС нейтрофильных гранулоцитов крови представлена в виде дескриптивной, функционально-структурной модели (рис.4.1).

Согласно такой модели, функциональное состояние этой системы определяется характером взаимоотношений основных ферментных систем ИМС и эссенциальных микроэлементов.

С целью выявления региональных особенностей функционального состояния ИМС нами изучалась активность ферментов нейтрофильных клеток (ЩФ, МП, КФ), содержание галогенов крови (I, Br, F), микроэлементный состав (Zn, Fe, Cu, Mg, Mn, Co, Mo, Pb, Li) у 132 практически здоровых детей раннего возраста, проживающих в экологически "чистом" селе и крупном промышленном центре с высокой степенью загрязнения. Проводилась количественная оценка гормонов щитовидной железы, как основных источников йодидов крови.

Все обследованные практически здоровые дети были разделены на 2 группы в зависимости от места проживания. Городская группа детей состояла из 94 человек, сельская – из 38.

Выявлено, что активность ЩФ нейтрофилов крови не зависела от места проживания детей. Однако, у детей городской местности на активность данного фермента оказывало влияние достоверно повышенное содержание цинка в форменных элементах крови ($243,62 \pm 11,36$ мкмоль/л, $P < 0,05$), магния в сыворотке ($1,024 \pm 0,034$ ммоль/л, $P < 0,05$) и форменных элементах крови ($2,759 \pm 0,05$ ммоль/л, $P < 0,05$) за счет употребления воды с большим содержанием данных элементов и техногенным загрязнением промышленного центра. А у детей сельской местности активность ЩФ стимулировалась достоверно повышенным содержанием марганца в крови ($5,136 \pm 1,064$ мкмоль/л, $P < 0,05$).

ДЕСКРИПТИВНАЯ МОДЕЛЬ ИМС
НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ

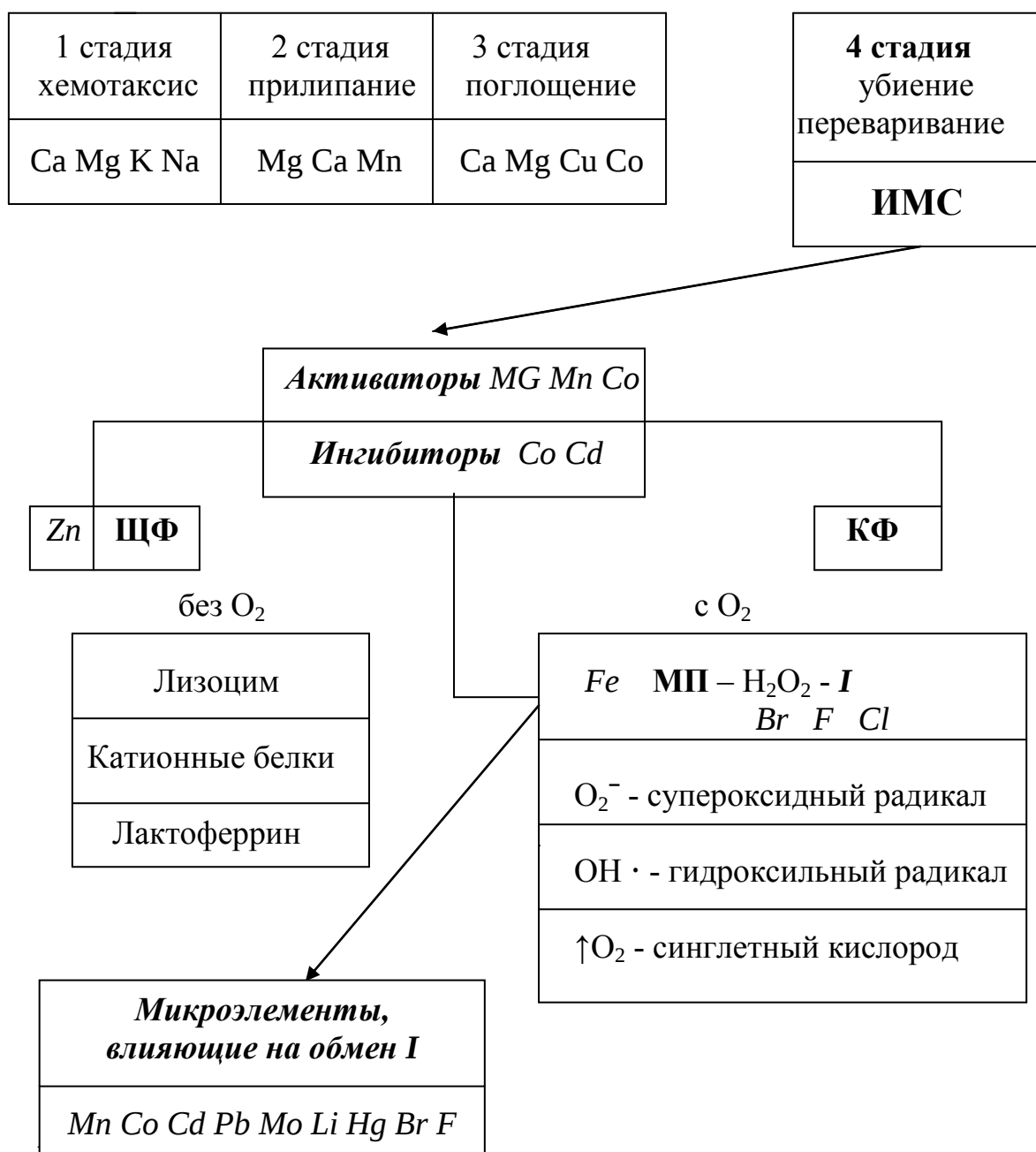


Рис.4.1. Дескриптивная (морфофункциональная) модель ИМС
нейтрофильных гранулоцитов крови в условиях Приамурья

Следующим звеном оценки работы ИМС явилась миелопероксидаз- ная система. У городских детей активность железосодержащего фермента МП была достоверно выше и составила $186,41 \pm 1,399$ усл.ед. ($P < 0,05$). Параллельно отмечено повышенное содержание железа в

форменных элементах до $20,139 \pm 0,487$ ммоль/л ($P < 0,05$), резкое повышение йодидов крови – $72,833 \pm 6,66$ мкмоль/л ($P < 0,001$), оказывающих стимулирующее действие на МП (рис. 4.2).

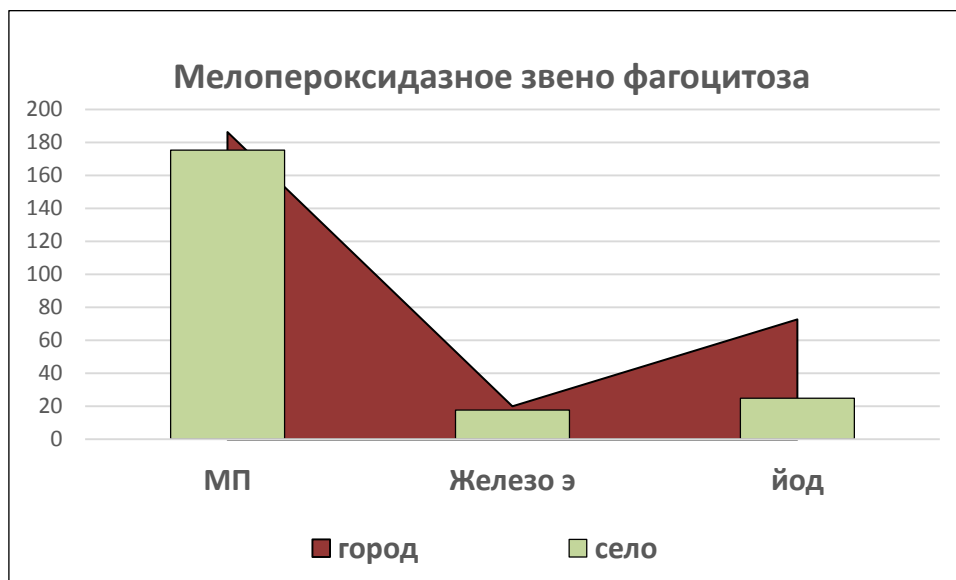


Рис.4.2 Показатели миелопероксидазного звена фагоцитоза у практически здоровых детей раннего возраста Приамурья

У сельских детей эти показатели достоверно ниже: Fe – $17,703 \pm 0,712$ ммоль/л, йодиды – $24,929 \pm 1,681$ мкмоль/л. Основным источником йодидов крови в организме являются гормоны щитовидной железы – Т3 и Т4. Содержание гормонов в крови городских детей было выше: Т3 – $3,681 \pm 0,147$ нмоль/л ($P < 0,001$) и Т4 – $156,468 \pm 3,244$ нмоль/л ($P < 0,001$), чем у сельских жителей: Т3 – $2,665 \pm 0,178$ нмоль/л и Т4 – $114,961 \pm 7,498$ нмоль/л.

Уровень активного йода и гормонов тиреоидной системы в крови, по всей вероятности, выше у детей городской местности за счет употребления в пищу большего количества привозных продуктов (в том числе морепродуктов), поверхностных вод, а также высокого техногенного загрязнения города. Содержание других галогенов (Вг, F), обладающих замещающим действием, в крови городских детей также выше ($P < 0,001$, $P < 0,05$), чем у сельских.

Активность КФ нейтрофильных гранулоцитов, завершающая работу ИМС, была достоверно ниже у городских детей и составила $104,085 \pm 0,513$ усл.ед., у сельских – $110,526 \pm 1,173$ усл.ед. ($P < 0,001$) (рис. 4.3).

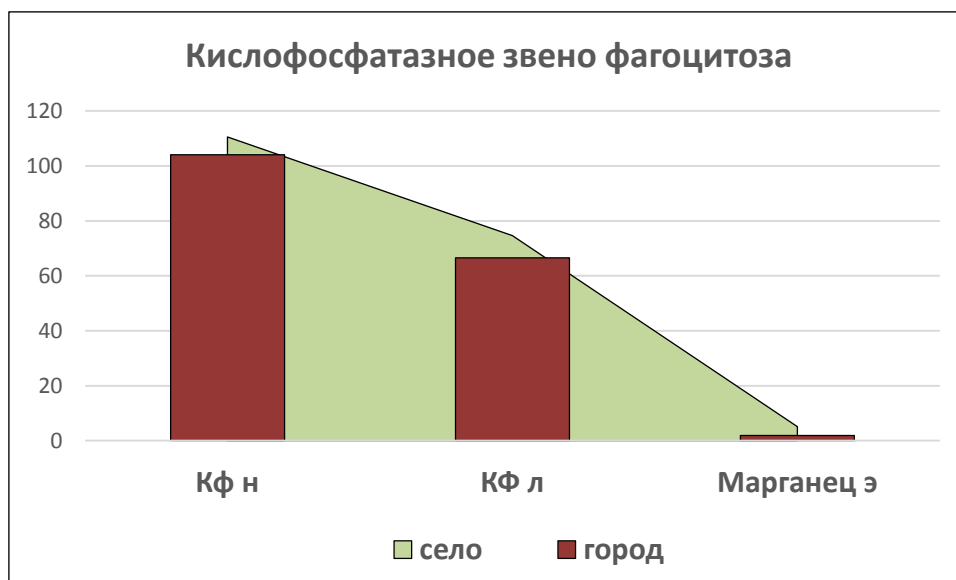


Рис.4.3 Показатели кислофосфатазного звена фагоцитоза у практически здоровых детей раннего возраста Приамурья

Главным микроэлементом, стимулирующим действие данного фермента, является марганец. Его содержание было взаимосвязано с активностью КФ: у городских детей достоверно ниже – $1,904 \pm 0,259$ мкмоль/л, чем у сельских – $5,136 \pm 1,064$ мкмоль/л ($P < 0,05$), т.к. в сельской местности употреблялась продукция преимущественно с местных полей и вода из местных подземных источников, более богатых марганцем.

При исследовании микроэлементного состава крови, непосредственно или косвенно влияющего на работу ИМС нейтрофилов, нами отмечено достоверное повышение в крови у городских детей таких тяжелых металлов (рис.1.4) как: Pb – $5,220 \pm 0,339$ мкмоль/л ($P < 0,001$), Cd – $0,834 \pm 0,110$ мкмоль/л ($P < 0,05$), Li – $4,82 \pm 0,911$ мкмоль/л ($P < 0,001$), связанное с техногенным загрязнением промышленного центра.

Оценка НСТ-теста позволила нам установить факт, что в экологических условиях Приамурского региона независимо от места проживания у детей раннего возраста отмечалось повышение показателей спонтанного НСТ-теста при умеренно сниженных цифрах стимулированного НСТ-теста, говорит о напряжении кислородзависимых бактерицидных систем нейтрофильных гранулоцитов крови у детей на фоне повышенных резервных возможностей данных клеток.

Таким образом, проведенные нами исследования у детей Приамурья свидетельствуют о функциональном напряжении ИМС, снижении фагоцитарного резерва нейтрофилов крови.

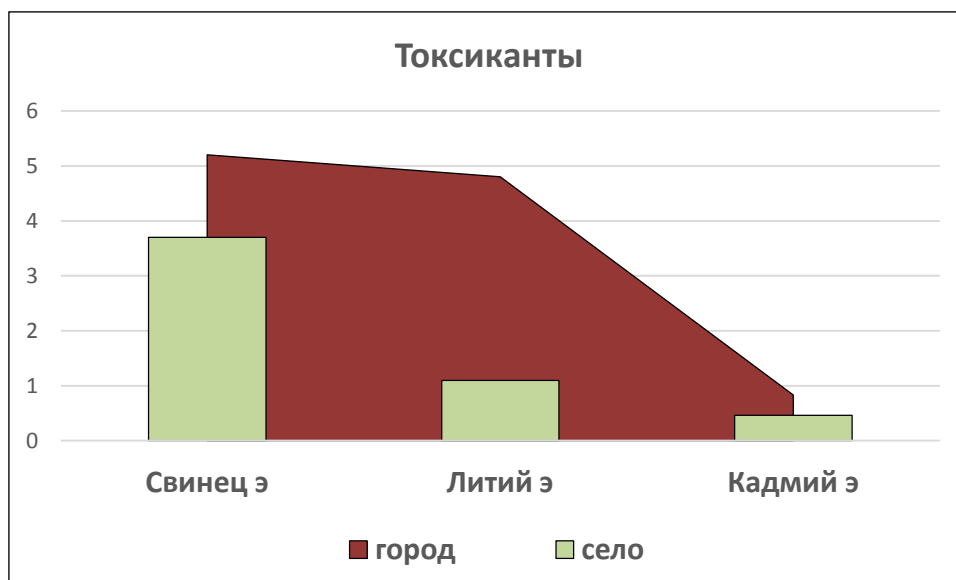


Рис. 4.4. Содержание тяжелых металлов в форменных элементах крови у практически здоровых детей раннего возраста Приамурья

Т.к. это практически здоровые дети, то активность фагоцитарных реакций гранулоцитов крови, влияющих на поддержание гомеостаза и общей резистентности организма, сохраняется за счет работы различных звеньев данной бактерицидной системы.

У детей городской местности активна миелопероксидазная система нейтрофилов крови. У сельских жителей была выявлена ее функциональная недостаточность и компенсаторная стимуляция КФ этих же клеток. Исходя из полученных результатов, на функциональное состояние ИМС нейтрофильных гранулоцитов крови влияют биогеохимические характеристики региона, уровень техногенного загрязнения.

Таким образом, проведенные исследования у практически здоровых детей раннего возраста Приамурья, проживающих в различных экологических условиях региона, свидетельствовали о выраженном влиянии факторов окружающей среды на состояние защитных сил организма, в частности, ИМС нейтрофильных гранулоцитов крови с активацией различных ее звеньев и компенсаторных механизмов.

Основой наших дальнейших исследований явилось положение о том, что возникновение, течение и исход острой пневмонии в значительной степени определяется своеобразием функционального состояния ИМС нейтрофильных гранулоцитов крови, обусловленным региональными условиями проживания ребенка.

4.1 Особенности функционального состояния интралейкоцитарной микробицидной системы (ИМС) нейтрофильных гранулоцитов крови у детей, больных внебольничной пневмонией

Нами проведено изучение функционального состояния ИМС нейтрофильных гранулоцитов крови у 109 детей раннего возраста (от 1 мес. до 4-х лет), больных внебольничной пневмонией, в том числе в 53 наблюдениях – это были дети городской местности, а 56 – сельской местности. При изучении заболеваемости обследованных детей в зависимости от сезона года выявлено преобладание частоты встречаемости внебольничной пневмонии в зимне-весенний и осенний периоды, что согласуется с выводами ряда авторов. Дети городской местности чаще болели пневмонией в зимний и осенний периоды года, а дети сельской местности – весной и, в меньшей степени, летом.

Распределение детей по полу подтвердило известные литературные данные о более высокой заболеваемости внебольничной пневмонией мальчиков. В наших исследованиях 62,7% наблюдений составили мальчики, 37,4% – девочки ($P < 0,05$).

Из данных анамнеза нами было выявлено, что в 31,6% случаев дети, больные внебольничной пневмонией, родились от беременности, протекавшей с токсокозом 1 и 2 половины. В 22,4% наблюдений женщины лечились по поводу угрозы выкидыша, ОРВИ, анемии. Патологические роды отмечались у 20,4% матерей наблюдавшихся детей. В 28,3% всех наблюдений отмечалось рождение детей с малой, менее 3000 г, массой тела.

У значительной части (51,0%) больных детей внебольничная пневмония возникла на измененном преморбидном фоне. В анамнезе у этих детей имели место аномалии конституции, энцефалопатии различного генеза, гипотрофия, анемия, рахит. В 28,6% случаев у детей в анамнезе были выявлены частые, более 4 раз в год, острые респираторно-вирусные инфекции, у 24,5% детей в анамнезе отмечались повторные острые пневмонии. Наследственная предрасположенность к заболеваниям бронхолегочной системы у ближайших родственников и двух поколений отмечалась у 38,8% обследованных детей.

По данным клинико-рентгенологической симптоматики все наблюдаемые нами дети были разделены на 3 группы (табл. 4.2): первая – очаговые и сегментарные бронхопневмонии, неосложненные, острого течения – 23 чел. (21,1%), вторая – очаговые и очагово-сливные бронхопневмонии, осложненные токсическими, кардиореспираторными, циркуляторными проявлениями, острого течения – 48 человек (44,0%).

