

**ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет
имени Абуали ибни Сино»**

УДК: 616.24-002-022-036-053.3

На правах рукописи

Джумаева Лола Фахриддиновна

**Особенности течения и лечения бактериальной пневмонии
у новорождённых и детей первого года жизни**

**Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.08 - Педиатрия**

Научный руководитель:

доктор медицинских
наук, профессор
Исмоилов Комилджон
Исроилович

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор
Саторов Саидбег Саторович

Душанбе – 2022

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	6
Общая характеристика работы.....	11
Глава 1. Современные аспекты бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни.....	17
1.1. Особенности течения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни.....	17
1.2. Современная этиологическая структура пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни.....	21
1.3. Генетика бактерий, бактериофаги. Биологические свойства, факторы патогенности, гены условно-патогенных бактерий.....	28
1.4. Физиологические особенности и состояние иммунитета у детей в возрасте до одного года с бактериальной пневмонией.....	40
1.5. Современные принципы комплексной терапии новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией	43
Глава 2. Материал и методы исследования.....	48
2.1. Общая характеристика обследуемых больных.....	48
2.2. Методы исследования.....	53
2.2.1. Клинико-anamнестический метод исследования.....	54
2.2.2. Микробиологические методы исследования.....	55
2.2.3. Молекулярно-генетический метод исследования	57
2.2.4. Иммунологическое исследование.....	58
2.2.5. Инструментальные методы исследования.....	59
Глава 3. Результаты комплексного клинико-лабораторного обследования новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой бактериальной пневмонией	66
3.1. Факторы риска развития бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни	66

3.2. Клиническая характеристика тяжёлой и очень тяжёлой пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни	79
3.3. Этиологическая структура бактериальных пневмоний у новорождённых и детей первого года жизни.....	100
3.4. Гуморальный иммунитет у новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией.....	107
3.5. Генотиповая характеристика штаммов <i>S.aureus</i> , <i>S.pyogenes</i> у новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией.....	114
Глава 4. Резистентность клинических штаммов пневмопатогенов к антимикробным препаратам, комплексное лечение и эффективность целенаправленной этиотропной терапии у новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией.....	121
4.1. Резистентность клинических штаммов пневмопатогенов к антимикробным препаратам.....	121
4.2. Комплексное лечение и эффективность целенаправленной этиотропной терапии у новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией.....	125
Обсуждение результатов.....	132
Заключение.....	152
Список литературы.....	154

Список сокращений и условных обозначений

Ао, ЛА	диаметр корня аорты и лёгочного ствола
БА	бронхиальный аспират
ВПС	врождённые пороки сердца
ГУ НМЦРТ	Государственное учреждение «Национальный медицинский центр Республики Таджикистан»
ДМЖП	дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки
ДН	дыхательная недостаточность
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДД	диастолическая дисфункция
ДФ	диастолическая функция
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
ИПП	инфекции, передающиеся половым путём
КДР	конечный диастолический размер
КОЕ	колониеобразующие единицы
КСР	конечный систолический размер
ЛП	левое предсердие
МЖП	межжелудочковая перегородка
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПП	правое предсердие
ТПЖ	толщина передней стенки правого желудочка
УО	ударный объём
ФВ	фракция выброса
ЦНС	центральная нервная система
ЧД	частота дыхания
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография

IgA	иммуноглобулин А
IgG	иммуноглобулин G
IgM	иммуноглобулин M
IWRT	время изоволюметрического расслабления
Lmb	The Laminin-Binding Protein - ламинин, связывающий белок – адгезин
MRSA	метициллин резистентный стафилококк
MSSA	метициллин чувствительный стафилококк
SCPA- (SCP)	стрептококковая C5a пептидаза

Введение

Актуальность темы исследования. Заболевания органов дыхательной системы являются актуальными в педиатрии и занимают лидирующие позиции по частоте общей заболеваемости и по уровню смертности у новорождённых и детей раннего возраста. Согласно данным статистики уровень заболеваемости пневмонией у доношенных детей составляет примерно 1%, у недоношенных детей доходит до 10%, а у новорождённых, госпитализированных в реанимационное отделение для проведения интенсивной терапии, уровень заболеваемости возрастает до 40% [Володин Н.Н., Геппе Н.А. и др., 2009].

В экономически развитых странах заболеваемость пневмонией составляет 1,5 (3%) на 1000 детей с рождения до 15 лет и 3,4(6,8%)–у детей с рождения до 5 лет. Согласно статистическим данным, в России уровень заболеваемости пневмонией среди детей в возрасте 0 до 5 лет на 1000 составляет 5,3% случая [Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др., 2013]. В США этот уровень на 1000 детей такого же возраста составляет 4,3%. Если расширить критерии пневмонии, то уровень заболеваемости данной патологии в США составит от 74 до 92 на 1000 у детей младше двух лет и от 35 до 52 на 1000 детей от 3 до 6 лет, что является сопоставимым с уровнем заболеваемости бронхитом [Таточенко В.К., Черкасова Е. и др., 2018]. В европейских странах уровень заболеваемости пневмонией составляет 34–40 на 1 тыс. детей.

Наиболее часто заболеваемость пневмоний встречается в раннем детском возрасте - от 1 до 3 лет, случаи о более высокой частоте встречаемости пневмонии среди детей до 12 месяцев связывают с наличием у новорождённых детей привычной аспирации принятой пищи, с врождёнными аномалиями, респираторно-синцитиальным (РС) вирусным бронхоолитом [Таточенко В.К., 2019].

Уровень летальности среди детей до 5 лет с внебольничной пневмонией в развивающихся странах достигает 10% и выше, а в

экономически развитых странах этот показатель значительно ниже - менее 1%.

На иммунную систему у новорождённых детей и детей раннего возраста влияет множество факторов: патологическое течение беременности и акушерско-гинекологические заболевания во время беременности. Проведённые многочисленные исследования показали, что у новорождённых детей, родившихся от матерей с наличием акушерско-гинекологической патологии может отмечаться снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также увеличение количества IgM, в следствие внутриутробного инфицирования [Володин Н.Н., 2011, Закиров И.И. и др., 2012, Коваленченко О.Н., 2012.].

Преморбидные факторы и сопутствующие заболевания, такие как: задержка внутриутробного развития, недоношенность, пороки развития сердечно-сосудистой системы, пороки развития лёгких, муковисцидоз, иммунодефициты, могут привести к развитию тяжёлого течения заболевания [Геппе Н.А., 2012, Горбич О.А., 2014, Лесина О.Н и др., 2015].

Пневмония считается полиэтиологической патологией, в развитии которой принимает участие большое количество различных факторов, в том числе и микробиологических. Циклический характер изменения (через каждые 5-10 лет) ведущих этиопатогенных факторов свидетельствует о необходимости своевременного и регионального контроля респираторных инфекционных патологий [Викторов В.В., Фатыхова А.И. и др., 2013].

К развитию пневмонии приводят различного рода микроорганизмы, вирусы, бактерии, грибки. Но чаще всего (в 85-95% случаев) пневмонию вызывают бактерии [Ключников С.О. и др., 2009; Новиков Ю. К., 2009]. Согласно многочисленным исследованиям у детей первых шести месяцев жизни возбудителями пневмоний в основном являются: золотистый стафилококк, кишечная палочка, клебсиеллы, синегнойная палочка, а также респираторные вирусы, пневмококк и гемофильная палочка практически не встречаются за счёт пассивного трансплацентарного иммунитета.

Со второго полугодия жизни и в дошкольном возрасте наиболее частыми возбудителями пневмонии являются пневмококки, бескапсульная гемофильная палочка, также в 7-10% наблюдениях встречается *H.influenzae* типа *b*, при которой отмечается тяжёлое и осложнённое течение заболевания [Намазова-Баранова Л.С. и др., 2012].

По результатам многочисленных исследований в развитых странах пневмонию чаще вызывают пневмококки, а в развивающихся странах в развитии пневмонии чаще отмечают стафилококковую этиологию. При развитии пневмонии у пациентов на фоне ОРВИ увеличивается частота встречаемости *S.aureus* [Намазова-Баранова Л.С. и др., 2012; Сидоренко С.В., 2016].

Известно, что клинические проявления и течение патологии инфекционной природы, включая пневмонии, напрямую коррелируют с генотипической характеристикой этиологического агента, в частности сообщается, что метициллин-резистентные стафилококки, которые характеризуются большим содержанием генов вирулентности в хромосоме, вызывают более тяжёлые пневмонии [Байгозина Е.А. и др., 2011 Алиева А.И. 2018].

Таким образом, учитывая тот факт, что *S.aureus* и *S.Pyogenes* являются этиологическими агентами более 100 нозологических форм заболеваний, включая пневмонию, выявление корреляции между тяжестью заболевания и генотипами *S.aureus* и *S. pyogenes* представляет практический интерес.

Всё вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы, недостаточном изучении течения бактериальных пневмоний в зависимости от молекулярно-генетической характеристики патогенного агента.

Не выработана дифференцированная тактика лечения в зависимости от вида возбудителя и тяжести осложнений.