Таблица 4.2

Частота клинических форм внебольничных пневмоний у
детей городской и сельской местности (%)

	1 группа		2 группа		3 группа		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Город	11	10,1	19	17,4	23	21,1	53	48,6
Село	12	11	29	26,6	15	13,8	56	51,4
Всего	23	21,1	48	44	38	34,9	109	100

Осложнения были обусловлены, прежде всего, нарушениями гемодинамики и метаболических процессов, характерных для патогенеза внебольничной пневмонии. Третья группа – очаговые и преимущественно очагово-сливные бронхопневмонии, осложненные гнойными легочными и легочно-плевральными проявлениями, острого течения – 38 человек (34,9%).

Количество больных детей городского и сельского населения по численности было почти равным и составило 48,6% и 51,4% соответственно. Клинический анализ представленных данных показал, что у детей городской местности чаще встречалась более тяжелая и клиническому течению, преимущественно очагово-сливная, осложненная гнойными деструктивными проявлениями, ВП 21,1%).

У детей сельской местности преобладала очаговая ВП, осложненная токсическими, кардиореспираторными, циркуляторными проявлениями (26,6%).

Из общего числа острых пневмоний, осложненных гнойными проявлениями, легочно-плевральные изменения отмечались у 28 больных, легочная форма – у 10 детей.

Для получения сравнительной характеристики клинического течения острой пневмонии у детей городской и сельской местности нами был проведен сравнительный анализ анамнестических данных и клинических проявлений поступивших больных с использованием математических статистических методов.

Как видно из представленных нами данных (табл.4.3), для детей села более значимыми оказались такие показатели анамнеза, как малый вес при рождении (ДК=1,8), искусственное вскармливание (ДК=5,03), перенесенные ранее гипотрофии (ДК=5,24), анемии (ДК=4,33), рахит (ДК=3,56), повторные пневмонии (ДК=3,1).

Таблица 4.3.

Сравнительные данные анамнеза (частота встречаемости, %) у детей, больных внебольничной пневмонией, городской (1-я группа) и сельской (2-я группа) местности

Клинические признаки	1 группа n=53	2 группа n=56	ДК
Гипотрофия в анамнезе	6,1	20,4	- 5,24
Искусственное вскармливание	4,4	14	- 5,03
Анемия в анамнезе	4,1	11,1	- 4,3
Рахит в анамнезе	4,1	9,3	- 3,56
Пневмония в анамнезе	16,3	33,3	- 3,1
Малый вес при рождении (< 3000 г)	22	33,3	- 1,8
Наследственная предрасположенность по бронхолегочной патологии	42,9	31,5	+ 1,34
Перенесенный заболевания во время беременности	26,5	20,4	+ 1,14
Диатез в анамнезе	28,6	22,2	+ 1,1

(+) - признаки, характерные для 1 группы

(-) - признаки, характерные для 2 группы

Для городских детей в развитии внебольничной пневмонии с учетом коэффициента значимости большее значение имеют: наследственная предрасположенность (ДК=1,34), перенесенные матерью заболевания во время беременности (ДК=1,14), диатез в анамнезе (ДК=1,1). При клинической интерпретации полученных данных (табл.4.4) с учетом места жительства детей, нами не выявлено каких-либо особенностей в объективном статусе, ведущих клинических признаках у детей городской и сельской местности, больных внебольничной пневмонией.

Таким образом, анализ полученных клинико-анамнестических данных позволил выявить некоторые региональные особенности течения острых пневмонии в зависимости от места жительства детей. Эти особенности заключаются в том, что сельские дети обследованных групп, рожденные от матерей с отягощенным акушерским анамнезом и имеющие неблагоприятный преморбидный фон, болеют преимущественно острыми пневмониями с более благополучным течением. У этих детей реже встречаются осложненные деструктивными изменениями тяжелые формы ВП.

У городских детей, как-будто более "благополучных" по данным анамнеза со стороны матери и ребенка, чаще диагностировалась очагово-сливная острая пневмония, осложненная гнойно-деструктивными проявлениями, с более тяжелым и длительным течением.

Таблица 4.4

Некоторые сравнительные клинические данные детей,
больных внебольничной пневмонией, городской
(1-я группа) и сельской (2-я группа) местности, %

Клинические признаки	1 группа n=53	2 группа n=56	ДК
Повышение t тела до 38°C	28,8	17,5	+ 2,16
Повышение t тела выше 38°C	50,0	78,9	- 1,98
Одышка: более 20 в мин.	65,4	70,2	- 0,31
Цианоз носогубного треугольника	61,5	80,7	- 1,18
Цианоз периорбитальный	55,8	43,9	+ 1,05
Кожные покровы бледные	92,3	98,3	- 0,27
Кожные покровы серые	3,8	15,8	- 6,19
Укорочение перкуторного звука	80,8	77,2	+ 0,2
Ослабление дыхания	73,1	68,4	+ 0,29
Жесткое дыхание	48,1	70,2	- 1,64
Локальные хрипы	76,9	77,2	- 0,02

(+) - признаки, характерные для 1 группы

(-) - признаки, характерные для 2 группы

По всей видимости, клиническое своеобразие заболевания, возможность развития деструктивного процесса в легких определялись не только особенностями преморбидного состояния ребенка, а были обусловлены интегральным воздействием комплекса неблагоприятных экологических факторов.

Учитывая то обстоятельство, что городские дети подвержены воздействию комплекса неблагоприятных экологических факторов крупного промышленного центра, с развитой сетью индустрии и автодорог, мы считаем, что эти экологические факторы в сочетании с биогеохимическими особенностями региона играют определенную роль в формировании своеобразия иммунного ответа на любой патогенный возбудитель. В связи с этим, нами проведено углубленное обследование больных детей с оценкой функционального состояния ИМС нейтрофильных гранулоцитов – как первой "аварийной" линии защиты организма, с целью выявления "слабых" мест функционирования данной микробицидной системы, необходимых для разработки дополнительных мер лечения и профилактики.

Изменения показателей гемограммы больных внебольничной пневмонией детей города соответствовали литературным данным (табл.4.5).

Таблица 4.5.

Сравнительный анализ показателей периферической крови у детей, больных внебольничной пневмонией, городской (1-я группа) и сельской (2-я группа) местности

Показатели	1 группа n=53	2 группа n=56	P
Hb, г/л	120,614±2,513	114,359±2,243	>0,05
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,802±0,059	3,855±0,07	>0,05
Цветной показатель	0,925±0,011	0,883±0,008	<0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	12,189±0,771	11,579±0,865	>0,05
Ю, %	0,07±0,049	0,328±0,099	<0,05
П/я, %	7,351±1,013	4,931±0,549	<0,05
С/я, %	50,649±1,307	43,034±2,513	<0,05
Эозинофилы, %	3,246±0,488	2,862±0,539	>0,05
Моноциты, %	4,474±0,394	4,534±0,357	>0,05
Базофилы, %	0,053±0,039	0,362±0,154	<0,05
Лимфоциты, %	33,930±1952	43,793±2,384	<0,001
СОЭ, мм/ч	33,035±211	32,414±2,129	>0,05

Отмечалось снижение основных показателей красной крови (Hb, эритроцитов) отмечался умеренно выраженный лейкоцитоз, повышение палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и СОЭ.

У детей, проживающих в условиях села, были отмечены подобные изменения, как со стороны красной, так и белой крови. У 34% городских и сельских детей Hb был ниже 110 г/л. Однако, сдвиг лейкоцитарной формулы влево был более выражен в крови у детей городской местности.

Проведенный анализ полученных нами результатов у обследованных больных острой пневмонией детей подтвердил известняк данные о соответствии воспалительных изменений в легких и выраженности проявлений анемии. Более выраженные изменения со стороны лейкоцитов крови у городских детей были связаны с частыми тяжелыми формами осложнений в виде деструкции легочной ткани.

С целью оценки функционального состояния ИМС нейтрофильных гранулоцитов крови мы также использовали цитохимические методы определения активности ЩФ, МП и КФ нейтрофилов (табл. 4.6) в сопоставлении с оценкой уровня ряда микроэлементов (табл. 4.7), галогенид-ионов (табл. 4.8) и активности тиреоидных гормонов (табл. 4.9) в сравнении с контрольными группами детей Приамурья.

Таблица 4.6.

Сравнительный анализ цитохимических показателей и иммуноглобулинов крови детей, больных ВП, городской (1-я группа) и сельской (2-я группа) местности

Показатели	1 группа n=53	2 группа n=56	P
Щелочная фосфатаза, усл.ед.	98,93±1,057	101,741±5,097	>0,05
Миелопероксидаза, усл.ед.	177,333±2,318	179,448±3,57	>0,05
Кислая фосфатаза нейтроф., усл.ед.	109,667±1,051	107,621±1,348	>0,05
Кислая фосфатаза лимфоц., усл.ед.	73,158±1,181	71,655±1,473	>0,05
Ткл. %	43,158±1,099	34,914±1,602	>0,05
Вкл. %	25,333±0,895	27,603±1,34	>0,05
Окл. %	39,895±1,252	37,948±1,722	>0,05
НСТ-сп, усл.ед.	32,053±1313	28,983±1,723	>0,05
НСТ-ст, усл.ед.	34,053±0,074	30,603±2,068	>0,05
IgG, г/л	8,214±0,174	9548±0,577	<0,05
IgA, г/л	0,915±0,045	1,027±0,1544	>0,05
IgM, г/л	1,509±0,074	1,744±0,183	>0,05

Таблица 4.7

Сравнительный анализ микроэлементного состава крови у детей, больных ВП, городской (1-я группа) и сельской (2-я группа) местности

Показатели	Единицы измерения	1 группа n=53	2 группа n=56	P
Медь, с	мкмоль/л	28,621±1,057	25,936±2,669	>0,05
э	мкмоль/л	26,964±2,55	22,960±2,317	>0,05
Железо, с	мкмоль/л	39,147±2,255	56,510±4,905	<0,05
э	ммоль/л	15,841±0,333	15,493±0,562	>0,05
Магний, с	ммоль/л	0,891±0,024	0,886±0,045	>0,05
э	ммоль/л	2,72±0,066	2,577±0,089	>0,05
Цинк, с	мкмоль/л	26,882±1,193	29,238±2,953	>0,05
э	мкмоль/л	235,356±10,848	290,215±22,101	<0,05
Кобальт, э	мкмоль/л	0,967±0,182	0,758±0,112	>0,05
Молибден, э	мкмоль/л	0,003±0,001	0,04±0,03	>0,05
Марганец, э	мкмоль/л	4,072±0,518	3618±0,742	>0,05
Свинец, э	мкмоль/л	4,018±0,297	3771±0,352	>0,05
Кадмий, э	мкмоль/л	0,276±0,042	0,392±0,059	>0,05
Литий, э	мкмоль/л	0,455±0,091	3,688±0,683	<0,001

Таблица 4.8.

Содержание галогенид-ионов в крови детей, больных внебольничной пневмонией, городской (1-я группа) и сельской (2-я группа) местности

Показатели	1 группа n=53	2 группа n=56	P
Йод, мкмоль/л	85,387±10,893	35,273±6,805	<0,05
Бром, ммоль/л	82,160±11,794	28,723±10258	<0,05
Фтор, мкмоль/л	52,805±7,415	43,386±5,553	>0,05

Таблица 4.9

Содержание гормонов щитовидной железы в крови детей, больных внебольничной пневмонией, городской (1-я группа) и сельской (2-я группа) местности

Показатели	1 группа n=53	2 группа n=56	P
T ₃ , нмоль/л	2,273±0,14	2,735±0,227	>0,05
T ₄ , нмоль/л	139,197±10,322	136,06±4,275	>0,05
ТТГ, мМЕ/л	2,145±0,198	2,438±0,23	>0,05

Повышенная активность ЩФ ($P<0,001$) у больных острой пневмонией детей города сочеталась с пониженным содержанием цинка в сыворотке крови ($P<0,01$) и форменных элементах ($P>0,05$), входящего в состав данного фермента. Количество меди, выполняющей роль ингибитора, в сыворотке крови не изменилось, отмечалось его увеличение в форменных элементах крови ($P>0,05$).

При этом высокую активность ЩФ нейтрофилов стимулировали высокая концентрация таких элементов-активаторов, как марганец ($P<0,001$), кобальт ($P>0,05$), при снижении магния в сыворотке крови ($P<0,001$) и сохранении этого элемента в клетках. Параллельно была снижена концентрация коэнзима – железа в сыворотке и форменных элементах крови ($P<0,001$).

Представлял особый интерес анализ оценки особенностей миелопероксидазной бактерицидной системы нейтрофилов крови у детей региона, характеризующегося низким содержанием йода в окружающей среде. Йодиды являются наиболее активными компонентами в данном процессе. Следовательно, определение каждого компонента миелопероксидазной системы было важным для выявления функционального состояния данной стадии фагоцитоза. У городских детей, больных острой пневмонией, нами отмечалось достоверное снижение

активности МП ($P < 0,001$). Активность такого важного компонента как йодиды, компенсаторно повысилась ($P > 0,05$) при воспалительных процессах в легких за счет их источников – гормонов тиреоидной системы (табл. 4.8, 4.9).

Нами выявлено снижение гормонов ТЗ ($P < 0,001$), Т4 ($P > 0,05$), что совпадает с данными некоторых авторов. Реакцией на этот гормональный сдвиг щитовидной железы явилось повышение активности центрального гормона – ТТГ ($P > 0,05$). Как видно из данных таблицы 4.9, такая напряженная работа йодного обмена в бактерицидной системе может поддерживаться и повышением содержания других галогенид-ионов: бромидов ($P < 0,001$) и фторидов ($P < 0,001$), менее активных в подобных процессах.

Воспалительные изменения в легких подтверждались и достоверным повышением активности фермента, завершающего процессы переваривания – КФ нейтрофилов крови ($P < 0,001$). Экстремальная ситуация, какой по сути дела являлась острая пневмония, стимулировала выход из тканевых депо в кровь марганца, повышая его концентрацию ($P < 0,001$) у детей, проживающих в городской местности.

Суммарным итогом микробицидной способности нейтрофильных гранулоцитов явился НСТ-тест. У больных острой пневмонией детей, проживающих в городской местности, нами отмечалось достоверное повышение как спонтанного ($P < 0,001$), так и стимулированного ($P < 0,001$) НСТ-теста, снижение фагоцитарного резерва нейтрофилов крови у этих детей.

Таким образом, у городских детей региона, больных острой пневмонией, нами были определены особенности функционального состояния ИМС нейтрофильных гранулоцитов. Выявленное компенсаторное напряжение миелопероксидазной системы у здоровых детей, проживающих в условиях города, связанное с дефицитом йода и дисбалансом микроэлементов в окружающей среде, техногенным загрязнением, привело к истощению адаптивных механизмов этой бактерицидной системы. А при появлении острого воспалительного процесса в легких происходило развитие функциональной недостаточности данной микробицидной системы.

С целью иллюстрации течения острой пневмонии и особенностей ИМС нейтрофильных гранулоцитов крови с низкими показателями йодидов крови при поступлении приводим выписку из истории болезни ребенка, проживающего в городской местности.

Ребенок Б. Катя, 1 год 11 мес. (г. Хабаровск) поступил в торакальное отделение городской больницы № 4 с диагнозом: внеболь-

ничная гнойно-деструктивная пневмония, справа, легочно-плевральная форма, лобит верхней доли. Пиоторакс.

Из анамнеза известно, что девочка родилась от 3 беременности, протекавшей с токсикозом 1 половины, от 2 преждевременных родов (36 нед.), с весом 2500 г. На грудном вскармливании находилась 1 месяц. Простудные заболевания отмечались часто (1 раз в 2-3 мес.). Социально-бытовые условия неудовлетворительные, в жилом помещении очень много курили.

Ребенок поступил в отделение на 4-ый день от начала заболевания. Этому предшествовало ОРВИ, ринофарингит, легкая форма. Начало заболевания острое: подъем температуры тела до 39,3°C, резкая вялость и слабость, кашель редкий, малопродуктивный, потеря аппетита.

При поступлении: состояние тяжелое, выражены симптомы интоксикации, кашель редкий, малопродуктивный. В легких: притупление легочного звука при перкуссии и ослабление дыхания при аускультации справа в средних и более выражено в верхних отделах по всей поверхности. ЧД – 50 в мин. Тоны сердца умеренно приглушены, ритмичные, ЧСС – 135 в мин. Гепато-лиенальный синдром: печень до 4-5 см из-под реберной дуги, селезенка до 2 см.

Рентгенологически: тотальное затемнение верхней доли правого легкого высокой интенсивности, с участком просветления округлой формы и уровнем жидкости. В нижней зоне легочного затемнения по линии Дамуазо до уровня переднего отрезка 5 ребра. Корень расширен, неструктурен, повышенной плотности.

При проведении плевральной пункции справа получено 120,0 мл серозно-гнойной жидкости.

Показатели крови при поступлении:

общий анализ: НВ – 122 г/л, Эр. – $3,69 \times 10^{12}$ /л, ЦП – 1,0, лейкоц. – $29,8 \times 10^9$ /л, п/я – 5%, с/я – 63, лимф. – 30%, мон. – 3%, СОЭ – 43 мм/час

иммуноглобулины: G – 7,0 г/л, A – 1,55 г/л; M – 1,8 г/л

цитохимия: ЩФ – 94 усл.ед., МП – 161 усл.ед., КФн – 100 усл.ед., КФл – 82%, Т-лимф. – 42%, В-лимф. – 18%, О-лимф. – 40%, СДГ – 14,7 гр/кл., НАДФ*Н₂-ДФ – 14,4 гр/кл., НСТ-сп. – 36 усл.ед., НСТ-ст. – 28 усл.ед., ФР – (-8) усл.ед.

галогены: I – 11,22 мкмоль/л, Br – 2,399 ммоль/л, F – 12,59 мкмоль/л

гормоны: Т₃ – 0,56 нмоль/л, Т₄ – 74,03 нмоль/л, ТТГ – 4,981 мМЕд/л

микроэлементы: Cu_{сыв} – 40,506 мкмоль/л, Cu_{эл} – 17,960 мкмоль/л; Fe_{сыв} – 14,32 мкмоль/л, Fe_{эл} – 22,121 мкмоль/л; Mg_{сыв} – 1,391 ммоль/л; Mg_{эл} – 3,052 ммоль/л, Zn_{сыв} – 62,271 мкмоль/л, Zn_{эл} – 245,509 мкмоль/л; эл – 22,121 ммоль/л, эл – мкмоль/л, Co_{эл} – 0,961 мкмоль/л,

Mo_{эл} – 0 мкмоль/л, Mn_{эл} – 1,840 мкмоль/л Pb_{эл} – 4,987 мкмоль/л, Cd_{эл} – 0,282 мкмоль/л и Li_{эл} – 1,821 мкмоль/л.