Решение вышеописанных проблемных вопросов может позволить улучшить результаты лечения.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы

Патология органов дыхательной системы остаётся актуальной в педиатрии и занимает ведущее место по частоте общей заболеваемости и смертности у детей раннего возраста [Абдулаева Н.А., 2011; Володин Н.Н., 2013]. Пневмония относится к полиэтиологическим заболеваниям, в большинстве (90%) случаев пневмонии имеют бактериальную этиологию [Валиев М.Н., 2012; Абдурахимов Р.М., 2019]. Согласно результатам многочисленных исследований у новорождённых детей, родившихся от матерей с наличием акушерско-гинекологической патологии, может отмечаться снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также увеличение количества IgM, что является следствием внутриутробного инфицирования [Шабалдин Л.М., 2010; Володин Н.Н., 2011]. Согласно литературным данным, при лечении пневмонии исходят из высокой эффективности приёма антибиотиков, при этом строго рекомендуют учитывать характер бактерий, их устойчивость и резистентность [Страучинский Л.С и другие, 2002, Таточенко В.К., 2010]. При типичной пневмонии назначают амоксициллин в суточной дозе по 50–60 мг/кг веса, у пациентов из группы риска – в суточной дозе по 90 мг на кг веса. У детей с осложнёнными формами пневмонии внутривенно назначаются пенициллины либо цефалоспорины в дозировках соответственно возрастной группе. Согласно литературным данным, клинические проявления и течение патологии инфекционной природы, включая пневмонии, напрямую коррелируют с генотипической характеристикой этиологического агента, в частности сообщается, что метициллин-резистентные стафилококки, которые характеризуются большим содержанием генов вирулентности в хромосоме, вызывают более тяжёлые пневмонии [Алиева А.И., 2018; Байгозина Е.А. и другие, 2011].

Не смотря на большое количество научных работ по данной теме неразрешёнными остались многие вопросы, в частности, особенности течения бактериальных пневмоний в зависимости от молекулярно-

генетической характеристики патогенного агента, а также дифференцированная тактика лечения в зависимости от вида возбудителя и тяжести заболевания.

Связь работы с научными программами (проектами), темами:

Диссертационная работа является фрагментом научной темы кафедры детских болезней №2 ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино «Состояние дыхательной системы, некоторых параметров гомеостаза и гемостаза у детей с различными соматическими заболеваниями» и посвящена особенностям течения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Изучить клинико-генотипическую особенность течения бактериальной пневмонии. Разработать этиопатогенетическую терапию с учётом резистентности возбудителя у новорождённых и детей первого года жизни.

Задачи исследования:

1. Изучить современную этиологическую структуру пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни и определить значимость ПЦР-метода при диагностике данной патологии.

2. Определить особенности течения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни в зависимости от молекулярно-генетической характеристики патогенного агента.

3. Изучить состояния гуморального иммунитета при бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни.

4. Оценить эффективность целенаправленной этиотропной терапии при комплексном лечении новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией.

Объект исследования. Объектом исследования были 108 детей с пневмонией в возрасте до 1 года. Клинические исследования проводились с 2012 по 2017 годы в отделении патологии новорождённых, патологии детей грудного возраста и отделении реанимации НМЦРТ «Шифобахш», которые являются основной базой кафедры детских болезней №2 ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино.

Предмет исследования. Предметом исследования явилось изучение факторов риска, современной этиологической структуры, особенностей течения бактериальной пневмонии, в зависимости от молекулярно-генетической характеристики патогенного агента, изучение состояния гуморального иммунитета, чувствительности и резистентности клинических штаммов к антибактериальным препаратам и оценки эффективности целенаправленной этиотропной терапии при комплексном лечении

бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлым и очень тяжёлым течением пневмонии.

Научная новизна исследования. Впервые в условиях Республики Таджикистан были выявлены:

- этиологическая структура врождённой пневмонии, где наибольшую долю занимали бактерии семейства Enterobacteria E. Coli. Этиологическая структура новорождённых, у которых пневмония была одним из очагов септического процесса, была представлена грамотрицательной и грамположительной флорой, где наибольшую долю занимали S.aureus. и S. Pyogenes. Этиологическая структура пневмонии, развившейся на фоне или после перенесённой ОРВИ, представлена грамположительной флорой, где наибольшую долю занимали S.aureus и S. Pyogenes. В этиологической структуре детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией также наибольшую долю занимали бактерии S.aureus и S. Pyogenes;
- выявлена прямая связь между количеством генов в хромосомной ДНК S.aureus и S. Pyogenes, которые были высеяны из слизистой задней стенки глотки, бронхиального аспирата и крови у новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией и тяжестью, длительностью и исходом заболевания;
- установлены значимые факторы риска, особенность клинического течения и осложнения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни;
- установлены особенности гуморального звена иммунитета у госпитализированных новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией. Установлено достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации IgA и IgG в сыворотке крови новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлым и очень тяжёлым течением пневмонии. Концентрация IgM у новорождённых и детей первого года жизни была достоверно выше ($p < 0,05$) показателей детей контрольной группы и детей с тяжёлой пневмонией;

- выявлена частота циркуляции резистентных клинических штаммов: 31 штамм MRSA (41,9%). Установлена высокая частота резистентности штаммов MRSA преимущественно к антибактериальным препаратам пенициллинового ряда, цефалоспорином 3 и 4 поколения, макролидам, аминогликозидам, фторхинолону (ципрофлоксацин) и к карбапенемам;
- доказана эффективность применения целенаправленной этиотропной терапии в сочетании с иммунокорректирующими средствами у новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы заключается в том, что основные положения настоящей диссертационной работы широко используются в учебном процессе на базе кафедры детских болезней №2 ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино для интернов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей, а также на постдипломном обучении для врачей ГОУ ИПОСЗРТ.

Выявленные особенности клинических проявлений и течения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни позволяют практическим врачам своевременно диагностировать заболевание и начать адекватную терапию. Установленные изменения гуморального звена иммунитета при пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни позволяют оценить степень тяжести заболевания и прогнозировать развитие осложнений и исходы болезни. Показана чувствительность, специфичность и информативность метода исследования ПЦР для диагностики пневмонии у детей.

Полученные результаты антибиотико-чувствительности и резистентности патогенного агента позволяют разработать эффективную схему лечения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни.

Положения, выносимые на защиту:

1. Современная этиологическая структура внутриутробной пневмонии представлена грамотрицательной флорой, где наибольшую долю занимают

бактерии семейства Enterobacteriaceae E. Coli, в этиологической структуре постнатальной пневмонии и пневмонии у детей первого года жизни на современном этапе наибольшую долю занимают S.aureus и S. Pyogenes. Также в ходе исследования была установлена частота циркуляции резистентных клинических штаммов - 31 штамм MRSA (41,9%).

2. Результаты молекулярно-генетического исследования показали, что штаммы S.aureus и S. Pyogenes имели достаточно широкую генотиповую разновидность. Корреляционный анализ показал, что клинические проявления напрямую коррелировали с количеством генов в хромосомной ДНК. В частности, при пневмонии с очень тяжёлым клиническим течением интенсивность клинических проявлений была более выражена в исследуемых образцах, и все осложнения пневмонии, длительность заболевания и летальные исходы были ассоциированы с таковыми штаммами.

3. Результаты исследования гуморального иммунитета показали достоверное снижение концентрации IgA и IgG в сыворотке крови новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлым и очень тяжёлым течением пневмонии. Концентрация IgM у новорождённых и детей первого года жизни была достоверно выше показателей детей контрольной группы и детей с тяжёлым течением пневмонии. После проведённого комплексного лечения и применения иммуномодулирующей терапии у новорождённых и детей первого года жизни отмечалось достоверное повышение концентрации IgA (г/л) и IgG (г/л) в сыворотке крови исследуемых детей.

4. Проведение этиотропной и патогенетической терапии привело к положительному результату к заметному снижению, а в дальнейшем к полному нивелированию симптомов общей интоксикации, положительной динамике веса и положительной динамике в лабораторных показателях.

Степень достоверности результатов:

Подтверждается достоверностью данных, достаточным объёмом материалов исследования, статической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе

результатов, применение комплексно корригирующей терапии больных и её эффективности.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Данная диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.08 - Педиатрия: подпункт 3.5. Физиология и общая патология периода новорождённости и раннего возраста, внутренние болезни детей. Распространённость, этиология, патогенез, наследственные факторы, клиника, диагностика, лечение, профилактика и реабилитация.

Личный вклад соискателя учёной степени. Автором самостоятельно выбрана цель и задачи исследования, проведён отбор больных, проведён анализ и статистическая обработка полученных результатов, результаты исследования отражены в публикациях.

Апробация и реализация результатов диссертации.

Основополагающие материалы данного диссертационного исследования представлены и рассмотрены на IX-й научно-практической конференции (НПК) молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки» (Душанбе, 2014 г.). На 62-годовой НПК имени Абуали ибни Сино, посвящённой 20-летию Конституции РТ (Душанбе, 2014 г.). На 64-ой НПК ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 2016 г.). На XII-й НПК молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году молодёжи» (Душанбе, 2017 г.). На 65-годовой международной НПК ТГМУ имени Абуали ибни Сино (Душанбе, 2017 г.). На XIV-й международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино (Душанбе, 2019 г.). На 68-й НПК ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел»

(Душанбе, 2020 г.). На 69-й НПК ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремёсел (Душанбе, 2021 г).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании межкафедральной экспертной проблемной комиссии по акушерству, гинекологии и педиатрии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 7 июня 2021 года) протокол №56.

Публикации по теме диссертации.

По теме диссертации опубликованы 23 научные работы, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура диссертации и объём. Диссертационная работа изложена на 175 страницах компьютерного текста, шрифт Times New Roman 14, интервал - 1,5, которая включает: введение, общую характеристику работы, обзор литературы и 2 главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов и список использованной литературы, который включает в себя 96 источников на русском языке и 70 - на английском языке. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 4 рисунками.

Глава 1. Современные аспекты бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни

1.1. Особенности течения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни

Заболевания органов дыхательной системы относятся к числу наиболее актуальных проблем в области педиатрии, располагаясь на лидирующих позициях по частоте общей заболеваемости и по уровню смертности у новорождённых и детей раннего возраста [1,5,11,14,16,18]. Согласно данным ВОЗ, каждый год от инфекционного поражения органов дыхания погибает свыше 4-х миллионов людей [16,19,62,76]. В Российской Федерации уровень заболеваемости острой пневмонией среди детей варьирует от 4 до 15 случаев на каждые 1000 детей. У 1/3 больных проводится своевременная диагностика, в остальных случаях пневмония своевременно не диагностируется и необходимое лечение не проводится [9, 20, 55, 67, 70, 72,73]. У детей раннего возраста отмечается длительный период восстановления и возможно повторное развитие [21, 26, 53, 54, 55, 65].

Преморбидные факторы и сопутствующие заболевания, такие как: задержка внутриутробного развития, недоношенность, пороки развития сердечно-сосудистой системы, пороки развития лёгких, муковисцидоз, иммунодефицитные состояния, синдром рвоты и срыгивания, аномалии конституции, могут привести к развитию тяжёлого течения заболевания. Низкий социально-экономический уровень, недостаточный уход и несоблюдение всех рекомендаций врача при лечении в домашних условиях, плохие жилищные условия, отсутствие грудного вскармливания могут предрасполагать к развитию пневмонии [5, 10, 11, 12, 28, 31].

При пневмонии возникают комплексные патологические изменения в тканях органов дыхательной, кардиоваскулярной системы и плевры, главным образом, обусловленные инфекционной этиологией. Классификация пневмоний основана на этиологических, патогенетических и клинико-

морфологических особенностях, также их разделяют в зависимости от уровня и места воспалительного поражения, от тяжести патологии, от наличия осложнений и характера течения патологии. Пневмонии классифицируют на внебольничные пневмонии, развитие которых происходит в обычных условиях жизни и госпитальные пневмонии, которые возникают через 72 часа с момента нахождения ребёнка в клинике или после 2 суток от выписки из стационара [13, 69, 79, 124, 126, 139]. У новорождённых детей в зависимости от периода развития выделяют: внутриутробные (или врождённые) и постнатальные (или приобретённые). Приобретённые пневмонии делят на внебольничные и госпитальные. К госпитальным пневмониям относят вентилятор-ассоциированные пневмонии, которые возникают у детей на ИВЛ. У детей раннего возраста выделяют аспирационные пневмонии.

По морфологии выделяют очаговые пневмонии, которые встречаются наиболее часто у детей раннего возраста, очагово-сливные пневмонии встречаются реже, сегментарные пневмонии редко встречаются у новорождённых детей и, в основном, развиваются у детей после года, крупозная пневмония в настоящее время диагностируется крайне редко, у детей раннего возраста интерстициальная пневмония составляет менее 1% всех пневмоний [31, 35, 69, 79, 80, 141, 146].

По течению бывают острые пневмонии и затяжные пневмонии. К острой относят пневмонию, полное разрешение которой наблюдается в течение 45 суток, чаще всего неосложнённые формы пневмонии при вовремя начатой терапии рассасываются в течение 15-30 суток, при осложнённых формах пневмонии этот период несколько дольше и составляет 30-60 суток, затяжное течение заболевания наблюдается на фоне существующего в течение длительного периода времени воспалительного процесса в лёгочной ткани и может длиться от 45 дней до полугода.

В последние годы наблюдаются значительные успехи в результатах изучения патогенетических особенностей развития инфекционного процесса

в лёгочной ткани, которые способствовали повышению эффективности диагностики и лечения внебольничных форм пневмоний среди детского населения. Было установлено, что интенсивность воспалительного поражения лёгочной паренхимы во многом зависит от общего количества попавших патогенных микроорганизмов и их вирулентности, от уровня резистентности органов дыхательной системы и всего микроорганизма [35,36,41, 42, 54, 55].

Основным патогенетическим фактором развития пневмонии у детей в возрасте до 3-х лет является аспирация инфицированного отделяемого из носоглотки, это чаще всего отмечается во время сна, таким способом патогены проникают в дыхательные пути. Ещё одним способом попадания патогенов в дыхательные пути является вдыхание аэрозоля с патогенами, чаще всего с такими, как микоплазма пневмонии, хламидофила пневмонии, легионелла пневмофила, хламидофила пситтаци, а также респираторными вирусными агентами. В очень редких случаях наблюдается гематогенное (либо лимфогенное) попадание патогенов в дыхательные пути из инфекционных очагов, находящихся в других местах организма (*Staphylococcus aureus*). Важное значение в патогенезе пневмонии имеет бактериальная адгезия, размножение возбудителей и их проникновение в эпителиальные и другие клеточные структуры, находящиеся в паренхиме лёгких [2, 3, 38, 147, 155, 149]. Началом развития воспаления в лёгких является нарушение функции реснитчатого эпителия и расстройство мукоцилиарной системы.

Повышенный риск возникновения и особенности течения внебольничной пневмонии, которые наблюдаются у детей в возрасте до 3-х лет, во многом связаны с преморбидным фоном, что должен учитывать педиатр при выборе способов терапии и установлении показаний к госпитализации ребёнка.

Модифицируемыми факторами риска возникновения заболевания являются: наличие тяжёлой формы энцефалопатии, рождение ребёнка

раньше срока, морфофункциональное недоразвитие и внутриутробное инфицирование ребёнка в возрасте, внутриутробная задержка развития плода и приобретённая гипотрофия II-III степени. Также к модифицируемым факторам относят аномалии развития, хроническую патологию органов дыхания (включая, бронхолёгочную дисплазию, бронхиальную астму), патологию кардиоваскулярной системы, почек, опухолевые заболевания крови, иммуно-компрометированные больные. Перечисленные факторы способствуют ослаблению защитных сил организма.

Под влиянием вышеуказанных факторов нарушается элиминация патогенов, которые проникают в стерильные участки респираторного тракта. Под влиянием липополисахаридного комплекса микроорганизмов происходит активация макрофагов и моноцитов. При невозможности элиминации патогенов, макрофаги начинают вырабатывать большое количество провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1,6,8, фактор некроза опухоли- α). Указанные цитокины оказывают сильное воздействие на нейтрофильный таксис и образование экссудата внутри альвеол, что считается морфологической базой для развития пневмонии, они также участвуют в развитии локальной и общесистемной воспалительной реакции. Продуцируемые патогенными микроорганизмами ферменты и токсины влияют на интенсивность поражения лёгочной ткани [8, 9, 29, 41, 42, 127, 155].

От состояния многих защитных механизмов, таких как: иммунные свойства, антиадгезивные, механические свойства, зависит резистентность организма к инфекционным поражениям. Ключевой причиной уже возникшей пневмонии является дыхательная недостаточность, которая становится причиной развития гипоксии, чрезмерного скопления CO_2 в крови, смешанного ацидоза и гистотоксической гипоксии, вследствие чего происходят изменения, как в самой лёгочной ткани, так и со стороны гемодинамики [13, 20, 23, 26, 38, 44, 50].

1.2. Современная этиологическая структура пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни

В литературе можно встретить единичные сведения по Республике Таджикистан об особенностях микробного пейзажа возбудителей пневмонии у детей неонатального и младенческого возраста [1, 2]. Таким образом, изучение данного вопроса является очень актуальным, что и легло в основу поставленных нами задач.

Пневмония вызывается целым рядом возбудителей, включая вирусы, бактерии и грибки. Этиологические факторы развития пневмонии отличаются по наличию превалирующих патогенов и их антигенным (серологическим) свойствам [3, 12, 35, 51, 68, 112].

Лидирующее место в общей структуре возбудителей развития внебольничных форм бактериальных пневмоний занимает *S.pneumoniae* [2, 5, 8, 13, 16, 30, 53, 60]. У детей с осложнёнными формами пневмонии (с развитием плеврита и/либо деструктивными поражениями лёгких) чаще обнаруживаются пневмококки [24, 56, 57, 62, 64, 68, 142].

В странах, относящихся к числу развитых, в развитии пневмоний отмечается превалирование пневмококковых возбудителей, а в развивающихся странах отмечается превалирование стафилококковых возбудителей [9, 13, 26, 66, 69, 126]. Чаще всего причиной развития пневмококковой пневмонии является вирус гриппа А (H1N1) [21, 28, 29, 68, 74, 88]. Ряд авторов указывает, что к развитию пневмококковой пневмонии приводят риносинцитиальная, риновирусная и метапневмовирусная инфекции [31, 44, 67, 96, 118].

На втором месте в структуре причин развития заболевания дыхательных путей у детей находится *H.influenzae*, однако данный патоген в этиологии острых пневмоний играет менее значимую роль [33, 68, 70, 76, 170, 139, 158]. Развитию инвазивных инфекций, прежде всего менингита, чаще всего способствуют штаммы *H.influenzae* сероварианта Ъ (*Hib*),

которые характеризуются гематогенным происхождением. У детей первых 60 дней жизни редко встречаются инвазивные инфекции, это связано с наличием в их организме антител к полирибозилрибитолфосфату (ПРФ), которые они получили от матери. На фоне увеличения числа лиц, у которых в организме содержатся антитела к ПРФ, отмечается сокращение числа случаев инвазивных инфекций [14, 16, 47, 51, 91]. К инвазивному воспалительному поражению лёгочной ткани приводят в основном штаммы *Hib*, вызывающие тяжёлые формы пневмонии [37, 66, 79, 160, 174].