Проведенное клинико-рентгенологическое лабораторное обследование позволило установить диагноз: пневмония, очагово-сливная, верхнедолевая, правосторонняя, острого течения, осложненная. Абсцесс верхней доли справа. Серозно-гнойный плеврит.

В стационаре ребенок находился 22 дня, получал общепринятое комплексное лечение, инфузионную терапию. Улучшение наступило на 12-ый день от момента поступления.

На контрольных рентгенограммах грудной клетки отмечалось значительное уменьшение объема и интенсивности инфильтрации, корень бесструктурен, контур средостения и диафрагмы стал четче.

Показатели анализов крови при выписке:

- общий анализ: НВ-129 г/л, Эр. - $4,3 \times 10^9$ /л, ЦП-0,8, лейкоц. - $12,2 \times 10^9$ /л, п/я – 5%, с/я – 30%, эоз. – 2%, баз. – 1%, лимф. – 59%, мон. – 3%, СОЭ - 21 мм/час
- иммуноглобулины: G – 8,0 г/л, A – 2,5 г/л, M – 3,0 г/л
- цитохимия: ЩФ – 90 усл.ед., МП – 110 усл.ед., КФн – 124 усл.ед., КФл – 60%, Т-лимф. – 32%, В-лимф. – 40%, О-лимф. – 28%, СДГ – 12,74 гр/кл., НАДФ*Н₂-ДФ – 15,84 гр/кл., НСТ-сп. – 44 усл.ед., НСТ-ст. – 44 усл. ед., ФР – 0 усл. ед.
- галогены: I – 12,59 мкмоль/л, Br – 0,631 ммоль/л, F – 11,22 мкмоль/л
- гормоны: Т3 – 4,04 нмоль/л, Т4 – 161,4 нмоль/л, ТТГ – 2,608 мМЕд/л
- микроэлементы: Cu_{сыв} – 21,666 мкмоль/л, Cu_{эл} – 17,017 мкмоль/л, Fe_{сыв} – 40,275 мкмоль/л, Fe_{эл} – 14,802 ммоль/л, Mg_{сыв} – 0,346 ммоль/л, Mg_{эл} – 2,662 ммоль/л, Zn_{сыв} – 18,36 мкмоль/л, Zn_{эл} – 312,066 мкмоль/л, Co_{сыв} – 1,015 мкмоль/л, Mo_{эл} – 0 мкмоль/л, Mn_{сыв} – 9,259 мкмоль/л., Pb_{эл} – 3,584 мкмоль/л, Cd_{сыв} – 0 мкмоль/л, Li_{эл} – 0 мкмоль/л.

После проведения дополнительных лабораторных исследований, дана оценка фагоцитарной активности нейтрофилов крови. При поступлении у ребенка отмечалось функциональное напряжение ИМС, отсутствие фагоцитарного резерва нейтрофильных гранулоцитов крови, функциональная недостаточность миелопероксидазного звена ИМС, с низкими показателями йодидов в крови. В динамике заболевания выявлена поломка (дефекты) фагоцитоза в виде миелопероксидазной недостаточности, сопровождающейся нарушениями функции щитовидной железы, которые не восстановились после проведенного общепринятого лечения и не соответствовали улучшению

клинических проявлений. В процессе истощения одних компонентов ИМС произошла направленная компенсация других, своего рода перераспределение возможных резервных функций. Нами выявлена активация ЩФ и КФ нейтрофилов крови при функциональной недостаточности миелопероксидазной системы.

В условиях села у детей, больных внебольничной пневмонией, функциональные особенности ИМС были выражены своеобразным сочетанием отдельных ее звеньев. Также, как и у городских детей, повышалась активность ЩФ нейтрофилов крови ($P < 0,001$). Ее работа обеспечивалась перераспределением концентрации цинка – кофериента ЩФ. Отмечалось снижение этого химического элемента в сыворотке крови ($P > 0,05$) и достоверное повышение его в форменных элементах ($P < 0,001$). Содержание меди, оказывающей тормозящее действие на данный фермент, было снижено в сыворотке крови ($P > 0,05$) и оставалось одинаковым в форменных элементах. Не выявились изменения и в содержании такого активатора ЩФ как магний. При острой пневмонии в крови у детей выявлялось некоторое снижение ($P > 0,05$) содержания марганца и кобальта, оказывающих на данный фермент стимулирующее действие.

Полученные нами данные по оценке миелопероксидазного звена ИМС крови у детей сельской местности, больных внебольничной пневмонией, свидетельствовали об отсутствии активности со стороны основных компонентов. Была отмечена только тенденция к повышению фермента МП ($P > 0,05$) и ее коэнзима – железа в сыворотке ($P > 0,05$) и достоверное его снижение в форменных элементах крови ($P < 0,05$). Ионная активность йода, необходимого для стимуляции этого фермента, незначительно повышалась ($P > 0,05$) за счет гормонов щитовидной железы – Т3 ($P > 0,05$) и Т4 ($P < 0,05$). Содержания менее активных галогенид-ионов бромидов ($P < 0,05$) и фторидов ($P < 0,001$) были компенсаторно повышены при острых воспалительных процессах у детей.

При внебольничных пневмониях у детей функциональное напряжение со стороны фермента КФ нейтрофильных гранулоцитов крови сменилось стадией истощения или угнетения. Нами отмечалось снижение активности КФ нейтрофилов ($P > 0,05$) на фоне сниженного содержания основного стимулятора – марганца ($P > 0,05$) и кобальта ($P > 0,05$).

Концентрация таких загрязнителей воздушной среды, как тяжелые металлы (Pb, Cd, Li), в определенном количестве принимающие участие в бактерицидных процессах, при острой пневмонии практиче-

ски не изменилась, за исключением Li ($P < 0,001$), показатели которого оказались повышенными.

Показатели спонтанного ($P < 0,001$) и стимулированного ($P < 0,05$) НСТ-тестов у больных детей сельской местности были повышенными, что свидетельствовало об активности бактерицидных кислородзависимых систем нейтрофильных гранулоцитов. Фагоцитарный резерв, как и у городских больных, был резко снижен.

Таким образом, особенности в работе ИМС нейтрофильных гранулоцитов крови у сельских детей, больных острой пневмонией, заключались в сохранении функциональной недостаточности миелопероксидазной системы, смене функционального напряжения на процесс угнетения, выраженного в снижении фермента КФ нейтрофилов и ее компонентов.

Следует заметить, что при такой работе ИМС нейтрофильных гранулоцитов у сельских детей, больных внебольничной пневмонией, нами было выявлено достоверное повышение иммуноглобулинов G ($P < 0,05$), A ($P < 0,05$), M ($P < 0,001$). Следовательно, слабая работа ИМС у больных детей в условиях села возможно компенсировалась активацией гуморального звена иммунитета. Кроме того, нельзя исключить и действие других, не изученных нами, компонентов ИМС.

Проведенный многофакторный (кластерный) анализ всех наблюдений детей, больных внебольничной пневмонией, позволил подтвердить ранее полученные результаты и достоверность выделения двух групп: детей городского и сельского населения и выявил возможность прогноза развития деструктивных осложнений внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с помощью клинического анализа периферической крови и оценки цитохимического статуса нейтрофильных гранулоцитов.

При проведении прогностических мероприятий, мы выявили значимые лабораторные показатели, позволяющие отнести детей, больных внебольничной пневмонией, с первых этапов лечения (при поступлении) в группу риска по развитию деструктивных процессов в легких. Этот риск определяется по формуле:

$40,7 \text{ НВ} + 1,3 \text{ Эр.} - 11,8 \text{ лейкоц.} - 8,5 \text{ п/я} - 19,9 \text{ с/я} - 22 \text{ СОЭ} - 26,5 \text{ ЩФ} + 21,9 \text{ МП} - 7,3 \text{ КФн.} + 54,2 \text{ I} + 38,5 \text{ Fe с} - 0,6 \text{ Mg э} - 4,9 \text{ Мп э} - 7800,7$, где статистически вычисленный коэффициент необходимо умножить на соответствующий лабораторный показатель каждого конкретного ребенка. Если в результате математического действия оказывается < 0 , то у больного высокий риск развития деструктивных осложнений.

Для иллюстрации приводим примеры расчета риска развития деструктивных изменений в легких у больных внебольничной пневмонией при поступлении в стационар.

Пример 1:

Мальчик Андрей Д., 1 год 11 мес. поступил с диагнозом: внебольничная пневмония очаговая, правосторонняя, острого течения, неосложненная. После проведенного обследования ребенка при поступлении получены следующие результаты: НВ – 148 г/л, Эр. – $4,5 \times 10^9$ /л, лейкоц. – $14,7 \times 10^9$ /л, п/я – 5%, с/я – 72%, СОЭ – 52 мм/час, ЩФ – 99 усл.ед., МП – 191 усл.ед., КФн. – 107 усл.ед., I – 95,5 мкмоль/л, Fe с – 30,251 мкмоль/л, Mg э – 3,01 ммоль/л, Мп э – 4,543 мкмоль/л. По приведенной формуле рассчитан коэффициент риска развития деструктивных изменений в легких:

$$40,7 \times 148 + 1,3 \times 4,5 - 11,8 \times 14,7 - 8,5 \times 5 - 19,9 \times 72 - 22 \times 52 - 26,5 \times 99 + 21,9 \times 191 - 7,3 \times 107 + 54,2 \times 95,5 + 38,5 \times 30,251 - 0,6 \times 3,01 - 4,9 \times 4,543 - 7800,7 = 6023,6 + 5,85 - 173,46 - 42,5 - 1432,8 - 1144 - 2623,5 + 4182,9 - 781,1 + 5176,1 + 1164,7 - 1,8 - 22,3 - 7800,7 = +2531$$

Полученный результат (+2531 > 0) позволяет заключить, что развитие деструктивных изменений в легких не предполагается. Через две недели ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии для дальнейшего наблюдения по месту жительства.

Пример 2:

Девочка Варя Б., 1 год 9 мес. поступила с диагнозом: внебольничная пневмония очагово-сливная, двусторонняя, острого течения, осложненная. Токсикоз II. При лабораторном исследовании крови определены показатели: Нв – 100 г/л, Эр. – $3,7 \times 10^9$ /л, лейкоц. – $5,8 \times 10^9$ /л, п/я – 3%, с/я – 48%, СОЭ – 53 мм/час, ЩФ – 238 усл.ед., МП – 100 усл.ед., КФн. – 108 усл.ед., I – 19,9 мкмоль/л, Fe с – 47,435 мкмоль/л, Mg э – 2,972 ммоль/л, Мп э – 14,953 мкмоль/л

Проведены прогностические мероприятия:

$$40,7 \times 100 + 1,3 \times 3,7 - 11,8 \times 5,8 - 8,5 \times 3 - 19,9 \times 48 - 22 \times 53 - 26,5 \times 238 + 21,9 \times 100 - 7,3 \times 108 + 54,2 \times 19,95 - 38,5 \times 47,435 - 0,6 \times 2,972 - 4,9 \times 14,953 - 7800,7 = 4070 + 4,81 - 68,44 - 25,5 - 955,2 - 1166 - 6307 + 2190 - 788,4 + 1081,29 + 1826,2 - 1,8 - 73,3 - 7800,7 = -8014$$

Получен суммарный коэффициент, который равен -8014 < 0.

Следовательно, у ребенка прогнозируется высокий риск развития деструктивных изменений в легких. При катамнестическом наблюдении у больной действительно отмечалось ухудшение состояния, развитие деструктивных изменений, плащевидного плеврита, подтвержденных рентгенологическим обследованием.

Приведенные примеры показали достоверность выделенных прогностических коэффициентов и позволяют нам рекомендовать использование данного алгоритма для определения риска развития деструктивных изменений в легких у больных острой пневмонией детей на первых этапах заболевания.

При изучении лабораторных показателей у больных острой пневмонией детей (табл. 4.10), проживающих в регионе с низким содержанием йода в окружающей среде, мы также выявили низкий уровень ионной активности йодидов в цельной крови в 47,7% случаев.

Таблица 4.10

Распределение больных внебольничной пневмонией в зависимости от уровня йодной активности крови и места жительства

Уровень йодидов в крови	Всего		Город		Село	
	п	%	п	%	п	%
до 20, мкмоль/л	52	47,7	19	35,8	33	58,9
20-50, мкмоль/л	23	21,1	8	15,1	15	26,8
более 50, мкмоль/л	34	31,2	26	49,1	8	14,3
Всего	109	100	53	100	56	100

С учетом этих данных мы считаем, что у детей региона имеет место явный или скрытый дефицит йодидов, обусловленный недостатком его поступления из окружающей среды.

Выявленная функциональная недостаточность миелопероксидазной системы нейтрофилов у больных внебольничной пневмонией в условиях Приамурья, позволила обосновать дополнительное применение в комплексном лечении препаратов йода, направленных на усиление работы собственной микробицидной системы клеток.

С целью подтверждения данного положения и возможной коррекции функциональной недостаточности миелопероксидазной системы нейтрофильных гранулоцитов у детей с внебольничной пневмонией нами проведена оценка эффективности использования препарата йода – антиструмина.

Для проведения контролируемых клинико-лабораторных испытаний, целесообразности и эффективности использования антиструмина нами выделены две сравнительные группы больных внебольничной пневмонией детей. Первая группа (n=59) детей получала общепринятое комплексное лечение с использованием антибиотикотерапии, дезинтоксикационных и симптоматических средств. Вторая

группа (n=21) также получала общепринятое комплексное лечение и дополнительно детям назначался препарат йода - антиструмин в возрастной дозе 2 раза в день после еды через день N 3.

Основным критерием для отбора групп был уровень ионной активности йода в крови при поступлении. По данному показателю эти две группы были идентичными (табл. 4.11), хотя клинически оказались неоднородными.

Таблица 4.11

Распределение детей, больных внебольничной пневмонией, получавших базисную терапию (1 группа) и дополнительно препараты йода (2 группа)

Уровень йодидов в крови	1 группа		2 группа	
	п	%	п	%
до 20, мкмоль/л	31	52,5	11	52,4
20-50, мкмоль/л	11	18,7	4	19
более 50, мкмоль/л	17	28,8	6	28,6
Всего	59	100	21	100

Для оценки эффективности лечения детей первой и второй групп использовались клинические данные, общепринятые гематологические показатели (общий анализ крови, иммуноглобулины G, A, M), цитохимический статус клеток крови, микроэлементный состав сыворотки и форменных элементов, а также уровень тиреоидных гормонов.

Как видно из представленных данных (табл. 4.12), у детей получивших только базисную терапию, отмечалось достоверное снижение числа лейкоцитов крови с $10,729 \pm 0,671 \times 10^9 /л$ до $8,181 \pm 0,311 \times 10^9 /л$ ($P < 0,001$), уменьшение нейтрофильного сдвига формулы влево ($P < 0,001$), СОЭ с $31,831 \pm 2,051$ мм/час до $16,492 \pm 1,214$ мм/час ($P < 0,001$). Также было отмечено (табл. 4.13) снижение активности гидролитического фермента – ЩФ нейтрофилов с $101,983 \pm 4,470$ усл.ед. до $66,288 \sim 3,542$ усл.ед. ($P < 0,001$). Практически не изменился уровень иммуноглобулинов G, A, M, энзимов – МП, КФ макрофагов.

Не получено достоверной разницы в показателях гормонов щитовидной железы, как непосредственных источников йодидов крови, несмотря на некоторую тенденцию к снижению последних. Отмечено компенсаторное увеличение количества "неактивных" лимфоцитов ($P < 0,05$). Фагоцитарный резерв нейтрофильных гранулоцитов у детей первой группы изменился незначительно с $4,610 \pm 1,198$ усл. ед. до

5,763±1,099 усл. Ед. Динамики изменений микроэлементного состава крови не отмечено.

Таблица 4.12

Показатели периферической крови и иммуноглобулинов у больных острой пневмонией, получавших базисное лечение (1 группа, n=59)

Показатели	До лечения	После лечения	Р
Hb, г/л	119,031±2,236	123,695±1,576	>0,05
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,929±0,055	4,053±0,042	>0,05
Цветной показатель	0,89±0,008	0,895±0,007	>0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	10,729±0,671	8,181±0,311	<0,001
Ю, %	0,169±0,073	0,051±0,029	>0,05
П/я, %	5,237±0,573	2,678±0,337	<0,001
С/я, %	43,288±2,120	34,610±1,7	<0,001
Эозинофилы, %	3,593±0,587	3,763±0,430	>0,05
Моноциты, %	4,763±0,383	4,831±0,353	>0,05
Базофилы, %	0,288±0,148	0,136±0,0051	>0,05
Лимфоциты, %	42,763±2,161	53,949±1,839	<0,001
СОЭ, мм/ч	31,831±2,051	16,492±1,214	<0,001
IgG, г/л	9,259±0,479	9,625±0,404	>0,05
IgA, г/л	1,075±0,150	1,01±0,095	>0,05
IgM, г/л	1,814±0,183	1,765±0,122	>0,05

Таблица 4.13

Цитохимические показатели крови у больных острой пневмонией, получавших базисное лечение (1 группа, n=59)

Показатели	До лечения	После лечения	Р
СДГ, гр./кл.	16,7±0,62	17,397±0,671	>0,05
ДФ, гр./кл	15,01±0,443	15,159±0,51	>0,05
Щелочная фосфатаза, усл.ед.	101,983±4,47	66,288±3,542	<0,001
Миелопероксидаза, усл.ед.	175,254±3,781	172,695±3,772	>0,05
Кислая фосфатаза нейтроф., усл.ед.	108±1,14	107,441±1,11	>0,05
Кислая фосфатаза лимфоц., усл.ед.	71,475±1,713	74,915±1,958	>0,05
Ткл. %	33,712±1,459	30,068±1,444	>0,05
Вкл. %	26,365±1,232	23,932±1,541	>0,05
Окл. %	40±1,81	47,475±1,793	<0,05
НСТ-сп, усл.ед.	29,712±1,566	25,102±1,378	<0,05
НСТ-ст, усл.ед.	32,712±1,817	29,949±1,625	>0,05
ФР, усл.ед.	4,610±1,198	5,763±1,099	>0,05

. Несмотря на то, что у детей второй группы, получавших базисную терапию и дополнительно препарат йода, отмечалось более тяжелое клиническое течение заболевания, по результатам лабораторных данных нами выявлялась более отчетливая положительная динамика. Как видно из данных таблицы 4.14, улучшились показатели красной крови, увеличилось количество эритроцитов с $3,627 \pm 0,108 \times 10^{12}/л$ до $3,905 \pm 0,077 \times 10^{12}/л$ ($P < 0,05$). Более значительно, чем в первой группе, уменьшился лейкоцитоз с $11,691 \pm 1,092 \times 10^9/л$ до $7,605 \pm 0,467 \times 10^9/л$ ($P < 0,001$).