Согласно сведениям ряда авторов, частота встречаемости внебольничных пневмоний у детей первого года жизни, в этиологии которых лежит *Hib* инфекция, составляет от 10% случаев до 21,2% случаев [66, 77, 109, 148, 154]. Согласно сведениям отечественных авторов, уровень заболеваемости острых пневмоний, обусловленных *Hib* инфекцией, составляет не более 5% и во многом зависит от возраста, при этом чаще они наблюдаются у детей раннего возраста [1, 2, 5, 79, 80, 81, 84].

Согласно данным отечественных авторов, чаще всего развитию хронических заболеваний органов дыхательной системы, острого отита и конъюнктивита способствуют бескапсульные серологические нетипируемые штаммы *Hinfluenzae* (NTHi), которые обнаруживаются у этих больных в 80% случаев, при этом они встречаются как в виде монокультуры (в 50,6% случаев), так и в комбинациях с пневмококковым возбудителем (в 27% случаев) [51, 64, 70, 77, 78, 68, 100, 102].

Золотистый стафилококк обнаруживается в бронхиальном секрете нечасто, при этом отмечается наличие прямой связи между его причастностью к развитию воспалительного заболевания и возрастом больного [114, 155, 121, 170]. Наличие стафилококков при осложнённых формах пневмонии с развитием плеврита, чаще обнаруживается у детей первых 12 месяцев жизни [68, 122, 125, 150, 167].

Streptococcus pyogenes, именуемый иначе как β -гемолитический стрептококк группы А (СГА), очень редко способствует развитию пневмоний у детей в возрасте более 4 лет [70, 73, 78, 94, 97, 167].

При исследовании микробного пейзажа в бронхиальном содержимом у детей до 3-х лет с внебольничными формами пневмонии обнаруживаются грамотрицательные микроорганизмы из семейства энтеробактерий – клебсиелла пневмонии (палочка Фридендера) и кишечная палочка [68, 130, 136, 150]. Некоторые учёные связывают этот факт с расстройствами микробиоценоза в структурах респираторного тракта либо с развитием в них нозокомиальной инфекции [124, 125, 128, 132, 170]. Результаты исследования этиологии госпитальных форм пневмоний у детей свидетельствуют о наличии связи между частотой обнаружения грамотрицательных микроорганизмов и случаями с ранее проводимым антибактериальным лечением [68]. У этих пациентов при исследовании микробного пейзажа наблюдается превалирование клебсиелл пневмонии и кишечной палочки. У детей с внутрибольничными формами пневмонии, у которых ранее не проводилась антибактериальная терапия (как правило, на фоне ОРВИ), чаще обнаруживаются пневмококки [133, 134, 140, 150, 169].

Наличие анаэробных форм патогенов у детей с пневмонией отмечается в редких случаях (менее 3% наблюдений), при этом могут попасть в дыхательные пути во время проведения какой-либо инвазивной процедуры (при бронхоскопическом исследовании, при дренирующих вмешательствах в полости плевры) [68, 71, 73, 170]. Отдельную роль в развитии пневмоний играют микоплазмы (*M.pneumoniae*), хламидии (*C.trachomatis*) и хламидофилы (*C.pneumoniae*), которые способствуют развитию атипичных форм пневмонии [6, 12, 33, 133, 140, 151].

Среди общего числа возбудителей атипичной пневмонии микоплазмы занимают лидирующую позицию, составляя 10-20% случаев [12, 37, 140, 141, 170]. Микоплазмы относятся к роду плеоморфных грамотрицательных микроорганизмов, характеризующихся очень малыми размерами и

отсутствием клеточной стенки [23, 34, 116, 137]. Данные патогены обладают способностью к длительной персистенции: они очень плотно прикрепляются к мембране поражённой эукариотической клетки, что позволяет им «ускользнуть» от фагоцитов. В виду отсутствия у микоплазм клеточной стенки воздействие на них бета-лактамовых антибиотиков оказывается неэффективным [12]. Наличие микоплазменных форм пневмонии чаще наблюдается у детей школьного возраста [110, 111, 115, 134], в некоторых случаях такие пневмонии носят характер вспышки в семье и школах. На данный факт указывают и другие авторы [35, 36, 38, 50, 154], сообщающие о случаях частой встречаемости внутрисемейной циркуляции указанных патогенов (до 96,6% случаев).

В развитии атипичных форм патологий дыхательных путей большую роль играют облигатно-внутриклеточные грамотрицательные микроорганизмы, относящиеся к роду хламидий и хламидофил. Стоит отметить, что *Chlamydia pneumoniae* в настоящее время отнесена к роду хламидофил и теперь именуется как *Chlamydophila pneumoniae*. Среди микроорганизмов из рода хламидий большую клиническую значимость в развитие заболеваний дыхательных путей имеют *C. trachomatis*. Было установлено, что различные виды хламидий имеют разную долю участия в развитии патологий дыхательных путей у детей разных возрастов [32, 111, 123, 156, 142].

В этиологии развития пневмонии у детей в возрасте до 6 месяцев может иметь значение *C. trachomatis*, инфицирование которой происходит в перинатальном периоде [18, 20, 26, 130]. Очень редко наличие данных патогенов встречается у подростков с пневмониями [111, 140, 142]. На сегодняшний день исследуется значимость данного патогена при обострении хронических патологий и/или при рецидивирующих патологиях органов дыхания [17, 18, 144, 153].

Грибы из рода *Candida* считаются условно-патогенными, и в нормальных условиях они обитают в области ротоглотки и зачастую у детей

с пневмонией их можно обнаружить в составе мокроты и отделяемого из бронхов секрета общим числом до 10 КОЕ/мл, в сочетании с эндогенными микроорганизмами при контаминации анализируемого материала. Обнаружение грибов в большом количестве либо в виде монокультуры связывают с наличием вторичной иммунной недостаточности. При использовании в терапии антибактериальных средств, цитостатиков происходит значительное увеличение количества грибов кандиды в области ротоглотки. Заметное снижение общего числа грибов наблюдается после использования макролидов [66, 83, 138, 149].

Предикторами бактериальной инфекции дыхательных путей, по данным многих авторов, являются вирусы [18, 31, 79, 103, 126]. Угнетающее влияние вирусов на иммунную систему, прежде всего вируса гриппа А(Н1N1), приводит к увеличению концентрации пневмотропных бактерий в органах респираторного тракта и их продвижению в нижележащие отделы органов дыхания [27, 31, 33, 48].

Вирус гриппа подавляет резистентную способность организма больного к инфекционным агентам, что способствует вторичному бактериальному инфицированию, а также развитию осложнений при пневмонии пневмококковой этиологии [13, 19, 22, 23, 26, 97, 94].

У ВИЧ-инфицированных детей ведущим фактором развития вирусной пневмонии считается респираторно-синцитиальный вирус, при этом отмечается превалирование оппортунистической флоры, а именно пневмоциста Каринии [28, 32, 34, 68, 116].

Этиология пневмоний у детей напрямую зависит от их возраста, и её структура значительно отличается от таковой у пациентов других возрастных групп [12, 19, 26, 39, 44]. Так, в этиологии развития пневмонии у новорождённых при трансплацентарном пути заражения большую роль играет цитомегаловирусная и герпетическая инфекция [10, 28, 35, 38, 48, 91]. При инфицировании ребёнка в перинатальном периоде большое значение имеют стрептококки группы В, E.coli, анаэробные микроорганизмы,

хламидии, *M. pneumoniae*, цитомегаловирус, гемофильная палочка, *Listeria monocytogenes* [7, 8, 36, 37, 49, 58]. При инфицировании ребенка в постнатальном периоде большое значение имеют коагулазонегативные стафилококки, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, аденовирусы, энтеровирусные возбудители, цитомегаловирусы, *E.coli*, *Influenza virus*, РС вирусы, кандиды. Согласно результатам исследования некоторых авторов, этиология пневмоний у новорождённых имеет полиморфный характер.

Одним из ведущих причинных факторов развития внебольничных пневмоний является пневмококк, который при этом у новорождённых детей с врождёнными пневмониями встречается в 3 раза меньше. Среди стафилококковых возбудителей чаще всего обнаруживается эпидермальный штамм, который превалирует над частотой обнаружения золотистого стафилококка [8, 13, 28, 39, 41, 44]. Среди общего числа возбудителей пневмонии у детей на долю *Staphylococcus aureus* приходится только 2,1% случаев, однако стафилококковые пневмонии отличаются высоким риском неблагоприятного течения, в 26% случаев при внебольничных пневмониях, вызванных *Staphylococcus aureus*, риск возникновения неблагоприятного исхода является очень высоким [7, 55, 84, 86, 112, 114]. В большинстве случаев стафилококки проникают в организм ребёнка вскоре после его рождения, при этом с возрастом общее число носителей снижается - с 63,8% случаев, наблюдаемых в период новорождённости, до 28,2 %, регистрируемых к 6-месячному возрасту.

На второй позиции в структуре этиологических факторов при врождённых пневмониях находятся грамотрицательные бактерии с превалированием энтеробактеров [9, 21, 33, 37, 54, 55, 56].

В этиологической структуре пневмоний встречается и сочетание нескольких бактерий. Согласно сведениям некоторых авторов, наблюдается превалирование тех же бактерий, которые встречаются при моноинфекциях. При бактериальных ассоциациях отмечается преобладание энтеробактеров. При этом чаще встречается их сочетание с бета-гемолитическим

стрептококком, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. При ассоциации энтеробактеров с *Ps. aeruginosa* возможна контаминация. Многие авторы также относят её к контаминационной инфекции, которая хорошо размножается во влажных средах, имеющихся в отделениях реанимации неонатального учреждения [7, 8, 39, 58, 81].

При исследовании крови методом ИФА у новорождённых с пневмониями чаще обнаруживаются иммуноглобулины G к ЦМВ и ВПГ. В течение первых 6 месяцев жизни большую роль в этиологии развития пневмонии играют кишечная палочка, клебсиеллы, золотистый стафилококк и респираторные вирусы, при этом малозначимыми являются пневмококки и *Haemophilus influenzae*, это обусловлено тем, что у детей имеется пассивный трансплацентарный иммунитет. Также у детей данного возраста могут развиваться пневмонии, которые вызываются атипичными возбудителями, чаще это хламидии и микоплазмы, заражение которыми, в основном, происходит во время родов от матери.

Причиной развития пневмоний у детей грудного возраста чаще всего являются респираторно-синцитиальные инфекции (РС-вирус), ОРВИ, аденовирусы и т.д. При этом возбудители указанных патологий могут вызывать развитие пневмонии как в изолированном виде, так и в сочетании с другими [9, 11, 13, 21, 59].

У детей в возрасте старше 6 месяцев, а также и в дошкольном возрасте в этиологии развития пневмонии большую роль играют пневмококки, а в некоторых случаях обнаруживается и бескапсульная *Haemophilus influenzae*, при этом в 7-10% наблюдений высевается тип b, который часто связан с тяжёлым и осложнённым течением заболевания.

В настоящее время публикуются работы, в которых приводятся результаты исследования РС-инфекций у детей в возрасте до 3 лет и изучения роли данной инфекции в развитии острых тяжёлых заболеваний органов дыхания. Сообщается, у детей до 5 лет РС-инфекция является преобладающей в этиоструктуре пневмоний и обнаруживается у 62%

пациентов, при этом в 10-30% наблюдений – это вирусные пневмонии. Необходимо отметить, что риск РС-вируса обусловлен тем, что при его инфицировании у ребёнка в возрасте до 12 месяцев в последующем может сформироваться устойчивая бронхиальная гиперреактивность с возможным развитием бронхиальной астмы [63, 64, 79, 84, 90].

1.3. Генетика бактерий и бактериофаги. Биологические свойства, факторы патогенности, гены условно-патогенных бактерий

Микроорганизмы имеют много преимуществ, для проведения генетических исследований. Бактерии содержат гаплоидный набор генов, при изменении их генотипа происходит изменение фенотипа бактерии, бактерии могут быстро размножаться, в связи с чем и происходит быстрая смена поколений.

У бактерий наследственная информация хранится в форме последовательности нуклеотидов ДНК, которые определяют последовательность аминокислот в белке. Каждый белок имеет свой определённый ген.

Геном бактерий называют совокупность всех генов, которые представлены хромосомой, плазмидами и транспозируемыми элементами или транспозонами, но только хромосома является обязательным генетическим элементом. Геном бактерии состоит из генетических элементов называемых репликанами, которые способны к самостоятельному воспроизведению.

Бактериальная хромосома и плазмиды относятся к репликанам, они имеют способность к самоудвоению.

Хромосома бактерии представлена двуспиральной нитью, замкнутой в кольцо, которая плотно уложена в цитоплазме, она несёт 95-99% генетической информации, такой как дыхание, питание и многие другие значимые функции. Бактериальные хромосомы имеют разные размеры.

Например, у бактерии *E. coli* бактериальная хромосома содержит $4,7 \times 10^9$ н.п., на которой располагается около 4300 генов, тогда как размеры ДНК вирусов составляют около 10^3 н.п., а размеры ДНК дрожжей — 10^7 н.п. Длина хромосомных ДНК человека в сумме составляет 3×10^9 н.п. Последовательность нуклеотидов в хромосоме определяет чередование оперонов, функционирование которых происходит так же, как у других организмов. [33,34,101,104,110]

Плазмидами называют внехромосомные генетические элементы, которые представляют собой замкнутые в кольцо двухцепочные молекулы ДНК размером от 10^3 до 10^6 н.п., они могут быть в скрученном состоянии в цитоплазме или находятся в интегрированном состоянии в составе хромосомы, имеют кольцевую и линейную формы. Плазмиды имеют способность синтезировать примерно 1-5% генетической информации, которая является не основной функцией для жизнедеятельности бактериальной клетки, но придаёт бактерии ряд преимуществ при попадании в неблагоприятную среду. Плазмиды имеют много фенотипических признаков, таких как: устойчивость к антибактериальным препаратам, продукция факторов патогенности, способность к синтезированию антибиотических веществ, участие в образовании колицинов и расщеплении сложных органических веществ, а также участие в образовании ферментов рестрикции и модификации [111,122,124,134] .

Трансмиссивные плазмиды могут передаваться при конъюгации путём самопереноса. Не трансмиссивные плазмиды могут передаваться пассивно, путём трансдукции при участии умеренного бактериофага или при мобилизации трансмиссивной плазмидой при конъюгации. Они могут содержать гены множественной лекарственной устойчивости, которые кодируют факторы вирулентности, токсигенности, адгезивности и множество других факторов, а также и дополнительные ферменты метаболизма, такие как утилизация лактозы, цитрата и другие ферменты. Плазмиды придают клетке дополнительную генетическую информацию,

которая даёт ей способность сохраняться внутри микроорганизма, где на микроб воздействуют защитные реакции организма и антибактериальные препараты, используемые во время лечения [33,34,88,89,138].

Транспозируемые элементы относятся к отдельным фрагментам ДНК, они могут многократно перемещаться от одного репликона к другому без изменения структуры, не имеют способность удваиваться вместе с хромосомой и плазмидой и могут перемещаться в составе плазмиды от клетки донора в клетку реципиента, тем самым вызывают изменение генотипа бактерии. Перемещение может происходить в разных или в определённых участках репликона, что также является важным механизмом изменчивости микробов.

Изменчивость микроорганизмов. Различают генотипическую или наследуемую изменчивость и фенотипическую ненаследуемую, модификационную. Наследуемая изменчивость осуществляется при помощи мутаций и рекомбинаций.

В геноме патогенных бактерий имеются участки ДНК протяжённостью не менее 10 000 пар нуклеотидов, которые отличаются от основного генома составом Г—Ц-пар нуклеотидных оснований. Эти участки ответственны за синтез факторов патогенности, которые участвуют в развитии патологического процесса в организме хозяина, они называются острова патогенности, обычно они по флангам имеют прямые повторы последовательностей ДНК или IS-элементы. Некоторые из них имеют в составе участки для сайтов интеграции, которые расположены вблизи генов т-РНК [33,34,88,100,120,146].

Мутацией называют перегруппировку генов, не связанную с внесением в клетку нового генетического материала, которое не направлено на изменение генотипа. Спонтанные мутации могут возникнуть без причин, как ошибки репликации.

Индукцированные мутации могут возникнуть под воздействием мутагенов, таких как УФО, ионизирующей радиации и множества других

факторов. Они проявляются в виде удвоения, выпадения, замены нуклеотидов, вставки, в том числе транспозируемого элемента и др.

Рекомбинации – это изменения генотипа, связанные с внесением в клетку-реципиента генетического материала от клетки донора. Выделяют 3 вида рекомбинаций: трансформацию, трансдукцию, конъюгацию.

Трансформацией называют процесс поглощения клеткой-реципиентом изолированной ДНК-клетки донора или синтетической нуклеиновой кислоты.

Трансдукцией называют процесс, при котором происходит перенос генетической информации при проникновении в клетку умеренного бактериофага. Этот процесс был открыт в 1951 г. Н. Циндером и Дж. Ледербергом. В процессе репликации фага внутри бактерий фрагмент бактериальной ДНК во время фаговой инфекции проникает в фаговую частицу и переносится в реципиенту бактерию. Выделяют два типа трансдукции: общая трансдукция происходит вследствие переноса бактериофагом сегмента какой-либо части бактериальной хромосомы, что происходит, когда в процессе фаговой инфекции бактериальная ДНК фрагментируется, и фрагмент бактериальной ДНК того же размера, что и фаговая ДНК, проникает в фаговую головку и формируют там дефектную фаговую частицу. Этот процесс происходит с частотой 1 на 1000 фаговых частиц [33,34,88,144,147].

Специфическая трансдукция происходит, когда фаговая ДНК интегрирует в бактериальную хромосому с образованием профага. В процессе исключения ДНК-фага из бактериальной хромосомы в результате случайного процесса захватывается прилегающий к месту включения фаговой ДНК-фрагмент бактериальной хромосомы, становясь дефектным фагом. Так как большинство умеренных бактериофагов интегрируется в бактериальную хромосому в специфических участках, они переносят в клетку реципиента определённый участок бактериальной ДНК клетки-донора. ДНК дефектного фага может комбинировать с ДНК клетки.