Таблица 4.14

Показатели периферической крови и иммуноглобулинов у больных острой пневмонией, получавших дополнительно препараты йода (2 группа, n=21)

Показатели	До лечения	После лечения	P
Hb, г/л	117,623±4,443	122,318±3,19	>0,05
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,627±0,108	3,905±0,077	<0,05
Цветной показатель	0,941±0,018	0,927±0,013	>0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,691±1,092	7,605±0,467	<0,001
Ю, %	0,364±0,164	0	<0,05
П/я, %	5,318±0,817	2,409±0,394	<0,001
С/я, %	50,455±2,917	44,136±2,655	>0,05
Эозинофилы, %	3,273±0,485	3,591±0,805	>0,05
Моноциты, %	3,227±2,886	5,227±0,805	<0,05
Базофилы, %	0,156±0,097	0,091±0,061	>0,05
Лимфоциты, %	36,27±2,886	45,273±2,657	<0,05
СОЭ, мм/ч	31,136±4,296	15,227±1,586	<0,001
IgG, г/л	8,732±0,42	9,377±0,48	>0,05
IgA, г/л	1,061±0,156	1,013±0,11	>0,05
IgM, г/л	1530±0112	1748±0,176	>0,05

До лечения у детей второй группы в крови отмечался резкий, до появления юных клеток, нейтрофильный сдвиг формулы влево. После проведенного лечения с дополнительным приемом препарата йода нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево значительно уменьшился ($P < 0,001$). Нормализовались показатели СОЭ. Отмечалась более выраженная, чем в первой группе, положительная динамика показателей иммуноглобулинов G, M.

Из данных таблицы 4.15 видно, что достоверно изменились показатели ферментативного статуса нейтрофилов в крови: ЩФ снизилась с $89,864 \pm 8,032$ усл.ед. до $59,545 \pm 3,393$ усл.ед. ($P < 0,001$), а активность КФ - с $109,136 \pm 2,844$ усл.ед. до $103,636 \pm 0,500$ усл.ед. ($P < 0,05$).

Таблица 4.15

Цитохимические показатели крови у больных острой пневмонией, получавших дополнительно препараты йода (2 группа, n=21)

Показатели	До лечения	После лечения	Р
СДГ, гр./кл.	22,209±1,289	21,468±0,825	>0,05
ДФ, гр./кл	17,736±0,853	17,016±0,651	>0,05
ЩФ, усл.ед.	89,864±8,032	59,545±3,393	<0,001
МП, усл.ед.	180,273±5,854	180,227±5,783	>0,05
КФ нейтроф., усл.ед.	109,136±2,844	103,636±0,5	>0,05
КФ лимфоц., усл.ед.	72,182±2,376	72,955±2,015	>0,05
Ткл. %	34,500±2,251	30,091±2,375	>0,05
Вкл. %	273,818±2,376	270,45±2,015	>0,05
Окл. %	33,773±2,872	42,864±2,523	>0,05
НСТ-сп, усл.ед.	33,545±2,489	27,455±3,137	>0,05
НСТ-ст, усл.ед.	34,182±3,225	32,273±3,696	>0,05
ФР, усл.ед.	1,238±2,941	5,095±2,941	>0,05

Динамика активности МП была без изменений и поддерживалась повышением ионной активности йодидов крови (табл. 4.16) с 15,491±1,174 мкмоль/л до 55,139±11,916 мкмоль/л (P<0,001). При поступлении у детей второй группы было выявлено снижение уровня тиреоидных гормонов.

Таблица 4.16

Содержание галогенид-ионов в крови детей, больных острой пневмонией, получавших дополнительно препараты йода (2 группа, n=21)

Показатели	До лечения	После лечения	Р
Йод, мкмоль/л	15,491±1,174	55,139±11,916	<0,001
Бром, ммоль/л	143,541±31,769	58,034±11,397	<0,05
Фтор, мкмоль/л	71,389±22,607	40,525±7,518	>0,05

В динамике после дополнительного получения препарата йода нами отмечалась нормализация функции щитовидной железы (табл. 4.17), что выражалось в увеличении гормонов Т₃ с 1,957±0,144 нмоль/л до 2,691±0,252 нмоль/л (P<0,05), менее активного Т₄ с 129,279±5,563 нмоль/л до 138,139±10,291 нмоль/л (P>0,05) и ТТГ с 2,036±0,307 мЕд/л до 2,937±0,441 мЕд/л (P>0,05).

Таблица 4.17

Содержание гормонов щитовидной железы в крови детей, больных внебольничной пневмонией, получавших дополнительно препараты йода (2 группа, n=21)

Показатели	До лечения	После лечения	Р
T ₃ , нмоль/л	1,957±0,144	2,691±0,252	<0,05
T ₄ , нмоль/л	129,279±5,563	138,139±10,291	>0,05
ТТГ, мМЕ/л	2,036±0,307	2,937±0,441	>0,05

Сбалансированная работа целого комплекса компенсаторных реакций позволила нормализовать соотношение микроэлементов крови (табл. 4.18).

Таблица 4.18

Микроэлементный состав крови детей, больных внебольничной пневмонией, получавших дополнительно препараты йода (2 группа, n=21)

Показатели		До лечения	После лечения	Р
Медь, с	мкмоль/л	30,552±2,81	29,296±5,888	>0,05
	э	мкмоль/л	24,181±5,433	>0,05
Железо, с	мкмоль/л	39,863±5,442	35,764±7,661	>0,05
	э	ммоль/л	15,522±0,672	>0,05
Магний, с	ммоль/л	0,892±0,041	0,781±0,047	>0,05
	э	ммоль/л	2,773±0,161	>0,05
Цинк, с	мкмоль/л	27,188±2,861	29,759±5,263	>0,05
	э	мкмоль/л	239,153±24,13	>0,05
Кобальт, э	мкмоль/л	0,507±0,15	0,539±0,219	>0,05
Молибден, э	мкмоль/л	0,02±0,013	0,263±0,221	>0,05
Марганец, э	мкмоль/л	3,652±0,84	4,555±1,001	>0,05
Свинец, э	мкмоль/л	4,358±0,599	3,164±0,56	>0,05
Кадмий, э	мкмоль/л	0,307±0,116	0,462±0,166	>0,05
Литий, э	мкмоль/л	0,228±0,137	0,046±0,046	>0,05

С целью иллюстрации необходимости коррекции миелопероксидазной недостаточности, связанной с низким уровнем йодидов крови, у детей с внебольничной пневмонией приводим выписку из истории болезни ребенка, получавшего дополнительно к общепринятой комплексной терапии препарат йода.

Ребенок Ч.Толя, 1 год 8 мес. (пригород Хабаровска), поступил в торакальное отделение Детской краевой клинической больницы с ди-

агнозом: внебольничная гнойно-деструктивная пневмония, легочно-плевральная форма, слева. Плещевидный плеврит, пиоторакс.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1 нормально протекающей беременности, 1 срочных родов. На грудном вскармливании находился 1 год. Рос и развивался по возрасту. Социально-бытовые условия удовлетворительные,

Ребенок поступил в отделение на 6-ой день от момента заболевания. Заболел остро: повысилась температура тела до 39° С, через 2 дня появился редкий сухой кашель, резко снизился аппетит, появилась вялость, слабость, боли в животе. После консультации в ДИБ ребенок поступил в торакальное отделение.

При поступлении: состояние тяжелое, умеренные катаральные явления, выраженные симптомы интоксикации. В легких: укорочение легочного звука и резкое ослабление дыхания слева в нижних отделах по боковой и задней поверхности. ЧД - 136 в мин. Тоны сердца ритмичные, умеренно приглушены, ЧСС - 48 уд/мин. Гепатомегалия до 3 см.

На рентгенограммах грудной клетки слева в нижней доле отмечалась очагово-сливная инфильтрация. Синус не прослеживался. Контуры сердечной тени и диафрагмы были не четкие. Пневматическая инфильтрация средней интенсивности.

При проведении плевральной пункции получено 20,0 мл серозно-гнойного экссудата.

Показатели анализов крови при поступлении:

- общий анализ крови: НВ – 115 г/л, Эр. – $3,5 \times 10^{12}$ /л, ЦП – 0,9, лейкоц. – $37,5 \times 10^9$ /л, п/я – 14%, с/я – 73%, лимф. – 11%, мон. – 2%, СОЭ – 15 мм/час
- иммуноглобулины: G – 10,0 г/л, A – 1,15 г/л, M – 2,8 г/л
- цитохимия: ЩФ – 76 усл.ед., МП – 174 усл.ед., КФн – 104 усл.ед., КФл – 69%, Т-лимф. – 45%, В-лимф. – 31%, О-лимф. – 24%, СДГ – 28,64 гр/кл., ДФ – 25,16 гр/кл., НСТ-сп. – 42 усл.ед., НСТ-ст. – 46 усл. ед., ФР – 4 усл. ед.
- галогены: I – 38,02 мкмоль/л, Br – 2,290 ммоль/л, F – 44,67 мкмоль/л
- гормоны: ТЗ – 1,986 нмоль/л, Т4 – 156,9 нмоль/л, ТТГ – 0,788 мМЕд/л
- микроэлементы: Cu_{сыв} – 17,584 мкмоль/л, Cu_{эл} – 30,759 мкмоль/л, Fe_{сыв} – 21,838 мкмоль/л, Fe_{эл} – 19,853 ммоль/л, Mg_{сыв} – 1,173 ммоль/л, Mg_{эл} – 3,550 ммоль/л, Zn_{сыв} – 20,655 мкмоль/л, Zn_{эл} – 168,036 мкмоль/л, Co_{сыв} – 0 мкмоль/л, Mo_{эл} – 0 мкмоль/л, Mn_{сыв} – 0

мкмоль/л., $Pb_{эл}$ – 6,954 мкмоль/л, $Cd_{сыв}$ – 0 мкмоль/л, $Li_{эл}$ – 0 мкмоль/л.

На основании проведенных клинико-рентгенологических и лабораторных обследований был поставлен диагноз: пневмония, очаговосливая, левосторонняя, острого течения, осложненная. Серозногнойный плеврит.

В стационаре ребенок находился 25 дней, получал общепринятое комплексное лечение. Однако, на 10-ый день от момента поступления отмечалось ухудшение состояния. На рентгенограммах грудной клетки слева в проекции нижней доли отмечалась положительная динамика: объем инфильтрации уменьшился, легочный рисунок усилен. Левый синус свободный. Контур средостения и диафрагмы четко прослеживался. Справа во внутренней зоне сгущение легочного рисунка с перибронхиальными изменениями. Правый корень широкий и неструктурный.

Показатели анализов крови в динамике:

- общий анализ крови: Нв-108 г/л, Эр.- $3,21 \times 10^{12}$ /л; ЦП-1,0, лейкоц.- $11,6 \times 10^9$ /л, с/я-46%, эоз.-4%, баз.-2%, лимф.-48%, СОЭ-7 мм/час
- иммуноглобулины: G-11,5 г/л, А-0,76 г/л, М-2,8 г/л
- цитохимия: ЩФ-98 усл.ед., МП-168 усл.ед., КФн-104 усл.ед., КФл-64%, Т-лимф.-40%, В-лимф.-36%, О-лимф.-24%, СДГ-32,55 гр/кл., ДФ-18,1 гр/кл., НСТ-сп.-32 усл.ед., НСТ-ст.— 54 усл. ед., ФР-22 усл. ед.
- галогены: I-13,49 мкмоль/л, Вг-14,45 ммоль/л, F-53,7 мкмоль/л
- гормоны: ТЗ-3,14 нмоль/л, Т4-154,6 нмоль/л, ТТГ-2,428 мМЕд/л
- микроэлементы: $Cu_{сыв}$ – 41,919 мкмоль/л, $Cu_{эл}$ – 20,887 мкмоль/л, $Fe_{сыв}$ – 33,831 мкмоль/л, $Fe_{эл}$ – 16,329 ммоль/л, $Mg_{сыв}$ – 1,138 ммоль/л, $Mg_{эл}$ – 2,889 ммоль/л, $Zn_{сыв}$ – 55,692 мкмоль/л, $Zn_{эл}$ – 171,707 мкмоль/л, $Co_{сыв}$ – 0 мкмоль/л, $Mo_{эл}$ – 0 мкмоль/л, $Mn_{сыв}$ – 0 мкмоль/л., $Pb_{эл}$ – 0 мкмоль/л, $Cd_{сыв}$ – 0 мкмоль/л, $Li_{эл}$ – 0 мкмоль/л.

Учитывая снижение активности МП и йодидов крови, был назначен препарат йода в дозе 0,3 мг (1/3 табл.) х 2 раза в день, после еды через день в течение недели. После получения препарата йода в комплексе с общепринятым лечением, отмечались положительные результаты клинических данных: нормализовалась температура тела, значительно уменьшились катаральные явления, физикальные проявления в легких. Рентгенологически слева в нижней доле отмечалась инфильтрация в стадии разрешения, легочный рисунок усилен. Справа наблюдалось диффузное усиление легочного рисунка, фрагментация, с периваскулярными изменениями. Правый корень широкий. Тень средостения не смещена.

Показатели анализов крови при выписке:

- общий анализ: НВ-120 г/л, Эр.- $3,8 \times 10^{12}$ /л, ЦП-0,9, лейкоц.- $7,5 \times 10^9$ /л, п/я-1%, с/я-32%, эоз.-6%, лимф.-59%, мон.-2%, СОЭ-11 мм/час
- иммуноглобулины: G-7,4 г/л, А-0,9 г/л, М-1,6 г/л
- цитохимия: ЩФ-62 усл.ед., МП-185 усл.ед., КФн-104 усл.ед., КФл-82%, Т-лимф.-27%, В-лимф.-18%, О-лимф.-55%, СДГ-22,88 гр/кл., ДФ-17,12 гр/кл., НСТ-сп.-21 усл.ед., НСТ-ст.-45 усл. ед., ФР-24 усл. ед.
- галогены: I-53,7 мкмоль/л, Br-100,0 ммоль/л, F-28,84 мкмоль/л
- гормоны: ТЗ-3,931 нмоль/л, Т4-144,6 нмоль/л, ТТГ'-0,936 мМЕд/л
- микроэлементы: $\text{Cu}_{\text{сыв}}$ – 18,369 мкмоль/л, $\text{Cu}_{\text{эл}}$ – 5,755 мкмоль/л, $\text{Fe}_{\text{сыв}}$ – 16,826 мкмоль/л, $\text{Fe}_{\text{эл}}$ – 17,765 моль/л, $\text{Mg}_{\text{сыв}}$ – 1,008 ммоль/л, $\text{Mg}_{\text{эл}}$ – 2,99 ммоль/л, $\text{Zn}_{\text{сыв}}$ – 22,185 мкмоль/л, $\text{Zn}_{\text{эл}}$ – 164,027 мкмоль/л, $\text{Co}_{\text{сыв}}$ – 0,32 мкмоль/л, $\text{Mo}_{\text{эл}}$ – 0 мкмоль/л, $\text{Mn}_{\text{сыв}}$ – 3,566 мкмоль/л., $\text{Pb}_{\text{эл}}$ – 0 мкмоль/л, $\text{Cd}_{\text{сыв}}$ – 0 мкмоль/л, $\text{Li}_{\text{эл}}$ – 0 мкмоль/л.

Кроме клинико-рентгенологического, общепринятого лабораторного исследования проведена оценка функционального состояния ИМС нейтрофильных гранулоцитов крови и эффективности дополнительного применения препарата йода в комплексном лечении внебольничной пневмонии. При поступлении у ребенка имела место функциональная недостаточность миелопероксидазного звена ИМС, снижение фагоцитарного резерва нейтрофилов крови на фоне нормальных показателей активности йодидов в крови. В динамике отмечалось клинико-рентгенологическое ухудшение состояния, которое сопровождалось резким падением активности МП и йодидов крови. Это позволило дополнительно к комплексной терапии назначить препарат йода. После проведенного лечения наблюдалось не только клинико-рентгенологическое улучшение, но и положительная динамика активности компонентов ИМС: нормализация Щф, повышение МП, фагоцитарного резерва нейтрофильных гранулоцитов крови.

Полученные нами сравнительные данные двух групп, получавших общепринятую базисную терапию и дополнительно препараты йода, подтвердили необходимость коррекции йодной недостаточности у детей больных острой пневмонией, проживающих в эндемичном Приамурском регионе, с целью улучшения работы последней стадии фагоцитоза - ИМС нейтрофильных гранулоцитов крови.

Таким образом, проведенные нами исследования по оценке состояния здоровья детей раннего возраста с использованием клинических данных и анализа клинико-диагностической информативности отдельных компонентов ИМС нейтрофильных гранулоцитов (гемато-

логические, цитохимические показатели, микроэлементы и галогенид-ионы крови) подтвердили основную гипотезу наших исследований: возникновение, течение и исход острых пневмоний у детей в значительной степени определяется региональными особенностями функционирования ИМС нейтрофильных клеток, что обусловлено биогеохимическим своеобразием региона – дисбалансом эссенциальных микроэлементов и галогенид-ионов в окружающей среде и в организме ребенка.

Таким образом, у детей раннего возраста Приамурья выявлены региональные особенности фагоцитарного звена иммунитета в виде функционального напряжения интралейкоцитарной микробицидной системы и снижения фагоцитарного резерва нейтрофильных гранулоцитов крови, обусловленные биогеохимическим своеобразием региона с низким содержанием йода и дисбалансом ряда эссенциальных микроэлементов в окружающей среде.

Активность фагоцитарных реакций нейтрофильных гранулоцитов крови у детей Приамурья сохраняется за счет компенсаторного повышения активности различных звеньев бактерицидной системы. У детей городской местности более активна миелопероксидазная система нейтрофилов крови на фоне компенсаторно повышенного содержания йодидов и железа в крови. У сельских детей выявлена функциональная недостаточность миелопероксидазного звена интралейкоцитарной микробицидной системы (снижение активности миелопероксидазы, содержания йодидов и железа в крови) и компенсаторное повышение активности кислой фосфатазы нейтрофилов, содержания марганца и ряда других элементов крови.