Конъюгацией называется процесс переноса генетической информации посредством трансмиссивных плазмид при непосредственном контакте донора и реципиента.

Мутации и рекомбинации обеспечивают высокую степень генетического обмена в разных микробиоценозах, в связи с этим микробы быстро адаптируются к изменчивым условиям среды. Микробы имеют способность эволюционировать и приобретать лекарственную устойчивость и повышенную степень патогенности. В генно-инженерных исследованиях и биотехнологиях широко используются все виды наследуемой изменчивости [34,94,115,151].

Бактериофагами являются вирусы, которые специфически внедряются в бактерии и могут использовать биосинтетические системы бактерий для своего воспроизведения, тем самым разрушая бактерии. Они имеют широкое распространение в природе и могут обнаруживаться в воде, почве, пищевых продуктах, в разных выделениях организма людей и животных – в фекалиях, моче, мокроте, гное. Значительное количество бактериофагов выделяется в период выздоровления человека. На сегодняшний день эти вирусы выявлены у большого количества бактерий, а также у некоторых грибов других микроорганизмов.

Бактериофаги обозначают буквами латинского, греческого или русского алфавита, с цифровым индексом, перед которым стоит название вида бактерий (например, фаги *E. Coli* T2). При обозначении группы родственных фагов используют родовые и видовые названия микробов, из которых выделены соответствующие фаги: колифаги, стафилофаги, актинофаги, микофаги и т.д. Взаимодействие фагов с бактериями может протекать по следующим типам: продуктивный тип, abortивный и интегративный типы. Во время взаимодействия продуктивного типа образуется фаговое потомство, бактерии разрушаются, при abortивном типе фаговое потомство не образуется, и бактерии сохраняют свою жизнедеятельность. Во время интегративного типа геном фага встраивается

в хромосому бактерии и сосуществует с ней. Различают вирулентные и умеренные бактериофаги, которые зависят от типа взаимодействия.

Вирулентные бактериофаги взаимодействуют с бактерией по продуктивному типу, при проникновении в бактерию они воспроизводятся и образуют 200 - 300 новых фаговых частиц и вызывают разрушение бактерий. Процесс взаимодействия с бактериями похож на процесс взаимодействия вирусов человека и животных с клеткой хозяина, но следует отметить, что имеются и некоторые особенности в стадиях. Данный процесс состоит из последовательно сменяющих друг друга стадий.

Специфическая адсорбция фагов происходит при помощи прикрепительных белков вирусов, а также при помощи рецепторов бактериальной клетки, находящихся в её клеточной стенке. Бактериофаги не могут адсорбироваться на бактериях, не имеющих клеточную стенку. Фаги, которые имеют хвостовой отросток, прикрепляются к бактериальной клетке свободным концом отростка вследствие активации АТФ. Чехол хвостового отростка сокращается, а его стержень при помощи лизоцима проникает в оболочку клетки, далее ДНК фага, которое находится в его головке, проходит в форме нити через канал хвостового стержня и проникает в клетку, а капсидные оболочки фага остаются снаружи бактерии. Проникшая вовнутрь бактерии нуклеиновая кислота способствует снижению биосинтеза компонентов бактериальной клетки и тем самым заставляет бактерию синтезировать нуклеиновую кислоту и белки фага. Репликация фаговых геномов и процесс синтеза вирусных белков в бактериальной клетке такие же, как и процесс репродукции других вирусов, содержащих двунитевую ДНК. Весь литический цикл от адсорбции бактериофага на бактерии до его выхода из неё занимает около 20 - 40 мин.

У некоторых фагов существует совершенно другой механизм адсорбции, проникновения и высвобождения из клеток. Например, нитевидные фаги на концах капсидной оболочки имеют минорные белки, при помощи их фаги прикрепляются к половым пилям бактерии. Фаговая ДНК

вместе с минорным белком проникает в цитоплазму клетки через половые пили, а после репликации нуклеиновой кислоты фагов вновь синтезированные белки фаговой оболочки располагаются на клеточной мембране. Процесс происходит по типу проникновения ДНК через цитоплазматическую мембрану и клеточную стенку бактерии, во время которого они приобретают белковые капсиды, происходит сборка и высвобождение нитевидных фагов. При этом бактериальная клетка сохраняет свою жизнеспособность.

Взаимодействие между бактериальной клеткой и фагами имеет характер специальной степени специфичности. В связи с чем их разделяют на поливалентные фаги, которые взаимодействуют с родственными видами бактерий. Моновалентные фаги, которые взаимодействуют с бактериями определённого вида, и типовые фаги, которые взаимодействуют с отдельными типами данного вида бактерий [33,94,100,155,157].

Умеренные бактериофаги, в отличие от вирулентных бактериофагов взаимодействуют с чувствительными бактериями по продуктивному или по интегративному типу. Продуктивный цикл умеренного фага происходит в такой же последовательности, что и у вирулентных фагов, и заканчивается разрушением бактериальной клетки. При интегративном типе взаимодействия ДНК умеренного фага встраивается в хромосому бактерии, в строго определённую гомологическую область хромосомы, реплицируется синхронно с геномом размножающейся бактерии, не вызывая её разрушения. ДНК бактериофага, встроенная в хромосому бактерии, называется профагом, а культура бактерий, содержащих профаг, - лизогенной. Лизогенией называется биологическое взаимодействие бактерии и умеренного бактериофага. Профаг, который стал частью хромосомы размножающейся бактерии, передаётся по наследству от клетки к клетке неограниченному числу потомков. Лизогенные бактерии не образуют структурные вирусные белки, и значит, не образуют фаговое потомство.

В основе сдерживающего механизма репродукции фагов лежит образование в бактерии специфического низкомолекулярного белка, подавляющего транскрипцию фаговых генов. Геном профага может придавать бактерии новые, ещё отсутствовавшие у неё свойства. Изменение свойств микроорганизмов под влиянием профага называется фаговой конверсией или превращением. Конвертироваться могут разные свойства бактерий, такие как культуральные свойства, морфологические и биохимические свойства бактерий, антигенные и другие. Например, растворимые культуры дифтерийной палочки вызывают дифтерию, потому что содержат в хромосоме профаг, который ответствен за синтез белкового экзотоксина [33,34,115,131]

Биологические свойства, факторы патогенности, гены условно-патогенных бактерий.

Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) является повсеместно распространённым микроорганизмом, который вызывает широкий спектр заболеваний, таких как инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, пневмония, сепсис, синдром токсического шока [39, 85, 86, 93, 122, 128, 154]. Вместе с тем широко распространено бессимптомное носительство: 20-30% населения являются колонизированными этим микроорганизмом [11, 18, 31, 47, 130, 142, 149].

Многочисленные исследования указывают на наличие устойчивости *S.aureus* к большинству антибактериальных препаратов, которая возникла вследствие приобретения *S.aureus* плазмид, несущих гены пенициллиназа. Вскоре после этого были внедрены препараты, устойчивые к пенициллиназе, такие как: метициллин, оксациллин и др. для лечения инфекций, вызванных стафилококками. Первые штаммы метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) были выявлены в шестидесятые годы прошлого века, далее эти штаммы начали распространяться по всему миру, и считались как нозокомиальные патогены, но с 90-х годов они стали выявляться во внебольничных условиях.

Около 1% здорового населения мира являются носителями патогенных штаммов *S.aureus*. MRSA устойчив ко всем β -лактамным антибиотикам, включая карбапенемы, из-за присутствия *mecA*-гена, который синтезирует ПСБ 2а (пенициллин, связывающий белок) [144, 148, 153] и чувствителен к цефалоспорином пятого поколения и к ванкомицину [47, 98, 108, 142, 144, 148].

Золотистый стафилококк, в отличие от других стафилококковых возбудителей, характеризуется наличием широкого спектра вирулентных факторов. Это компоненты клеточной стенки, ферменты токсина, адгезины, ДНК бактерий, кислоты, взаимодействующие с образ-распознающими рецепторами организма человека, и имеют большое значение в развитии стафилококковой пневмонии [39, 135, 136, 137, 138]. Данные факторы обеспечивают защиту микроорганизма от воздействия врождённого иммунитета хозяина, что позволяет объединить данные бактерии в одну группу, в которую также включены и факторы, имеющиеся в составе комплекса «Immune evasion cluster», в число которых входит стафилокеназа, продуцирующая ген (*sak*). Стафилокеназа обладает фибринолитическими свойствами, приводит к активации плазминогена и α -дефензинов, играющих роль пептидов нейтрофильных клеток и обладающих способностью губительно влиять на микроорганизмы, обеспечивая, тем самым, первую барьерную линию при попадании инфекции [150, 151, 156, 162, 166]. Ген (*scn*) – способствует подавлению активации комплемента, блокирует С3-конвертазу, которая является частью системы комплемента, участвует в образовании С5-конвертазы и приводит к лизису клеток.

Streptococcus pyogenes являются возбудителями пиодермии, пневмонии, тонзиллита, фарингита, лимфаденита, синдрома токсического шока у детей раннего и старшего возраста и взрослых [67, 70, 81, 88, 163].

В развитии заболевания важную роль имеют факторы вирулентности *Streptococcus pyogenes*, такие как капсула, состоящая из гиалуроновой кислоты, обладает свойствами к повышению адгезивных свойств и

устойчивости микроорганизма к фагоцитозу, так как она идентична гиалуроновой кислоте основного вещества соединительной ткани человека. Штаммы *Streptococcus pyogenes* не имеют капсулу, не устойчивы к фагоцитозу и менее вирулентны.