Функциональное состояние интралейкоцитарной микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов крови у больных острой пневмонией детей городской местности характеризуется недостаточностью миелопероксидазной системы и компенсаторным повышением активности кислой фосфатазы, регулируемые рядом микроэлементов. У больных острой пневмонией детей сельской местности отмечается сохранение миелопероксидазной недостаточности нейтрофилов, снижение активности кислой фосфатазы гранулоцитов, на фоне компенсаторно повышенного содержания иммуноглобулинов G, A, M.

Выявленные особенности функционального состояния миелопероксидазной системы нейтрофильных гранулоцитов крови у больных острой пневмонией детей определяют возможность применения в комплексной терапии препаратов йода для коррекции нарушений в работе интралейкоцитарной микробицидной системы клеток.

У детей с внебольничной пневмонией также выявлено снижение эссенциальных микроэлементов: йодидов, меди, селена, повышение содержания кобальта и свинца в форменных элементах крови, что влияет на функциональное состояние иммунной системы.

Учитывая, что свинец является наиболее распространенным антропогенным токсикантом внешней среды (Wu X. et al., 2016), мы экспериментально на модели легких, подвергшихся пренатальному воздействию нитрата свинца выявили особенности патоморфологических изменений (рис. 4.5).

Рис. 4.5. Легкие крыс, подвергшихся антенатальному воздействию нитрата свинца



Отмечено снижение относительного объема компартмента респираторного отдела легких – уменьшение отношения удельного объема просвета альвеол к удельному объему межальвеолярных перегородок. Выявлена гиперплазия лимфоидной ткани в стенках бронхов и перибронхиальной соединительной ткани, в некоторых случаях лимфоидные фолликулы формировали конгломераты значительных размеров, располагаясь при этом и преваскулярно.

Полученные нами экспериментальные данные показали возможность недоразвития легочных структур, нарушения их роста и развития под влиянием пренатального воздействия нитрата свинца.

Можно предположить, что подобные изменения происходят и в клинической практике. Наблюдающиеся при этом эксперименте изме-

нения морфологии легких в определенной степени являются следствием свободно-радикального повреждения и окислительной модификации соответствующих молекулярно-клеточных структур, как результат декомпенсированного накопления продуктов свободно-радикального окисления в легких, развитие оксидативного стресса на органном уровне и на уровне организма в целом.

Действие свинца осуществляется по механизмам программирования или «биохимического импринтинга». Предполагается, что антенатальное воздействие агента стойко меняет биохимические свойства различных клеточных структур, что обуславливает последующее развитие в них морфологических изменений, расцениваемых, как патологические.

Эти данные полностью согласуются с исследованием Д.С. Саркисова, 1988 (рис.4.6), которые убеждают нас в том, что действие патогенного фактора выражается, прежде всего, в молекулярных (биохимических) изменениях, «пока невидимых» морфологии.



Рис. 4.6. Соотношении структурных изменений и клинические проявления болезни.

Речь идет об уровне мембран и ядерного аппарата клетки, как главного регулятора ее жизнедеятельности. Далее эти изменения начинают проявляться на следующем, внутриорганном уровне (ультраструктурные изменения). Нарастая, структурные изменения охватывают органоидный и клеточный уровень, проявляясь в различных видах дистрофии. Синхронно с этими структурными изменениями развиваются и усиливаются функциональные, а затем и клинические проявления. Имеется «отставание» клинических проявлений болезни,

их «запоздалость», по сравнению с развертыванием морфологических изменений. Своеобразие клинических проявлений болезни, ее исход зависит от соотношения деструктивных процессов (повреждение) и процессов восстановления (репарация, приспособление, компенсация, отражая либо преобладание вторых над первыми (выздоровление), либо недостаточность вторых (прогрессирование болезни, ее хронизация).

Необходимо подчеркнуть, что морфологические проявления полного выздоровления, по сравнению с клиническими, запаздывают (бессимптомный послеклинический период). Тем не менее, трудно представить, что этот период действительно бессимптомный, так как помимо органических изменений, при патологическом процессе происходит повреждение митохондрий, конформационных и других структурных органических изменений.

Изменяющийся характер соотношения структурных изменений и клинических проявлений болезни определяет возможность эволюции, патоморфоза клинических проявлений заболевания. И неслучайно многие авторы указывают на изменение клинических проявлений внебольничной пневмонии у детей (Геппе Н.А., 2009, 2016; Пинегина Ю.С., 2009; Макарова А.В., 2013; Таточенко В.К., 2014; Ли Л.А., 2015; Козлов В.К. и соавт., 2016; Michelow С., 2006; Rudan L., 2008; Xia Y., 2013) отмечается относительный рост внебоольничных пневмоний, склонных к затяжному течению. Отмечается диспропорция между объемом и характером поражения легочной ткани и показателями неспецифической реактивности организма в ответ на воспалительный бактериальный процесс в легких, увеличивается число рецидивирующих форм внебольничных пневмоний (Забылина Е.В., 2010; Пикуза О.И., 2010; Мирхайдаров А.М., 2013).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверченко Е.А., Кавок Н.С., Степаненко А.М. и др. Оценка митохондриального потенциала изолированных гепатоцитов при изменении окислительного статуса // Биофиз. Вестник (Украина). – 2009. – Т. 22, № 1. – С. 49–56
2. Аверьянов, А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей [Текст] / А. В. Аверьянов // Лечебное дело.- 2009. -№ 4 С.2 -11.
3. Автандилов Г.Г, Барсуков В.С. Системное исследование морфологии иммунных и эндокринных органов при инфекционном процессе // Арх.патологии. — 1993. — N.1, Т.55. — С.7-12.
4. Авцын А. П. Микроэлементозы человека [Текст] / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. - М.: Медицина, 1991. – 496 с.
5. Агаджанян, Н. А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека [Текст] / Н. А. Агаджанян, А. В. Скальный. - М.: изд-во КМК, 2001. - 83 с.
6. Агаджанян, Н. А. Экология человека и концепция выживания [Текст] / Н. А. Агаджанян, А. И.Воложин, Е. В. Евстафьева. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 240 с.
7. Азнабаева Л.Ф. Иммунологические особенности больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость / Л.Ф. Азнабаева, В.И. Никуличева, Л.С. Козырева // Цитокины и воспаление. – 2010. – Том 9, № 2. – С. 52-56.
8. Алексенко Е.Ю. Оценка маркеров воспаления и показателей оксидативного стресса у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Сибирский медицинский журнал. – 2011, Т.26. – № 1. – Выпуск 1. – С. 54–58.
9. Анализ течения и терапия острых пневмоний у детей в разных возрастных группах / В.Г. Корнеев [и др.] // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения; под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. – Выпуск 4. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2004. – С. 82-84.
10. Антипина, У. Д. Микро- и макроэлементный статус у детей Нюрбинского улуса Республики Саха (Якутия) [Текст] / У. Д. Антипина, Н. В. Борисова, П. Г. Петрова // Дальневосточный мед. журнал. – 2006. - № 4. – С. 21-24.
11. Бабаушкина, Н. П. Роль экологических факторов в формировании здоровья населения города [Текст] / Н. П. Бабаушкина, Е. В. Бабаушкина // Болезни цивилизации в аспекте учения

- В.И.Вернадского: материалы 3-ей международной конференции. – М.: Изд-во РУДН, 2005. – С. 152-155.
12. Безлер Ж.А. Особенности течения пневмоний у детей раннего возраста / Ж.А. Безлер // Актуальные проблемы педиатрии: материалы конгр. – Москва, 2011. – С. 66.
 13. Безлер Ж.А. Особенности течения пневмоний у детей раннего возраста / Ж.А. Безлер // Актуальные проблемы педиатрии: материалы конгр. – Москва, 2011. – С. 66.
 14. Белевский А.С. Современные возможности адъювантной терапии внебольничной пневмонии // Фарматека. – 2013.- №6. – С.49-52
 15. Белов В.А., Влодавец Д.В., Крапивкин А.И., Лисицына С.В., Сухоруков В. С., Шабельникова Е. И. Применение чрезкожного мониторингирования газообмена для диагностики энергодефицитных состояний // Патент России №2442535, 2012г.
 16. Белов В.А., Сухоруков В.С. Новые технологии для диагностики энергодефицитных состояний у детей, больных хроническим тонзиллитом // Практическая медицина. – 2010. - 7(46) ноября. – С 24.
 17. Богомолова И.К. Патогенетическое значение нарушений процессов липопероксидации у детей с хронической бронхолегочной патологией в Забайкалье: автореф. дис... канд. мед.наук: 14.00.16; 14.00.09 / И.К. Богомолова. – Иркутск, 2000. – 24 с.
 18. Бондарь И.А., Шабельников О.Ю. Маркеры воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии // Диагностика, контроль и лечение. - №4. – 2009. – с. 52-54
 19. Брин И. Л., Дунайкин М. Л., Шейнкман О. Г. Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга // Вопросы современной педиатрии. 2005. № 4 (1). С. 32–39.
 20. Брин И. Л., Дунайкин М.Л. Особенности нервно-психического развития девушек-подростков с нарушением менструального цикла и патогенетические подходы к терапии // Вестник практической неврологии.-2003.- №7.-С.71-74.
 21. Брызгунов И.П. Длительные субфебрилитеты у детей (клиника, этиология, патогенез и лечение)// – 2-е изд. – МИА, 2008. – 240 с.
 22. Буслаева Г. Н., Першина Г. Д., Донин И. М. Эффективность метаболического препарата Элькар при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных. XI Россий-

- ский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2004. 639 с.
23. Василев С.Ц. Эффективность применения янтарной кислоты в комплексном лечении детей с митохондриальными энцефалопатиями и другими заболеваниями с митохондриальной дисфункцией: Автореф. дис. ... кандидата мед.наук. – Москва, 2002.- 24 с.;
 24. Васильева Е.И., Шевцов Д.А., Мизерницкий Ю.Л. Заболеваемость и клиническая характеристика пневмоний у детей // материалы Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2010. – С. 125.
 25. Вахитов Х.М. Метаболические нарушения при необструктивных бронхитах и внебольничных пневмониях у детей и возможности их коррекции: Автореф. дис. ... доктора мед.наук. – Москва, 2009.- 49 с.
 26. Велданова, М. В. Йод знакомый и незнакомый [Текст] / М. В. Велданова, А. В. Скальный. – Петрозаводск: Интел Тек, 2004. - 185 с.
 27. Вельтищев Ю.Е., Темина П.А. Митохондриальные болезни. Наследственные болезни нервной системы. — М.: Медицина, 1998. — Т. 4. — 409 с.
 28. Веремчук, Л. В. Природно-экологические условия жизнедеятельности населения Приморского края [Текст] / Л. В.Веремчук, А. Б. Косолапов, П. Ф. Кику. – Владивосток: ДВГАЭУ, 2000. – 158 с.
 29. Вернадский, В. И. Биогеохимические очерки 1922-1932 гг. [Текст] / В. И. Вернадский. – М.-Л.: АН СССР, 1940. – 249 с.
 30. Виноградов, А. П. Биогеохимические провинции [Текст] / А. П. Виноградов // Труды Юбилейной сессии, посвященной 100-летию со дня рождения В. В. Докучаева. – М.-Л., 1949. – С. 23-26.
 31. Виноградова Т.В., Сухоруков В.С., Клейменова Н.В. Пампура А.Н., Белов В.А., Дорофеева М.Ю. и др. Влияние биоэнергетических нарушений на функцию иммунокомпетентных клеток при различных заболеваниях в детском возрасте. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. - №4-2. – С.119-126
 32. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурина // Успехи биологической химии. – 2009. – Том 49. – С. 341-388.
 33. Владимиров Ю.А. Физико-химические основы патологии клетки. М.: Б.и.; 2001

34. Влияние вирусно-бактериальной инфекции на гипофизарно-тиреоидную активность у детей грудного возраста // Педиатрия. — 1990. — N.1. — С.108-109.
35. Влияние крупных притоков на содержание тяжелых металлов в воде и донных отложениях реки Амур [Текст] / Л. М. Кондратьева, В. С. Канцыбер, В. Е. Зазулина, Л. С. Боковенко // Тихоокеанская геология. - 2006. - Т. 25, № 6. - С. 103-114.
36. Внебольничная пневмония у детей: Клинические рекомендации / Абдрахманова С.Т., Антипкин Ю.Г., Ашерова И.К., Балева Л.С., Баскакова А.Е., Бойцова Е.В., Богорад А.Е., Больбот Ю.К., Бондарь Г.Н., Буйнова С.Н., Вавилова В.П. В.П., Василевский И.В., Гаймоленко И.Н., Геппе Н.А., Горелов А.В., Донос А.А., Дронов И.А., Ермакова И.Н., Ермакова М.К., Заболотских Т.В. и др.: М., 2015. – 64 с.
37. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. Российское респираторное общество. Москва, 2012. 64 с.
38. Волков, В. И. Медико-экологический атлас Хабаровского края и Еврейской автономной области [Текст] / В. И. Волков. – Хабаровск, 2005. - 112 с.
39. Вуколов, Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов "Statistica" и "Excel" [Текст] / Э. А. Вуколов. - М.: Форум, 2004. - 464 с.
40. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae* [Текст] / Т. М. Богданович, О. Ю. Стецюк, О. И. Кречикова [и др.] // Современные методы клинической микробиологии. - Смоленск: МАКМАХ, 2003. - Вып. 1. - С. 34-62.
41. Газизова И.Р. Современные возможности коррекции нарушений клеточной энергетики в офтальмологии // Казанский медицинский журнал. – 2012. - том 93, №4. – С. 668-671
42. Газизова И.Р. Митохондриальная патология и глаукома // Глаукома. — 2011. — №4. — С. 58–65
43. Галкина Е.В. Пневмонии у детей: причины развития и современные возможности профилактики // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Том 10, № 4. – С. 23 – 28.
44. Ганичева Н.П. Факторы риска затяжного течения пневмонии у детей // Актуальные проблемы педиатрии: материалы конгр. – Москва, 2010. – С. 189.

45. Гармаева В.В. Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме плода и новорожденного // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — Т. 5, № 5. — С. 21-26
46. Гармонов, С.Ю., Перспективные методы оценки генетически детерминированной химической чувствительности организма человека[Текст] / С. Ю Гармонов, М. И. Евгеньев, И. Е. Зыкова // Химическая и биологическая безопасность. — 2003. - №11-12. — С.3-16.
47. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Все о внебольничной пневмонии у детей // Медицинская сестра. - 2012. - № 8. - С. 11-17.
48. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Трудный пациент. — 2009. — №1-2. — С. 35-39.
49. Государственный доклад "О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2014 году" http://www.mnr.gov.ru/upload/iblock/b27/gosdoklad_2015.pdf
50. Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине (этиология). — М., 1962. — 176 с.
51. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония: диагностика и антибактериальная терапия // Consilium medicum. — 2006. — №3. — С. 25–30.
52. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей и его коррекция [Текст] / И. И. Захарова, Е. В.Скоробогатова, Е. Г. Обычная [и др.] // Педиатрия. - 2007. - № 3. - С. 112 – 118.
53. Диагностика и коррекция нарушений обмена макро- и микроэлементов у детей первого года жизни: пособие для врачей [Текст] / Н. Д. Одинаева, Г. В. Яцык, А. В. Скальный [и др.]. — Москва, 2002. — 43 с.
54. Долгов А.Б. Значение маркеров воспаления у больных пиелонефритом // BulletinofMedicalInternetConferences. — 2012. — Vol.2. Issue 2. — Р. 140
55. Евсеева Г. И, Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е Н., Козлов В.К., Лазарь К.Г. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2016. — Вып. 61. — С. 31-35.
56. Евсеева Г. П., Лебедько О. А., Козлов В. К. Взаимоотношения микроэлементов и ферментов антиоксидантного действия // Актуальные вопросы охраны материнства и детства на современном

- этапе: тез.докл. I съезда педиатров ДВ (Хабаровск, 20-21 мая 2010 г.). – Хабаровск, 2010. – С. 73-74.
57. Евсеева Г.П. Микроэлементный статус и взаимосвязь его дисбаланса с развитием заболеваний у детей: Автореф. дис. ... доктора мед.наук. – Хабаровск, 2009.- 44 с.
 58. Евсеева Г.П., Супрун С.В., Козлов В.К. Микроэлементный статус у детей с острой пневмонией в условиях Приамурья // Вестник Оренбургского государственного университета. – Прил. «Биоэлементология». – 2006. – №12. – С. 93-96.
 59. Евсеева Г. П., Ефименко М. В., Ли Л. А., Козлов В. К. Оценка мембранного потенциала митохондрий лимфоцитов у детей с внебольничной пневмонией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 237.
 60. Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Ефимов Е.И., и др. Внебольничные пневмонии: классификация, патогенез, этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика на современном этапе. Аналитический обзор. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. - М. – 2013, 65с.
 61. Патент на изобретении № 2579317 Способ диагностики нарушения энергетического метаболизма лимфоцитов при внебольничной пневмонии у детей / Ефименко М.В., Ли Л.А., Евсеева Г.П., Козлов В.К. Опубликовано 10.04.2016 Бюл. № 10
 62. Ефименко М.В., Ли Л.А., Евсеева Г.П., Козлов В.К. Способ диагностики нарушения энергетического метаболизма лимфоцитов при внебольничной пневмонии у детей: методические рекомендации. Хабаровск, 2015. – 14 с.
 63. Жаворонок Т.В. Влияние окислительного стресса на редокс-состояние и реализацию апоптотической программы нейтрофильных лейкоцитов периферической крови. Фундаментальные исследования. 2007. № 12. С. 383-383
 64. Забылина Е.В. Диагностика внебольничной очаговой пневмонии на догоспитальном этапе / Е.В. Забылина, Н.К. Перевощикова, А.А. Смирнова // Актуальные вопросы педиатрии: материалы конгр. – Москва, 2010. – С.294.
 65. Зайцев В. М. Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие /СПб: Фолиант, 2006. – 432 с.
 66. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. [Текст] / О.В. Зайцева. - Москва, 2005. - 48 с.

67. Заплатников А.Л. Внебольничная пневмония у детей раннего возраста: проблемы диагностики, этиотропной терапии и современные возможности иммунопрофилактики / А.Л. Заплатников, Н.В. Короид // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – Том 57, № 2. – С. 47 – 50.
68. Захаренко, Р. В. Йоддефицитные заболевания в Хабаровском крае. Эпидемиология, клинико-морфологическая структура тиреоидной патологии в различных возрастных группах [Текст] : автореф. дис. на соиск. уч. ст. д.м.н. / Р. В. Захаренко. - Хабаровск, 2004. - 48 с.
69. Захарова И.Н. Применение антиоксидантных препаратов в педиатрической практике // Трудный пациент. – 2010. - № 3. – С. 33-36.
70. Земсков В.М. Достижения в исследовании физиологии и метаболизме фагоцитов // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1985. — N.12. — С.85-92.
71. Зенков Н.К. и соавт. Механизмы активизации макрофагов. Успехи современной биологии. 2007. Т. 127, № 3. С. 243-256
72. Зимовец, Б. А. О содержании йода в почвах бассейна Амура [Текст] / Б. А. Зимовец, А. И. Земнова // Почвоведение. — 1963. — № 11. — С. 25-35.
73. Илларионов, М.Ю. Биохимические процессы, лежащие в основе свободнорадикального окисления, механизмы антирадикальной защиты, оценка их эффективности у онкологических больных. <http://www.medlinks.ru;>
74. Иммунофармакология микроэлементов [Текст] / А. В. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков [и др.] – М.: Изд-во КМК, 2000. - 537 с.
75. Йод и здоровье населения Сибири [Текст] / М. Ф.Савченков, В. Г. Селятицкая, С. И. Колесников [и др.] – Новосибирск: Наука, 2002. – 287 с.
76. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика: научно-практическая программа [Текст]. - М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2005. - 48 с.
77. Казанцева Л.З., Юрьева Э.А., Николаева Е.А. и др. Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями: Методические указания/– Москва, 2001. – 24 с.
78. Казначеев, В. П. Современные аспекты адаптации [Текст] / В. П. Казначеев. - Новосибирск, 1980. - 120 с.

79. Калинина Е.П. Регуляторные механизмы иммунного ответа при внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких у мужчин. : Автореф. дис. ... доктора мед.наук. – Владивосток, 2009. - 35 с
80. Карапетян Т.А. Внебольничная пневмония сегодня (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Выпуск 1. – С. 3-13.
81. Катосова, Л. К. Клинико-биологическая оценка пневмотропной флоры при острых и хронических бронхолегочных болезнях у детей [Текст]: автореф. ...дис.
82. Катосова, Л. К. Этиологическая диагностика острых пневмоний у детей [Текст] / Л. К. Катосова Л. К., Спичак Т. В., Ким С. С. // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2009. - Т. 1, № 2. - С. 27-31.
83. Кашин В.К. Биогеохимия, физиология и агрохимия йода. — Л.: Наука. — 1987. — 261 с.
84. Кашуро В.А., Сабуров В.Б., Башарин В.А. и др. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация подходов к их фармакотерапии // Биомедицинский журнал. – 2010. – Т. 11. – С. 611–634.
85. Клембовский А.И., Сухоруков В.С. Митохондриальная недостаточность у детей // Арх. патологии. – 1997. – № 5 (59). – С. 3–7.
86. Климанов И.А., Соодаева С.К. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта. Пульмонология 2009; 2: 113–119
87. Клинико-лабораторные особенности острых пневмоний / А.В. Макарова [и др.] // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика: материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2012. – Журнал инфектологии. Приложение. – 2012. – Том 4, № 4. – С.87-88.
88. Ключников С.О., Гнетнева Е.С., Накостенко Т.Н., Сухоруков В.С. Применение Кудесана (коэнзима q10) у часто болеющих детей педиатрия // Педиатрия. – 2007. Том 86, №2. – С. 80-83.
89. Козлов В.К., Ли Л.А., Наговицина Е.Б., Маркин И.М. Полиморфизм генов ферментов антиоксидантной системы и интерлейкинов в развитии внебольничной пневмонии у детей. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 47-50.
90. Козлов, Р. С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее [Текст] / Р. С. Козлов. - Смоленск: МАКМАХ, 2010. - 128 с.
91. Козлова Е.А. Клиническое значение состояния интралейкоцитарной микробицидной системы лейкоцитов периферической

- крови у детей, больных острым и хроническим пиелонефритом. : Автореф. дис. ... кандидата мед.наук. – Хабаровск, 2010.- 25 с
92. Козлова, Л. В. Антибактериальная терапия внебольничных пневмоний у детей [Текст] / Л. В. Козлова, Ю. Л. Мизерницкий, Е. В. Галкина // Рос. вестн. перинат. и педиатр. – 2005. - № 3. – С. 9 – 11.
93. Колосов В.П., Курганова О.П., Тезиков Н.Л., Гулевич М.П., Мананков Л.Г., Троценко О.Е., Перепелица А.А., Павлова И.И., Бурдинская Е.Н., Липская Н.А. Эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в Амурской области, проблемы и пути решения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – Вып. 53. – С. 10-17.
94. Колотилова, Л. В. Нормальная микрофлора слизистой глотки [Текст] / Л. В. Колотилова, Т. М. Акишина, О. П. Загарян // Антибиот. и химиотерапия. - 1989. - № 10 (34). - С. 751-755.
95. Кондратова И. Ю., Сенаторова А. С. Клеточный энергетический обмен у детей первого года жизни при осложненных пневмониях // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 36-39.
96. Кондратьева Е.В., Лобанова Е.Г. Влияние озона на мембранный потенциал митохондрий тромбоцитов // Медицинский альманах. – 2013. – № 3 (27). – С. 58-59.
97. Кондратьева, Л. М. Факторы и критерии экологического риска в мониторинге водных объектов бассейна реки Амур [Электронный ресурс] / Л. М. Кондратьева. – Режим доступа: // <http://www.dvforum.ru/2007/RoundTable8.aspx>.
98. Кондрашова, М.Н. Выясненные и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислотой / М.Н. Кондрашова // Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пушкино, 1976. - № 4. - С. 12.;
99. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты / М.Н. Кондрашова // Вопр. Биол. Мед. Фарм. Химии. – 2002. – № 1. – С. 7-12.;
100. Коршунова Е.В. Клинико-бактериологические особенности острой пневмонии у детей: Автореф. дис. ... кандидата мед.наук. – Санкт-Петербург, 2008.- 28 с.
101. Коршунова Е.В., Сорока Н.Д., Орлова Н.В. Особенности антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. - №1. - С. 37-43.

102. Кочегарова Е.Ю. Прогнозирование течения внебольничной пневмонии / Е.Ю. Кочегарова, В.П. Колосов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – Выпуск 37. – С. 42-46.
103. Кравцова, Л.А. Школьников М.А., Калинин Л.А. Антигипоксанта в практике детского кардиолога-аритмолога//Метод. Рекомендации. – М., 2008. – 24 с.;
104. Кудрин, А. В. Микроэлементы в иммунологии и онкологии [Текст] / А. В. Кудрин, О. А. Громова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 544 с.
105. Кулаков В.В. Месторождения пресных подземных вод Приамурья. — Владивосток: ДВО АН СССР. — 1990. — 152 с.
106. Курашвили Л.В., Булавкин Ю.В. Кондратова И. Ю., Сенаторова А. С. Клеточный энергетический обмен у детей первого года жизни при осложненных пневмониях // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 36-39.
107. Курмачева, Н. А. Эффективность йодной профилактики у беременных женщин и детей [Текст] / Н. А. Курмачева, Л. А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. – 2003. - № 3. – С. 26-28.
108. Кучеренко О.О. Иммунологический статус детей с внебольничной пневмонией// Журнал клинических и экспериментальных медицинских исследований. 2013. Т. 1. № 2. С. 185-190.
109. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Задворная О.В. Свободнорадикальный статус неокортекса белых крыс и его модификация экзогенными производными тестостерона // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. - №4.- С. 95- 99.
110. Ленинджер, А. Основы биохимии // – М.: Мир, 1985. – Т. 1. – 367 с.
111. Леонтьева И. В., Белозеров Ю. М., Сухоруков В. С. и др. Диагностика и лечение митохондриальной дисфункции при кардиомиопатиях у детей: пособие для врачей. М., 2002. 36 с.
112. Леонтьева И.В., Николаева Е.А., Алимина Е.Г. и др. Клиническое значение оценки показателей карнитинового обмена при кардиомиопатиях у детей // Практика педиатра. — 2012, октябрь. — С. 74-79.
113. Ли Л.А. Нарушение энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови и его коррекция при внебольничной пневмонии у детей: дис. Ли Л.А. канд. мед. наук. – Хабаровск, 2015. – 132 с.

114. Лучшев, В. И.,. Атипичные пневмонии: известные и новые возбудители [Текст] / В. И. Лучшев, С. Н. Жаров, В. А. Мосов // Росс. Мед. журн. - 2005. - № 2. - С. 37-43.
115. Ляхович, В.В., Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях [Текст] / В.В. Ляхович В. А. Вавилин, Н. К. Зенков, Е.Б. Меньщикова // Бюллетень СО РАМН. – 2005. - №4. – С.7-12.
116. Ляшенко, О. В. Здоровье детского населения в условиях свинцового загрязнения окружающей среды [Текст] /: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. / О. В. Ляшенко. – Красноярск, 2006. – 41 с.
117. Мавзютова Г.А. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях // Медицинская иммунология. – 2007. – Том 9, № 6. – С. 605-612.
118. Мавзютова Г.А. Этиопатогенетические механизмы иммунных нарушений при внебольничной пневмонии и их коррекция: Автореф. дис. ... доктора мед.наук. – Уфа, 2010.- 48 с.
119. Мазина Н.К. Системный подход к обоснованию применения регуляторов энергетического обмена в схемах фармакотерапии и оздоровления. – автореф....д.м.н. – Томск, 2007. – 48 с
120. Майданник, В.Г., Митин Ю.В. Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей // К.: ООО «ИЦ Медпроминфор». 2006. — 288 с.;
121. Манчук, В.Т. Этнические и средовые факторы формирования здоровья населения Сибири // Материалы 13 междунар. Конгресса по Приполярной медицине в рамках международного Полярного Года [Текст] / В. Т. Манчук. – Новосибирск, 2006. - С.14 - 16.
122. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. – М., 1993. – Т. 1-2. – 779 с.
123. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. — 343 с.
124. Меновщикова Л.Б., Донгак А.А., Николаев С.Н., Шабельникова Е.И. Дисфункция митохондриальных ферментов дыхательной цепи при об- 32 структурной нефропатии у детей. I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М.; 2002, 470-471.
125. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. - М.: Слово, 2006. - 556 с.

126. Меркурьева А.В., Сухоруков В.С., Смирнов А.В. и др. Комплексная гистологическая диагностика полисистемной митохондриальной недостаточности // Вестник РУДН. — 2003. — №5 (24). — С. 50—53.;
127. Мизерницкий Ю.Л. Место макролидов в современной терапии внебольничной пневмонии у детей // Consilium medicum. — 2011. — Том 13, № 4. — С. 18 – 21.
128. Мизерницкий Ю.Л. Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2014. — Т. 59, № 2. — С.4-12.
129. Мирхайдаров А.М. Особенности процессов свободнорадикального окисления и иммунологической реактивности, коррекция их нарушений при внебольничной пневмонии: автореф. дис. ... канд. мед.наук.- Челябинск, 2013.- 23 с.
130. Морозова Н.В., Холодок Г.Н., Ефименко М.В., Козлов В.К. Внебольничные пневмонии у детей в Хабаровском крае // Дальневосточный медицинский журнал. — 2010. - №1. — С.51-55.
131. Нагоев Б.С. Перекисное окисление липидов при пневмонии бактериальной и вирусной этиологии / Б.С. Нагоев, З.О. Иванова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2009. — № 11. — С. 10-14.
132. Нагоев, Б. С. Функционально-метаболическая активность лейкоцитов при острых пневмониях бактериальной и вирусной
133. Накостенко Т.Н., Ключников С.О., Сухоруков В.С. Коррекция нарушений вегетативного гомеостаза и внутриклеточного энергообмена у часто болеющих детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. -2007.- № 1.- С. 28- 30.
134. Нарциссов Р. П. Применение пара-нитротетразолия фиолетового для количественного цитохимического определения дегидрогеназ лимфоцитов человека // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. — 1969. - № 5. — С. 85-91.
135. Нарциссов Р.П. Анализ изображения клетки — следующий этап развития клинической цитохимии в педиатрии // Педиатрия. — 1998. — № 4. — С. 101–105.
136. Нарциссов Р.П. Модифицированная методика выявления миелопероксидазы // Лаб.дело. — 1964. — № 3. — С.150-151
137. Нарциссов Р.П. Применение паранитротетразолия фиолетового для количественного цитохимического определения дегидрогеназ лимфоцитов человека // Архив анат. — 1969. — № 5. — С.85-91
138. Нестерова И.В. Интралейкоцитарная микробицидная система нейтрофильных гранулоцитов у здоровых детей и при гнойно-

- септических заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1980. — 20 с.
139. Нестерова И.В. Формирование ИМС нейтрофильных гранулоцитов у детей в возрастном аспекте // Наследственные и приобретенные болезни крови у детей: М., 1980. — С.40-46.
 140. Нестерова И.В., Светличная М. А. Значение исследования функционального потенциала нейтрофильных гранулоцитов при гнойно-септических и аллергических заболеваниях у детей // Педиатрия. — 1989. — N.9. — С.63-65.
 141. Никитин Д.Н., Фарзад Захеди, Ринджибал Ал-Майсам. О роли митохондриальной дисфункции в прогрессировании глаукомной нейрооптикопатии // Практическая медицина. — 2012. — Офтальмологи том 1 №4(59). — С. 221-224
 142. Николаева Е.А. Эффективность патогенетически обусловленной терапии митохондриальных заболеваний у детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2004. - № 1. — С. 54-59.
 143. Николаева Е.А., Семякина А.Н., Воздвиженская Е.С. Недостаточность карнитина и ее коррекция у детей с генетически детерминированной патологией // Российский Вестник перинатологии и педиатрии. — 2005. - № 1. — С. 14-17.
 144. Няньковский С.Л., Яцула М.С., Бабик И.В., Шпычка О.И., Мовяк Л.О. Вегетативные дисфункции у детей с острой внебольничной пневмонией и пути медикаментозной коррекции // Здоровье ребенка. - 2012. - № 2. - С. 55-61.
 145. Овсепян Л.М., Казарян Г.С., Захарян Г.В. Роль активных форм кислорода в митохондриях // Медицинская наука Армении НАН РА.- 2009.- № 2.- С. 3- 10.
 146. Оразаев Н.Г К изменению показателей клеточного и гуморального иммунитета при бактериальной пневмонии // Успехи современного естествознания. — 2007. — № 7. — С. 44-45.
 147. Островская О.В., Холодок Г.Н., Ивахнишина Н.М., Морозова Н.В., Каравянская Т.Н., Голубева Е.М., Резник В.И., Савосина Л.В., Лебедева Л.А., Присяжнюк Е.Н., Козлов В.К. Мониторинг возбудителей гриппа и острых респираторных заболеваний у детей, госпитализированных с внебольничными пневмониями в эпидемический сезон 2012-2013 гг // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2015. — № 2. — С. 59-65.
 148. Оценка эффективности долгосрочной профилактики йоддефицита методом биологического мониторинга [Текст] / А. В.

- Древаль, О. А. Нечаева, Т. С. Камынина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2000. - № 2. – С. 42-45.
149. Панченко, Л. Ф. Клиническая биохимия микроэлементов [Текст] / Л. Ф. Панченко, И. В. Маев, К. Г. Гуревич. - М.: ГОУ ВУНМИЦ МЗ РФ, 2004. – 363 с.
150. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.А.Баранова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2014. - 768 с.
151. Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н. и др. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии. – М., 2005. – 74 с
152. Петров В.И., Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е. Применение препарата Элькар у новорожденных с малой массой тела при рождении, конъюгационной желтухой и транзиторными изменениями миокарда // Российский Вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. - № 1. – С. 23-28.
153. Петров, С. С. Экологическая проблема в свете биологической концепции общей патологии И. В. Давыдовского [Текст] / С. С. Петров, С. В. Петров // Архив патологии. — 1993. — Т. 55, № 1. — С. 3-6.
154. Пигаревский В.Е., Мазинг И.А., Кокряков В.Н, Возрастные иммунодефициты системы нейтрофильных гранулоцитов // Арх. патологии. — 1990. — N.6, Т.52. — С.43-46.
155. Пиксайкина О.А., Герасименко А.В., Тумаева Т.С., Назарова И.С., Балыкова Л.А. Опыт метаболической коррекции дизадаптационных изменений сердечно-сосудистой системы у глубоко-недоношенных новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. - №4-2. – С.19-26
156. Пикуза О. И., Маянский А.Н. Особенности активации кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов при воздействии лимфокининов у новорожденных детей, больных ОРЗ и пневмонией // Педиатрия. — . 1986. — N.7. — С.27-29.
157. Пикуза О.И. Характеристика липидного обмена и процессов пероксидации при различных клинических формах пневмонии у детей / О.И. Пикуза, Х.М. Вахитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 2. – С. 73–76.
158. Пикуза О.И., Самороднова Е.А. Современные особенности внебольничных пневмоний у детей раннего возраста // Практическая медицина. – № 6(75). – 2013. – С. 35-41.
159. Пинегина Ю.С. Особенности течения внебольничной пневмонии, уровень носительства и резистентности пневмококков у де-

- тей: автореф. дис...канд. мед наук: 14.00.09 / Ю.С. Пинегина. – Томск, 2009. – 23 с.
160. Подколзин А.А., Мегреладзе А.Г., Донцов В.И., Арутюнов С.Д., Мрикаева О.М., Жукова Е.А. Система антиоксидантной защиты организма и старение. <http://medi.ru>.
 161. Поздняков, А.А. Ранняя диагностика гипоксического поражения ЦНС у новорожденных. <http://www.vзма.ac.ru/publ/vest/011/09.doc>
 162. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / под. ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. - Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
 163. Пропедевтика детских болезней: учебник / Р.Р. Кильдиярова [и др.]; под ред. Р.Р. Кильдияровой, В.И. Макаровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 680 с.: ил.
 164. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. – Выпуск 10. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. – 228 с.
 165. Пчелинцев В.П., Симагина И.В. Перекисное окисление липидов и вариабельность сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 5. – С. 96–98.
 166. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / Реброва О. Ю. - М.: МедиаСфера, 2006. - 312 с.
 167. Ростовская В.В. Патогенетическое обоснование дифференцированных методов лечения с различными формами гидронефроза у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2003.- 311 с.
 168. Ростовская В.В., Шабельникова Е.И.// II Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2003. – С. 466-467.
 169. Рылова, Н.В., Биктимирова А.А. Особенности энергообмена у юных спортсменов // Практическая медицина. – 2013. – №6 (75). – С. 30–34.
 170. Савенкова, М. С. Хламидийная и микоплазменная инфекция в практике педиатра [Текст] / М. С. Савенкова // Consilium Medicum. - 2005. - № 1. – С. 14 – 16.
 171. Савицкая, К. И. Условно-патогенные микроорганизмы и система антиинфекционной резистентности при острой пневмонии у детей [Текст] / К.И. Савицкая: автореф. дис. ...докт. биол. наук. - М., 1985. – 43 с.