Клеточная стенка *Streptococcus pyogenes* состоит из пептидогликана, в составе которого содержатся молекулы липотейхоевой кислоты, принимающие участие в адгезивных процессах, а стенка клетки обеспечивает прочность структуры бактериальной клетки. Большую роль в высокой патогенности БГСА играют поверхностные протеиды и ряд белков оболочки клетки, такие как М-белок, который защищает *Streptococcus pyogenes* от процессов фагоцитоза, так как он может изменять регуляцию данного защитного механизма.

Возможности М-белка подавлять процессы фагоцитоза ослабевают и полностью исчезают при появлении типоспецифических антител [25, 40, 81, 83, 87].

Фибронектин связывает белок А (FnBPA). Белок А, в свою очередь, связываясь с фибронектином на поверхности эпителиальной клетки, имеет большое значение в адгезии стрептококка. К секретируемым факторам относится стрептокиназа, которая способствует активации антикоагулирующей системы крови и приводит к растворению тромботических масс [81, 93, 96, 119].

Такой фермент как С5а-пептидаза (гены-SCP) способствует расщеплению С5а фрагмента комплемента, представляющего собой значимый опсонин. Во время процесса расщепления С5а процессы фагоцитоза протекают с меньшей интенсивностью. Данный фермент обладает иммуногенными способностями, в организме к нему вырабатываются антитела [25, 49, 81, 99, 119].

Антистрептолизин О является индикатором перенесённой стрептококковой инфекции, вызванной пиогенным стрептококком, при этом отмечается увеличение титра антител к данному ферменту.

Секретируемый фермент Никотин-аденин-динуклеотидаза продуцируется большинством штаммов *S. Pyogenes* (НАДаза), ослабляет способность лейкоцитов к таксису и фагоцитозу.

Экзотоксины А, В и С *S. Pyogenes* также являются факторами вирулентности, которые способствуют увеличению температуры тела и подавляют выработку антител, а также могут способствовать возникновению синдрома стрептококкового токсического шока.

Гены *S. Pyogenes*, так и гены *lmb* и *scrA* являются сцепленными, *Lmb* (The Laminin-Binding Protein) – ламинин, связывающий белок - адгезин, участвует в связывании ламинина и способствует проникновению стрептококков в эпителиальные клетки, что имеет важное значение в распространении возбудителя по организму [25, 40, 81,163].

Escherichia обладают свойствами прямой подвижности благодаря наличию перитрихиально располагающихся жгутиков, относятся к грамотрицательным микроорганизмам, их размеры составляют 0,4-6 мкм. Данные патогены при высевании на плотных средах формируют колонии по типу R- и S-форм. К ишерихиям относится несколько видов, при этом наибольшую значимость в заболеваемости человека имеет кишечная палочка, виды которой могут быть как условно-патогенными, так и патогенными.

В норме условно-патогенные *Escherichia* относятся к числу представителей облигатной микрофлоры влагалища женщин, а также располагаются и в толстой кишки, обладая множеством полезных свойств для организма человека: оказывают подавляющее действие на размножение гнилостных кишечных бактерий и другой патогенной флоры в частности грибов рода *Candida*, а также участвуют в продукции витаминов группы В, Е и К, и в некоторой степени принимают участие в расщеплении клетчатки.

Отличие патогенных *Esherichia* от условно-патогенных заключается в том, что они могут продуцировать патогенные факторы, обеспечивающие вирулентность микроорганизма. Патогенные ишерихии подразделяют на

экстраинтестинальные и диареогенные. Уропатогенные эшерихии вызывают воспалительные процессы мочевыводящей системы. Новорождённые дети инфицируются ими через родовые пути матери. Они опасны тем, что могут вызвать генерализованные воспалительные процессы в виде сепсиса и менингита.

Согласно многочисленным исследованиям, примерно 80% менингитов у новорождённых имеют *E. coli* этиологию, уропатогенные *E. coli* имеют микрокапсулу, которая придаёт *E. coli* анти-фагоцитарные свойства *E. coli*, благодаря этому она перестаёт опсонизироваться из-за потери способности активировать комплемент [25, 40, 75, 76, 116, 166].

Клебсиеллы являются грамотрицательными палочками размером от 0,3 до 0,8 мкм, характеризуются наличием капсулы и располагаются единично, парами или цепочками. Развитию заболевания у человека могут способствовать 3 разновидности клебсиелл - Клебсиелла пневмонии, *Klebsiella granulomatis* и Клебсиелла окситока, которые отличаются друг от друга культуральными и биохимическими свойствами, на основании этого производится разделение *K. pneumoniae* на подвиды [14, 25, 31, 40, 66].

Клебсиеллы относятся к группе колиформных бактерий, могут расщеплять лактозу, мочевины, малонат и утилизировать цитрат. Многие из клебсиелл могут синтезировать различные энтеротоксины, такие как: термостабильный и термолабильный энтеротоксины, а также могут синтезировать различные ферменты, такие как: ДНКаза, нейраминидаза, фосфатаза, которые определяют их патогенные свойства. Полисахаридная клебсиелла определяет патогенность, а также обеспечивает её структурную резистентность к воздействию процессов фагоцитозу и влиянию комплемента [14, 22, 23, 25, 40].

Клебсиелла пневмония входит в состав факультативной микрофлоры, находящейся на поверхности кожи и слизистых оболочках, а также обсеменяет верхние отделы респираторного тракта, обнаруживается в кишечном тракте и во влагалище у женщин, относится к числу возбудителей

неспецифических инфекционных патологий органов дыхания, пищевой токсикоинфекции, а также патологий мочевыводящих путей.

К числу возбудителей госпитальных инфекций относятся штаммы, обладающие резистентными свойствами к широкому спектру антибактериальных препаратов. Они поражают органы респираторной и мочевыделительной систем, приводят к развитию осложнений гнойного характера у женщин в послеродовом периоде, развитию инфекционных патологий у новорождённых детей, таких как пневмонии, токсико-септические заболевания, нарушения кишечных функций, и которые могут привести к летальному исходу. Наличие антител указывает на инфекционный процесс. Специфической профилактики нет, лечение проводят антибиотиками и клебсиеллезным бактериофагом [40, 44, 47,139].

1.4. Физиологические особенности и состояние иммунитета у детей в возрасте до одного года с бактериальной пневмонией

Согласно литературным данным, которые указывают разные данные относительно состояния иммунитета у детей в возрасте до 2-х лет, при этом многие авторы соглашаются с тем, что у детей данного возраста имеются признаки «физиологической недостаточности иммунитета». Установлено, что у детей указанного возраста имеется пассивный иммунитет против определённого числа инфекционных заболеваний, благодаря получению антител от матери. Было посчитано, что в среднем полупериод циркуляции этих антител, а именно иммуноглобулинов G составляет 21 сутки.

Специфическую защиту от инфекционных патологий у детей первых 12 месяцев жизни играют антитела матери, обеспечивающие пассивный вариант иммунной защиты от множества инфекционных поражений. В организме ребёнка полученные от матери иммуноглобулины G продолжают циркулировать в течение 3-х недель, снижаясь почти в 2 раза к 60-90 суткам

после рождения, при этом параллельно отмечается продукция иммуноглобулинов класса А и М [6,29, 34, 35, 36,43].

Иммуноглобулины класса А в организме плода начинают вырабатываться в небольших количествах с 13-14 недели, после чего их количество постепенно возрастает. Отсутствие данных иммуноглобулинов в плазме ребёнка, а также в биологических жидкостях свидетельствует о том, что у него имеются функциональные нарушения со стороны местного иммунитета. На начальных этапах внутриутробного развития В-лимфоциты у плода имеют незрелую форму, а их созревание наблюдается к периоду 8-10 недель. На начальной стадии созревания образуются клетки, содержащие в своей цитоплазме тяжёлые цепи иммуноглобулина М, затем формируются лимфоциты, на мембранах содержатся данные иммуноглобулины. В результате, образуются зрелые клоны иммуноглобулинов М, а затем после рождения у ребёнка формируются зрелые формы IgA и IgG [Miller M.E., 1986]. Продукция иммуноглобулинов М происходит в организме плода, при этом они не способны проникать через плацентарный барьер, а рост количества IgM у родившихся детей в течение первых нескольких месяцев свидетельствует о попадании в организм ребёнка различного рода антигенов. На протяжении первых 24 месяцев после рождения в организме ребёнка при первичной иммунной реакции не происходит дифференциация В-клеток, характеризующихся иммунологической памятью. Уровень содержания в крови у ребёнка иммуноглобулинов G и A к концу первых 12 месяцев составляет примерно 50-60% и 20-30%, соответственно относительно такого уровня в крови взрослого человека. К концу 24 месяцев уровни иммуноглобулинов G и M возрастают до 60%, а уровень иммуноглобулина A в крови увеличивается до 30-40%. Достижение у ребёнка уровня IgM значений взрослого человека наблюдается к 3-5 летнему возрасту, а уровня IgG – к 5-6 летнему возрасту. Содержание секреторных иммуноглобулинов в назальной жидкости ребёнка на протяжении первых 4 лет жизни в 4-5 раз

меньше по отношению к таковому содержанию у взрослого человека [15,16,28,50, 55, 58, 68].