172. Савицкая, К.И. Современные представления о роли и составе микрофлоры у здоровых взрослых людей [Текст] / К. И. Савицкая, А. А. Воробьев, Е. Ф Швецова // Вестник РАМН. – 2002. - № 2. – С. 50-53.
173. Самуилов В. Д., Олескин А. В., Лагунова Е. М. Программируемая клеточная смерть. Обзор // Кафедра физиологии микроорганизмов биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова (06.06.2001). – Режим доступа: <http://web.archive.org/web/20021226184024/1.cellimm.bio.msu.ru/docs/samuilov-2.html> (дата обращения 7.07.15).
174. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. — М.: Медицина, 1988. — 334 с. 180
175. Сембаева Р.Х., Искакова Б.Е., Комова В.В., Акежанова Ж.Т., Парамзина И.В., Терехова Т.И., Ягофаров Ф.Ф. Иммунокорректирующая терапия затянувшейся пневмонии у часто болеющих детей // ScienceandHealthCare. – 2013. №2. - Режим доступа: <http://journal.ssmu.kz/index.php?statja=1324&lang=en> (дата обращения 23.04.2015).
176. Семенов А.В., Шабельникова Е.И., Зиборова Н.В. и др. Изучение фагоцитоза и активности ферментов энергообмена у часто болеющих детей ЛОР-патологией. // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2002. – С. 474-475.
177. Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Новиков П.В. и др. Нарушения процессов клеточной биоэнергетики у детей с моногенными заболеваниями соединительной ткани и методы их терапевтической коррекции// Мед.генетика. — 2002. — №4. — С. 186—190
178. Сенаторова А. С., Сухоруков В. С., Кондратова И. Ю. Энергодефицитные состояния как фактор риска осложненного течения пневмоний у детей первого года жизни // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 4(114). – С. 43-47.
179. Сенаторова А.С., Кондратова И.Ю. Сухоруков В.С. Энергодефицитные состояния как фактор риска осложненного течения пневмоний у детей первого года жизни // Здоровье ребенка №5 (20). – 2009. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11323> (дата обращения 15.07.2015).
180. Синицкая Г. И., Чупахина К.Г. Содержание йода в луговых и пастбищных травах Зейско-Буреинской равнины // Микроэлементы в растениях Дальнего Востока. — ДВГУ: Владивосток, 1972. — Т.1.VII. — С.26-33.

181. Скальный, А. В. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции [Текст] : практическое пособие для врачей / А. В. Скальный, Г. В. Яцык, Н. Д. Одинаева. - М., 2002. - 86 с.
182. Скальный, А. В. Элементный статус детей Северо-Востока России [Текст] / А. В. Скальный, А. Л. Горбачев, М. В. Велда-нова. – Оренбург, РИК ГОУ ОГУ, 2004. – 189 с.
183. Слепнев Л.В., Селиванов Е.А. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции. Режим доступа: <http://www.samsonmed.ru/polioksifumarin?id=79>
184. Смольянинова, Т. В. Роль *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей [Текст] / Т. В. Смольянинова // Пульмонология. – 2005. - № 3. – С. 43 – 47.
185. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. - 2012. - № 1. - С. 5-10
186. Спицын В.А., Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков [Текст] / В. А. Спицын, С.В. Макаров [и др.] // Вестник ВОГиС. – 2006. - №1. – С.97-105.
187. Степанова Н.А., Цветкова Е.И. Окислительно-восстановительные процессы в клетках крови и состояние микроциркуляции у детей с хирургическими заболеваниями. I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2002. – С. 477-479.
188. Стефани Л.В. Функциональный подход к оценке иммунного статуса человека // 12 Всесоюзн. съезд детских врачей: Тез. докл. — М., 1988. — 177 с.
189. Сухоруков В.С. Нарушение клеточного энергообмена у детей. – М.: Медицина, 2000. – 80 с.
190. Сухоруков В.С. Способ оценки степени тканевой адаптации к функциональной недостаточности органов и систем с помощью определения феномена компенсаторной пролиферации митохондрий в клетках соответствующих тканей (патент РФ № 2357247) Опубликовано 27.05.2009 Бюл. №15
191. Сухоруков В.С., Нарциссов Р.П., Петричук С.В. и др. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях // Архив патологии. – 2000. – № 62 (2). – С. 19-21.

192. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Современная диагностика митохондриальных болезней у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии- 2007.- № 4.- С.11-21.,
193. Сухотина Н. К., Крыжановская И. Л., Коновалова В. В., Куприянова Т. А. Опыт применения ноотропов при пограничных психических расстройствах у детей // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. № 6 (6). С. 298–301.
194. Таточенко В.К. Внебольничная пневмония у детей // Медицинский вестник. – 2014. – №6. –Режим доступа: <http://www.medvestnik.ru/library/article/12947> (дата обращения 17.04.2015),
195. Таточенко В.К. Пневмония у детей: диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2008. – № 8. – С. 5-9.
196. Таточенко В.К. Внебольничная пневмония у детей // Фарматека. – 2012. - №1. – С.58-63.
197. Таточенко В.К. Пневмония у детей: диагностика и лечение // Современная педиатрия. – 2010. – Том 30, № 2. – С. 72-76.
198. Таточенко В.К., Бакрадзе М. Д. Пневмококковая инфекция - недооцениваемая угроза здоровью детей // Детские инфекции.- 2008.-№2.-С.36-41.
199. Таточенко, В. К. Пневмококковая инфекция вошла в число управляемых [Текст] / В. К. Таточенко // Журн. микробиол. - 2010. - № 3. - С. 102-108.
200. Таточенко, В. К. Пневмонии [Текст] / В. К. Таточенко, А. М. Федоров // Практическая пульмонология детского возраста (справочник – 3-е издание). – М., 2006. - 250 с.
201. Таточенко, В.К. Пневмококковая инфекция -недооцениваемая угроза здоровью детей [Текст] / В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе //Детские инфекции.-2008.-№2.-С.36-41.
202. Творогова Т. М., Захарова И. Н., Коровина Н. А. и др. Коррекция кардиальных изменений при вегетативной дистонии у детей и подростков: акцент на эффективность энерготропной терапии // ConsiliumMedicum. Педиатрия. 2009. № 3. С. 109–114
203. Топтыгина А.П. Возрастные особенности формирования гуморального звена иммунного ответа у детей / [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Том 14, № 4-5. – С. 289-294.
204. Транковская, Л. В. Роль дисбаланса химических элементов в формировании нарушений здоровья детей [Текст]: дис... д.м.н. / Л. В. Транковская. - Владивосток, 2004. - 303 с.
205. Туркутюков, В. Б. Молекулярно-биологический мониторинг Streptococcus pneumoniae, выделенных от больных инвазивной

- пневмококковой инфекцией [Текст] / В. Б. Туркутюков, А. В. Мартынова // Журн. микробиол. - 2008. - № 3. - С. 31-34.
206. Фильчак О.С., Кавок Н.С., Степаненко А.М. и др. Оценка трансмембранного потенциала митохондрий одиночных гепатоцитов методом флуоресцентных зондов // Биофиз. Вестник (Украина).. – 2009. – Т. 23, № 2. – С. 140–147
 207. Фрейдлин И.С. Как читать иммунограмму [Электронный ресурс] / И.С. Фрейдлин. – Режим доступа: <http://www.immunovet.narod.ru/ref/immuno.pdf> (20 авг. 2013).
 208. Фрелих Г.А, Полommeева Н.Ю., Васильев А.С. и др. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий // Сибирский медицинский журнал.- 2013.- Т. 28, № 3.- С. 7-13.
 209. Фролов, В. А. Понятие «Экологическая патофизиология» в свете концепции В.И.Вернадского о биосфере и ноосфере [Текст] / В. А. Фролов // Болезни цивилизации в аспекте учения В.И.Вернадского: материалы 3-ей международной конференции. – М.: Изд-во РУДН, 2005. - С. 26-28.
 210. Характеристика осложненного течения пневмоний у детей / Е.И. Васильева [и др.] // Матер. Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2010. – С. 124 - 125.
 211. Холодок Г.Н. Клиническая характеристика внебольничных пневмоний, ассоциированных со *StreptococcusPneumoniae*, у детей / Г.Н. Холодок // Матер. Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2010. – С.135 – 136.
 212. Холодок Г.Н. Микробиологические и патогенетические аспекты внебольничной пневмонии у детей: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. – Москва, 2012. – 41 с.
 213. Холодок Г.Н., Козлов В.К. Уровни резистентности пневмотропных бактерий к антимикробным препаратам в Хабаровском крае // Проблемы медицинской микологии.- 2013. – Т. 15, № 2. – С. 133-37.
 214. Холодок Г.Н., Лебедько О.А., Евсеева Г.П., Ефименко М.В., Пашковская Е.В., Козловский М.Г., Козлов В.К. Использование геля «Бурые морские водоросли» в комплексной терапии внебольничной пневмонии у детей // Дальневосточный медицинский журнал . – 2011. - №3. – С. 50-52.
 215. Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Козлов В.К. Микробиологические и патогенетические аспекты внебольничной пневмонии у детей. – Хабаровск: Изд-во АРНО, 2013. – 190 с.
 216. Холодок Г.Н., Островская О.В., Морозова Н.В., Козловский М.Г., Брызгалин А.В., Гандуров С.Г., Резник В.И, Лебедева Л.А., Кобя-

- кова А.А., Никифорова А.В., Морозова О.И., Каравянская Т.Н., Козлов В.К. Внебольничные пневмонии у детей в период пандемии, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1/sw1 // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – № 17. – С. 14-20.
217. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Актуальные проблемы и перспективы развития диагностических технологий в педиатрии // Рос.вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 1. – С. 3-9
 218. Царегородцев А.Д., Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Коррекция метаболических нарушений при различных патологических состояниях у детей// — М.: Медицина, 2006. — 87 с.
 219. Царькова С.А. Пневмонии у детей: старые проблемы и новые возможности / С.А. Царькова, П.В. Кузнецов, Н.Г. Купреева // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Том 8, № 1. – С. 12-16
 220. Цитохимическая и микробицидная активность фагоцитов крови у больных туберкулезом легких / Филинчук О.В., Земляная Н.А., Стрелис А.К., Уразова О.И., Воронкова О.В., Шевцова Н.М., Есимова И.Е. Бюллетень сибирской медицины, № 1, 2007 с.62-67
 221. Челноков, С.Б. Пудина Н.А. Уровень лактата крови у новорожденных, рожденных в асфиксии//Мат-лы 1-го Российского конгресса по детской анестезиологии и реаниматологии. – М., 2001. – С. 321-322.
 222. Чугунова О.Л., Думова С.В., Вербицкий В.И. и др. Применение энерготропных препаратов у детей с развивающейся рефлюкс-нефропатией. // III Российский Конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2004. – С. 293.
 223. Чугунова О.Л., Думова С.В., Фоктова А.С., Антипова Ю.Е. Корреляция динамики массы тела и активности митохондриальных ферментов у недоношенных детей различного гестационного возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. - №4-2. – С.14-19
 224. Шабельникова Е.И. Морфофункциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. —М., 2005. — 28 с
 225. Шищенко В.М., Петричук С.В., Поляков С.Д. и др. Принципы действия метаболитной терапии для лечения и профилактики энергодефицитных состояний // Педиатрическая фармакология. – 2003. – Т.1., № 3. – С. 74-76

226. Шубич М.Г., Нагоев Б.С. Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и патологии. — М.: Медицина, 1980. — 224 с.
227. Щепина Л.А., Попова Е.Н., Плетюшкина О.Ю., Черняк Б.В. Апоптоз клеток HeLa и антиапоптозное действие онкобелка Bcl-2 не зависят от дыхания и мембранного потенциала митохондрий // Биохимия. 2002. Вып. 67. № 2. С. 265—270.
228. Щеплягина, Л. А. Экологическая эпидемиология в педиатрии [Текст] / Л. А. Щеплягина, Г. В. Римарчук // Мед. труда и пром. экол. - 2000. - № 1. - С. 25-30.
229. Якимова С.С. Внебольничные пневмонии: современная анти-микробная терапия // ConsiliumMedicum. – 2009. – Том 11, № 11. – С. 8-12.
230. Яковлева, Т. В. Государственная политика в области охраны здоровья детей: проблемы и задачи [Текст] / Т. В. Яковлева, А. А. Баранов // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 6-10.
231. Azzi A. Free radicals biology – terminology and critical thinking / A. Fzzi, K.J.A. Davies, F.J. Kelly // FEBS Letters. – 2004. – Vol. 558. – P. 3-6.
232. Babior B.M. Phagocytes and oxidative stress // American Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 106, № 10. – P. 33-44.
233. Bainton D.F. Sequential degranulation of the two types of polymorphonuclear granules during phagocytosis of microorganisms // J. Cell. Biol. — 1973. — Чo1.58, N.2 — P.249-264.
234. Baker M.J., Palmer C.S., Stojanovski D. Mitochondrial protein quality control in health and disease // Br. J. Pharmacol. 2014- Vol. 171, N 8. – P. 1870- 1889
235. Bamba M. [et al.] Prospective surveillance for atypical pathogens in children with community-acquired pneumonia in Japan / // Infect Chemother. – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 36-41.
236. Binienda Z., Przybyla-Zawislak B., Virmani A., Schmued L. L-carnitine and neuroprotection in the animal model of mitochondrial dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1053: 174-182
237. Bordon J., Aliberti S., Fernandez-Botran R. et al. // Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia // Int J Infect Dis. -2013. Vol. 17, N 2. – P.76-83.
238. Bordon J., Uriarte S., Arnold F.W. et al. Cytokines and neutrophils responses in influenza pneumonia // Infection.- 2013.- Vol. 41, N 5.- P. 1021-1024.

239. Bothra M., Lodha R., Kabra S.K. Tobramycin for the treatment of bacterial pneumonia in children // Expert opinion on pharmacotherapy. - 2012. - T. 13. № 4. - P. 565-571.
240. Brand M.D., Nicholls D.G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells // Biochemical Journal. – 2011. – Vol. 435. – P. 297–312;
241. Bredesen D.E., Rao R.V., Mehlen P. Cell death in the nervous system // Nature. — 2006. — Vol. 443 — P. 796–802;
242. British thoracic society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children / N. Harris [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 548-569.
243. Browne S.E., Beal M.F. The energetics of Huntington's disease // Neurochem. Res. — 2004. — Vol. 29. — P. 531–546.
244. Cabrera J.A., Ziemba E.A., Colbert R., Kelly R.F., Kuskowski M., Duncker D.J., McFalls E.O., Arriaga E.A., Sluiter W., Ward H.b. Uncoupling protein-2 expression and effects on mitochondrial membrane potential and oxidant stress in heart tissue // Translational research. – 2012. - №5. – p. 383-390.
245. Carelli V., Ross-Cisneros F.N., Sadun A.A. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies // Prog. Retin. Eye Res. — 2004. — Vol. 23, N 1. — P. 53–89.
246. Cemek M., Caksen H., Bayiroğlu F. et al Oxidative stress and enzymic-non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia // Cell Biochem. Funct.- 2006.- Vol. 24, N 3.- P. 269-273
247. Chaban Y., Boekema E.J., Dudkina N.V. Structures of mitochondrial oxidative phosphorylation supercomplexes and mechanisms for their stabilization // Biochim. Biophys.Acta. – 2014.-Vol 1837, N 4.- P. 418-426.
248. Cheng W.Y., Tong H., Miller E.W. et al. An integrated imaging approach to the study of oxidative stress generation by mitochondrial dysfunction in living cells // Environ. Health Perspect. – 2010. Vol. 118, N 7.- P. 902-908.
249. Chernoiivanenko I.S., Matveeva E.A., Minin A.A. Vimentin intermediate filaments increase mitochondrial membrane potential // Biochemistry (moscow) supplement. series a: membrane and cell biology. – 2011. - №1 (5). – P. 21-28
250. Chois J.N., Lee H.K., Chung S.Y., Kim N.H. Mycophenolic acid mediated mitochondrial membrane potential transition change lead to t lymphocyte apoptosis // Journal of the korean surgical society . – 2011. - №4. – p. 235-241

251. Dibrova D.V., Cherepanov D.A., Galperin M.Y. et al. Evolution of cytochrome bc complexes: from membrane-anchored dehydrogenases of ancient bacteria to triggers of apoptosis in vertebrates // *Biochim Biophys Acta*.- 2013.- Vol. 1827, N 11-12. – p. 1407-1427.
252. Doener F., Michel A., Reuter S. et al. Mast cell-derived mediators promote murine neutrophil effector functions // *Int Immunol*.- 2013.- Vol. 25, N 10. P. 553- 561.
253. Dominy J.E., Puigserver P. Mitochondrial biogenesis through activation of nuclear signaling proteins // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. – 2013. Jul 1;5(7). pii: a015008. doi: 10.1101/cshperspect.a015008;
254. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children / I.C. Michelow [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 113. – P. 701-707.
255. Esposito S. Characteristics of Streptococcus pneumonia and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia / [et al.] // *Clinical Infections diseases*. – 2002. – Vol. 35. – P. 1345-1352.
256. Friedman J.R., Nunnari J. Mitochondrial form and function // *Nature*.- 2014.- Vol. 505, N 7483.- P. 335-343.
257. Garedew A., Henderson S.O., Moncada S. Activated macrophages utilize glycolytic atp to maintain mitochondrial membrane potential and prevent apoptotic cell death // *Cell death and differentiation*. – 2010. - №10. – P. 1540-1550
258. Goldberg A.F., Barka T. Acidphosphatase activity in Human blood cells // *Nature*. – 1962. – V. 4338. – №195. – P. 297
259. Gómez-Amores L., Mate A., Miguel-Carrasco J. et al. L-carnitine attenuates oxidative stress in hypertensive rats. *J Nutr Biochem*. 2007; 18(8): 533-440.
260. Grant C.C., Milne T., Leversha A., Coster G., Wall C.R., Scragg R., Robinson E.M., Crengle S., Tukuitonga C., Emery D., Aickin R., Forrest C.B. Risk factors for community-acquired pneumonia in pre-school-aged children // *Journal of paediatrics and child health*. - 2012. - T. 48. № 5. - P. 402-412.
261. Hill B.G. Recent advances in mitochondrial research // *Circ. Res*. - 2013. Vol. 113, N 12.- P. 107-110;
262. Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // *Eur. Heart J*. – 2004. – 25(8). – 634-641

263. Iroh Tam P.Y. Approach to common bacterial infections: community-acquired Pneumonia // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2013.- Vol. 60, N 2.- P. 437- 453.
264. Jin S.M., Lazarou M., Wang C, Kane L.A., Narendra D.P., Youle R.J . Mitochondrial membrane potential regulates pink1 import and proteolytic destabilization by parl // *Journal of cell biology* . – 2010. - №5. – p. 933-942.
265. Jozef, Zidzic Glutathione S-transferase and Microsomal Epoxide Hydrolase Gene Polymorphisms and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Slovak Population [Text] / Jozef Zidzic, Slaba Eva [et al.] // *Croat Med J.*- 2008. - №49. – P.182-191.
266. Kalinec G., Fernandez-Zapico M., Urrutia R. et al. Pivotal role of Harakiri in the induction and prevention of gentamicin-induced hearing loss.PNAS 2005; 102; 44: 16019-16024.
267. Kelada SN, Eaton DL, Wang SS, Rothman NR, Khoury MJ. The role of genetic polymorphisms in environmental health // *Environ Health Perspect.* – 2003. - 111(8). – P.1055-64
268. Klepetko W., Lohninger A., Wisser W. et al. Pulmonary surfactant in bronchoalveolar lavage after canine lung transplantation: effect of L-carnitine application // *J Thorac. Cardiovasc.Surg.*- 1990. Vol. 99, N 6.-P. 1048- 1058
269. Knorre D.A., Severin F.F. Longevity and mitochondrial membrane potential // *Biochemistry (Moscow)* . – 2012. - №7. – P. 793-794 = продолжительностьжизниимпм. Обзор.
270. Kroemer G., Reed J.C. Mitochondrial control of cell death // *Nat. Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 513–519;
271. Krumschnabel G., Fasching M., Gnaiger E., Eigentler A. Use of safranin for the assessment of mitochondrial membrane potential by high-resolution respirometry and fluorometry // *Methods in enzymology.* – 2014. – 542. – p. 163-181.
272. Kuroki H. [et al.] Characterization of children with Mycoplasma pneumonia infection detected by rapid polymerase chain reaction technique / // *J. Infect. Chemother.* – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 65-67.
273. Kuzmenko A., Atkinson G.C., Levitskii S. et al. Mitochondrial translation initiation machinery: conservation and diversification // *Biochimie.* – 2014. Vol. 100.- P. 132-140.
274. Kuzmenko A.V., Levitskii S.A., Vinogradova E.N. et al. Protein biosynthesis in mitochondria // *Biochemistry (Mosc).* - 2013. –Vol. 78, N 8. – P. 855-866.

275. Kuznetsov A.V., Grimm M., Margreiter R., Amberger A., Saks V. Changes in mitochondrial redox state, membrane potential and calcium precede mitochondrial dysfunction in doxorubicin-induced cell death // *Biochimica et biophysica acta (bba)/molecular cell research*. - 2011. - T. 1813. № 6. - P. 1144-1152.
276. Leclercq, R. Mechanisms of resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and their Clinical Implications [Text] / R. Leclercq // *Clin. Infect. Dis.* - 2002. - Vol. 34. - P. 482-492.
277. Lee, I. *Mycoplasma pneumoniae* CT features in 16 patients [Text] / I. Lee, T. S. Kim, H. K. Yoon // *Eur. Radiol.* - 2006. - № 16. - P. 719-725.
278. Lemasters J.J. Imaging of mitochondrial polarization and depolarization with cationic fluorophores // *Mitochondria, 2nd edition (Methods in cell biology)* / edited by L.A. Pon, E.A. Schon. - 2007. - Vol. 80. - P. 283,295.
279. Ly J. D. , Grubb D. R., Lawen A. The mitochondrial membrane potential ($\Delta\psi_m$) in apoptosis; an update // *Apoptosis*.- 2003.- Vol. 8. P. 115– 128;
280. Madenspacher J.H., Azzam K.M., Gowdy K.M. et al. // p53 Integrates host defense and cell fate during bacterial pneumonia // *J Exp Med*.- 2013. - Vol. 210, N 5.- P. 891- 904.
281. Mailloux R.J., Jin X., Willmore W.G. Redox regulation of mitochondrial function with emphasis on cysteine oxidation reactions // *Redox Biol.* - 2013. Vol. 19, N 2. P. 123- 139;
282. Michael E. Widlansky et al., Itered Mitochondrial Membrane Potential, Mass, and Morphology n the Mononuclear Cells of Humans with Type 2 Diabetes // *Transl. Res.* - 2010. - 156(1). - P. 15–25.
283. Miedlich S.U., Zalutskaya A., Zhu E.D., Demay M.B. Phosphate-induced apoptosis of hypertrophic chondrocytes is associated with a decrease in mitochondrial membrane potential and is dependent upon erk1/2 phosphorylation // *Journal of biological chemistry* . - 2010. - №24. - p. 18270-18275
284. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K. et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury // *Antioxid Redox Signal*.- 2014.- Vol. 20, N 7.- P. 1126- 11674
285. Montague C.R., Fitzmaurice A., Hover B.M., Salazar N.A., Fey J.P. Screen for small molecules increasing the mitochondrial membrane potential // *Journal of biomolecular screening* . - 2014. - №3. - p. 387-398

286. Negrette-Guzmán M., Huerta-Yepez S., Tapia E. et al. Modulation of mitochondrial functions by the indirect antioxidant sulforaphane: a seemingly contradictory dual role and an integrative hypothesis // *Free Radic Biol Med.*- 2013.- Vol. 65.- P. 1078- 1089.
287. Nomura K., Imai H., Koumura T. et al. Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycemia-induced apoptosis. *Biochem J.* 2000; 351: 183–193.
288. Ostapchuk M. Community-acquired pneumonia in infants and children / M. Ostapchuk, D. Roberts, R. Haddy // *Am. Fam. Phys.* – 2004. – Vol. 70, № 5. – P. 899-908.
289. Pacelli C., Latorre D., Cocco T., Capuano F., Villani G., Kukat C., Seibel P. Tight control of mitochondrial membrane potential by cytochrome c oxidase. // *Mitochondrion.* – 2011. – №2(11). – P. 334-341
290. Patel SP, Sullivan PG et al (2009) Differential effects of the mitochondrial uncoupling agent, 2,4-dinitrophenol, or the nitroxide antioxidant, Tempol, on synaptic or nonsynaptic mitochondria after spinal cord injury. // *Journal of Neurosci Res* 87(1):130–140 ;
291. Perelman A. et al. JC-1: alternative excitation wavelengths facilitate mitochondrial membrane potential cytometry // *Cell Death and Disease.* – 2012. – 3. – C. 1-7.
292. Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases // *Indian J Clin. Biochem.* -2015.- Vol. 30, N 1.- P. 11- 26.
293. Quarrie R., Lee D.S., Cramer B., Crestanello J.A., Steinbaugh G., Zweier J.L., Erdahl W., Pfeiffer D.R. Ischemic preconditioning preserves mitochondrial membrane potential and limits reactive oxygen species production // *Journal of surgical research* . - 2012. -№1. – p. 8-17.
294. Ramzan R., Vogt S., Kadenbach B., Staniek K. Mitochondrial respiration and membrane potential are regulated by the allosteric atp-inhibition of cytochrome C oxidase // *Biochimica et Biophysica acta.* – 2010. - №9. – P. 1672-1680.
295. Roy M.J., Vom A., Czabotar P.E. et al. Cell death and the mitochondria: therapeutic targeting of the BCL-2 family-driven pathway // *Br. JPharmacol.*- 2014. - Vol. 171, N 8.-P. 1973- 1987
296. Rudan I. [et al.] Epidemiology and etiology of childhood pneumonia / // *Bulletin of the World Health Organization.* – 2008. – Vol. 86, № 5. – P. 408-416.

297. Ryter S.W., Choi A.M. Autophagy in lung disease pathogenesis and therapeutics // *Redox Biol.*- 2015. Vol. 4.- P. 215- 225.
298. Ryter S.W., Choi A.M. Autophagy in lung disease pathogenesis and therapeutics // *Redox Biol.*- 2015. Vol. 4.- P. 215- 225
299. Sakhrani N.M., Padh H. Organelle targeting: third level of drug targeting // *Drug Des. Devel.Ther.*- 2013.- Vol. 7.- P. 585- 599].
300. Schapira A.H. Mitochondrial disorders // *Biochem. Biophys.Acts.* — 1999. — Vol. 1410. — P. 99–102.
301. Schumacker P.T., Gillespie M.N., Nakahira K. et al. Mitochondria in lung biology and pathology: more than just a powerhouse // *Am. J Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2014.- Vol. 306, N 11.- P. 962-974.
302. Streptococcus pneumonia: description of the pathogen, disease epidemiology, treatment and prevention / A.E. Bridy-Pappas [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2005. – Vol. 25, № 9. – P. 1193-1212.
303. Sudha Basnet, Ramesh Kant Adhikari, Chitra Kumar Gurung. Hypoxemia in Children with Pneumonia and Its Clinical Predictors // *Indian Journal of Pediatrics.* – 2006. - Volume 73. – P.777-781
304. Sugiura H., Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases. Nitric Oxide. – 2011. – 25. – P. 138-144
305. Suski J.M., Lebedzinska M., Duszynski J., Wieckowski M.R., Bono ra M., Pinton P. Relation between mitochondrial membrane potential and ros formation // *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* . – 2012. - №810. – p. 183-205
306. Suzy A.A., C Serpil, C Erzurum Redox Control of Asthma: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. // *Antioxid Redox. Signal.*- 2010. Vol. 12.- № 1. - P. 93-124
307. Syrogiannopoulos, G. A. Identification of an erm(A) erythromycin resistance methylase gene in Streptococcus pneumoniae isolated in Greece [Text] / G. A. Syrogiannopoulos, I. N. Grivea, A.Tait-Kamradt [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2001. - Vol. 45. - P. 342-344.
308. Tan A.S., Baty J.W., Dong L.F. et al. Mitochondrial genome acquisition restores respiratory function and tumorigenic potential of cancer cells without mitochondrial DNA // *Cell Metab.*- 2015.- Vol. 21, N 1. P. 81- 94
309. Tao M., You C.P., Zhao R.R. et al. Animal mitochondria: evolution, function, and disease // *Curr. Mol. Med.*- 2014.- Vol. 14, N 1.- P. 115-124.;
310. Tatsuta T., Scharwey M., Langer T. Mitochondrial lipid trafficking // *Trends Cell Biol.* -2014.- Vol. 24, N 1.- P. 44-52.

311. Tereshchenko S., Gorbacheva N. Community-acquired pneumonia (cap) caused by mycoplasma pneumoniae or chlamydothila pneumoniae in children: are there reliable signs/symptoms for clinical diagnostics? // European respiratory journal. 2013. T. 42. № S57. P. 254
312. Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches // Curr. Pharm. Des. – 2014.- Vol. 20, N 35.- P. 5507- 5509
313. Waldbaum Simon, Patel Manisha. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a contributing link to acquired epilepsy? // of Bioenergetics and Biomembranes. – 2010. Vol. 42, Issue 6, pp 449-455;
314. Wang L.J., Mu S.C., Lin C.H. et al. Fatal community-acquired pneumonia: 18 years in a medical center // Pediatr. Neonatol.- 2013.- Vol. 54, N 1.- P. 22- 27.
315. Wan-Yun Cheng, Haiyan Tong, Evan W. Miller, et al. An Integrated Imaging Approach to the Study of Oxidative Stress Generation by Mitochondrial Dysfunction in Living Cells // Environmental Health Perspective.-2010.-№7, P. 902-908
316. WidlanskyMichael E., Wang Jingli, ShenoudaSherene M., et al. Altered Mitochondrial Membrane Potential, Mass, and Morphology in the Mononuclear Cells of Humans with Type 2 Diabetes // NIH Public Access Author manuscript.- 2010.- 156(1): P.15–25
317. Wu X., Sobbina S.J., Mag G., Xu H., Zhang Z., Yang L. A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2016. – Vol.23, N 9. – P. 8244-8259.
318. Xia Y., Wu C.K., Tang Y.Y. et al. Differences in the clinical features of Mycoplasma pneumoniae pneumonia among children of different ages // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2013.- Vol.15, N 3. – P. 179-182.
319. Yonutas H.M. , Pandya J.D., Sullivan P.G. Changes in mitochondrial bioenergetics in the brain versus spinal cord become more apparent with age // Journalof Bioenerg Biomembr. – 2014;
320. Zang QS, Sadek H, Maass DL, Martinez B, Ma L, Kilgore JA, Williams NS, Frantz DE, Wigginton JG, Nwariaku FE, Wolf SE, Minei JP. Specific inhibition of mitochondrial oxidative stress suppresses inflammation and improves cardiac function in a rat pneumonia-related sepsis model // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012 May 1;302(9):H1847-59.

321. Zhu X.H., Chen Q., Ke J.W. et al. Clinical analysis of immune function changes in children with bronchial pneumonia // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2013.- Vol 15, N 3.- P. 175- 178.
322. Zidan H.E., Elbehedy R.M., Azab S.F. IL6-174 G/C gene polymorphism and its relation to serum IL6 in egyptian children with community-acquired pneumonia // Cytokine. 2014. T. 67. № 2. С. 60-64.
323. Zohra S Lassi, Aamer Imdad, Zulfiqar A Bhutta. Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe community-acquired pneumonia in children aged two months to 59 months // The Cochrane Library. - Jun 2015. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077639> (дата обращения: 30.06.2015)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

α -ГФДГ – альфа-глицерофосфатдегидрогеназа
 α -ГФДГ – альфа-глицерофосфатдегидрогеназа
АКМ – активные кислородные метаболиты
АОЗ – антиоксидантная защита
АТФ – аденозинтрифосфат
АФК – активнее формы кислорода
ВП – внебольничная пневмония
ГДГ – глутаматдегидрогеназа
ДК – диагностический коэффициент значимости
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДФ – НАДФ Н₂-диафораза лимфоцитов
ИКК – иммунокомпетентные клетки
ИМС – интралейкоцитарная микробицидная система
ИФА – иммуноферментный анализ
КФЛ – кислая фосфатаза лимфоцитов
КФН – кислая фосфатаза нейтрофилов
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МП - миелопероксидаза
МПМ – мембранный потенциал митохондрий
 $\Delta\psi$ – мембранный потенциал митохондрий
НСТ-тест сп. – тест нитросинего тетразолия, спонтанный
НСТ-тест ст. – тест нитросинего тетразолия, стимулированный
ОГДП – острая гнойно-деструктивная пневмония
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОС – оксидативный стресс
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени
РС – респираторно-сенцитиальный вирус
СДГ – сукцинатдегидрогеназа
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
СРО – свободно-радикальное окисление
Т₃ – трийодтиронин
Т₄ – тироксин
ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов
ФР – фагоцитарный резерв
ФЧ – фагоцитарное число
ХМЛ – хемилюминесценция
ЦНС – центральная нервная система

ЩФ – щелочная фосфатаза

с – содержание микроэлементов в сыворотке крови

э – содержание микроэлементов в форменных элементах крови

JS-1 – краситель (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраэтилбензи-
мидазолкарбоцанин йодид/ хлорид)

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. Факторы риска формирования внебольничных пневмоний у детей.....	7
1.2. Абсолютный, атрибутивный и относительный риск бронхолегочной патологии у детей.....	7
1.2. Оценка анамнестических и медико-биологических факторов риска гипореактивного течения внебольничной пневмонии у детей...	10
1.3. Факторы риска развития пневмококковой и грамотрицательной пневмонии у детей.....	12
1.4. Биологическая оценка респираторного микробиоценоза, формирующая естественную резистентность организма и этиологический спектр пневмонии.....	13
1.5. Носоглоточное носительство оппортунистических бактерий.....	21
ГЛАВА 2. Этиология внебольничных пневмоний у детей.....	23
2.1. Спектр бактериальных возбудителей пневмонии.....	23
2.2. Атипичные возбудители в этиологии внебольничной пневмонии у детей.....	28
2.3. Роль вирусной инфекции в этиологии пневмоний у детей	32
2.4. Фенотипы и факторы патогенности оппортунистических бактерий. Роль в патогенезе носительства и воспаления.....	34
2.5. Региональные уровни резистентности основных пневмотропных возбудителей бронхолегочных заболеваний у детей.....	38
2.6. Сравнительная характеристика современного течения пневмококковой и грамотрицательной пневмонии у детей.....	52
2.7. Прогнозирование возбудителя пневмонии на основании интегральной оценки системы «микро-макроорганизм».....	53
ГЛАВА 3. Генетические и иммунные факторы формирования клинического течения внебольничной пневмонии у детей.....	57
3.1. Клинико-лабораторная характеристика детей с внебольничной пневмонией гипореактивного течения	57
3.2. Анализ роли полиморфизма генов IL-6, 10, 12, SOD и TNF- α в развитии внебольничной пневмонии у детей.....	64
3.3. Оценка полиморфизмов генов эпоксидгидролазы mEPHX1 как кандидатных генов осложненного течения внебольничной пневмонии у детей	71
3.4. Энергетический метаболизм клетки.....	74
3.5. Мембранный потенциал митохондрий у детей с внебольничной пневмонией	85
3.6. Процессы свободнорадикального окисления в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией.....	87

3.7. Характеристика иммунного статуса пациентов с внебольничными пневмониями.....	93
3.8. Оценка эффективности применения элькара в комплексной терапии внебольничной пневмонии у детей.....	98
ГЛАВА 4. Клиническая оценка функционального состояния фагоцитного звена иммунитета у детей раннего возраста, проживающих в условиях микроэлементного дисбаланса	119
4.1 Особенности функционального состояния интралейкоцитарной микробицидной системы (ИМС) нейтрофильных гранулоцитов крови у детей, больных внебольничной пневмонией.....	127
Список литературы.....	153
Список сокращений.....	182
Содержание.....	184