Образование Т-лимфоцитов в организме плода наблюдается на 12-й неделе его развития, после чего могут наблюдаться незначительной выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа. В крови у новорождённых в течение первых 5 суток после рождения наблюдается постепенное увеличение количества содержания Т-лимфоцитов относительно таковых показателей у взрослого человека. У ребёнка в первые 12 месяцев жизни Т-лимфоциты имеют следующие различия, в ответ на действие митогенов отмечаются слабые реакции бластной трансформации лимфоцитов, из-за низкой продукции интралейкинов отмечается цитотоксическое воздействие Т-лимфоцитов и естественных киллеров. В течение первых суток и месяцев после рождения в крови у ребёнка отмечается превалирование CD1 и CD8 лимфоцитарных клеток, нулевых клеток-супрессоров. В возрасте двух лет отмечается увеличение числа Т-лимфоцитов хелперов, завершение процессов созревания и выработка элементов системы комплемента, продуцирующего иммуноглобулин класса М.

Выработка интерлейкинов и иммунного гамма-интерферона в организме новорождённого ребёнка является очень слабой, в результате чего противовирусная защита и функциональность естественных киллеров является слабой. Кроме того, отмечается недостаточное развитие макрофагов и фагоцитарных клеток [31, 35, 42, 85, 89, 92, 95].

Иммунная система у детей на пневмонию и другие заболевания может реагировать по-разному, в некоторых случаях отмечается сильный иммунный ответ, а в других слабый. У детей с осложнённой очаговой или сегментарной пневмонией может развиваться вторичная иммунологическая недостаточность. В случае развития острой пневмонии отмечается низкая активность находящихся в альвеолах лёгких макрофагов и фагоцитов [44,48, 49, 50, 80, 83]. Таким образом, преморбидные факторы и фоновые состояния

могут влиять на изменения иммунитета при пневмонии, на отягощённый акушерский анамнез, патология течения беременности, гинекологические заболевания матери могут влиять на снижение абсолютных показателей Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, увеличивать синтез Ig M, что связано с внутриутробным инфицированием.

1.5. Современные принципы комплексной терапии новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией

В терапии детей младенческого возраста с пневмонией большое значение имеет обеспечение необходимого ухода и питания, использования этиотропных, патогенетических и симптоматических лекарственных средств. Ключевую роль в терапии таких детей играет парентеральное введение antimicrobных средств. Существуют некоторые особенности при применении антибактериального лечения у новорождённых (J.Rello, 2001): назначение антибактериальных средств должно происходить безотлагательно, при этом необходимо учитывать ранее применявшиеся антибиотики. Терапию начинают с назначения антибиотиков наиболее широкого спектра действия, как правило, используются два вида антибиотиков, терапия выполняется в два этапа, при этом на втором этапе выполняется коррекция тактики лечения, после получения данных о возбудителе заболевания назначаются уже антибиотики целенаправленного действия. С целью проведения ранней антибиотикотерапии первоначально, согласно мнению многих специалистов, целесообразно назначение ампициллина (амоксициллина) в сочетании с аминогликозидом [31,32,60, 143, 145, 149].

В случае развития госпитальной инфекции выбор антибиотиков производится в пользу амикацина, который назначается в дозах по 10-15 мг на кг веса в течение суток, а также назначаются противостафилококковые средства (ванкомицин в дозах по 45 мг на кг веса в течение суток и др.). В

случае обнаружения грамотрицательных кишечных патогенов целесообразным является применение ампициллина в сочетании с аминогликозидами либо применение цефалоспоринов III поколения (к таковым относятся цефотаксим или цефтазидим в дозах по 100 мг на кг веса в течение суток), и назначение имипенемов (в дозах по 40-60 мг на кг веса больного). При обнаружении анаэробных патогенов рекомендуется назначение метронидазола (в дозах по 15 мг на кг веса в течение суток). В случае обнаружения *Pseudomonas aeruginosa* необходимо применять аминогликозиды в сочетании с цефтазидимом либо тикарциллином, а также имипенемы. В случае обнаружения хламидийных возбудителей необходимо применять макролидные средства либо триметоприм/сульфаметоксазол, а также по показаниям - противогрибковые лекарственные средства (флуконазол, амфотерицин В и т.д.) [27, 29, 32, 105, 109, 115].

После определения возбудителя заболевания дальнейшее антибактериальное лечение проводится с учётом антибиотикограммы. Во втором полугодии жизни у детей с пневмонией назначаются пероральные формы антибиотиков, при этом в качестве антибактериальных средств первого выбора рекомендуется использование амоксициллина в сочетании с макролидами, а в качестве альтернативы рекомендуется использование ингибиторозащищенных препаратов амоксициллин/клавуланат, применение цефуроксима, а также использование аксетила и цедекса. При аллергических заболеваниях у ребёнка назначают макролиды [34, 35, 52, 56, 72, 79].

При терапии пациентов с тяжёлой пневмонией рекомендуется применение ингибиторозащищённых пенициллинов, цефалоспоринов 2 и 3 поколений в комбинации с макролидными препаратами, а при обнаружении грамотрицательных бактерий рекомендуется применение аминогликозидов. В случае обнаружения грибковых возбудителей применяются противогрибковые лекарственные средства [37, 41, 47, 51, 61, 64].

Терапия таких детей должна проводиться в стационарных условиях. Залогом успеха при проведении антибиотикотерапии у детей с пневмонией

является улучшение общего состояния, температурная динамика, нивелирование дыхательной недостаточности, а также положительные результаты повторного рентгенологического исследования [52, 62, 63, 64, 66, 72, 74].

Замена лекарственных препаратов на альтернативный вариант проводится на основании результатов бактериологического исследования или проводится эмпирически. В случаях отсутствия наличия эффекта от проведённой антибактериальной терапии в первые 36-48 часов от назначенной терапии у больных с тяжёлой формой пневмонии и в течение 48-72 часов у больных с нетяжёлой формой заболевания, а также замену препарата проводят в случае появления реакций на лекарственные средства. Больным с тяжёлым течением заболевания необходимо внутривенное введение лекарственных средств. Общая продолжительность лечения зависит от сроков подавления жизнедеятельности патогена, в полной элиминации которого принимают участие механизмы иммунитета. В случае выбора наиболее оптимального антибиотика эффект наблюдается быстро, при этом курс лечения составляет 6-7 суток. Курс лекарственной терапии увеличивается у больных с тяжёлой и осложнённой формами заболевания и продлевается минимум на 2 суток после регистрации эффекта от назначенной терапии. Далее проводится смена парентерального введения лекарственных препаратов на пероральное назначение лекарственных средств, такой метод называется ступенчатая антибиотикотерапия [3, 4, 55, 56, 67, 75, 78]. Основной её задачей является уменьшение сроков парентерального введения лекарственных средств, что уменьшает длительность госпитализации, а также снижает расходы на терапию заболевания [3, 4, 10, 18, 22, 71, 80].

Заметные успехи в изучении особенностей этиопатогенеза пневмонии и увеличение спектра используемых антибиотиков способствовали значительному улучшению прогноза заболевания и его исхода. На сегодняшний день основной задачей является максимальное упрощение терапии больных пневмоний, обеспечить её неинвазивность, сделать более

безопасной и менее затратной. При оптимальном применении антибиотиков данные задачи поддаются решению, в результате чего уменьшается число неблагоприятных моментов как для самого пациента, так и для окружающих его людей – уменьшается количество инъекций и сокращается период нахождения больного в стационарном учреждении [73, 74, 77, 88, 94, 109].

Основным показанием к применению иммунокорректирующих препаратов у новорождённых детей является наличие иммунологических расстройств (значительное уменьшение показателей IgG), обнаруживаемых у детей с внутриутробной пневмонией. В таких случаях применяется иммуноглобулин человека в виде внутривенных инъекций – пентоглобин в дозировке по 5 мл на кг веса ребёнка в течение суток [5, 15, 26, 42, 82] .

Респираторное лечение является ключевым моментом в терапии новорождённых детей с пневмониями, в том числе с подключением к ИВЛ. Данный вид терапии направлен на: нормализацию газообмена и восстановление оптимальной альвеолярной вентиляции, снижение риска возникновения баротравмы и расстройств кардиогемодинамики, обеспечение комфортных условий для больного за счёт устранения десинхронизации. Предпочтительным является применение вентиляции с мониторингом по объёму, так как подобная тактика способствует обеспечению оптимального и постоянного дыхательного объёма, и применение минутной вентиляции на фоне создания низкого давления в респираторном тракте. Необходимо корректно определить необходимые параметры вентиляции и уровень содержания кислорода во вдыхаемой смеси. На сегодняшний день является бесспорным вопрос о раннем начале респираторной поддержки, что способствует уменьшению её продолжительности, и использованию менее опасных уровней давления и кислородной концентрации [3, 4, 28, 33, 116].

В последние годы появились новые способы респираторного лечения патологий у новорождённых, включая пневмонии. Так, в основе высокочастотной осцилляторной вентиляции лёгких лежит принцип открытых лёгких, это означает, что в акте дыхания принимает участие

наибольшее число альвеол. В результате данной процедуры отмечается восстановление вентиляционно-перфузионных отношений, обеспечение нормальных объёмов на фоне использования низкого давления в респираторном тракте [3, 4, 13, 16, 127, 139].

При патогенетической терапии применяется инфузионное лечение, задачами которой являются: определение объёма вводимой жидкости, с учетом физиологических потребностей и объёма потерянной из организма жидкости, применение в комплексе инфузионной терапии новых компонентов в зависимости от индивидуальных особенностей функциональной деятельности мочевыделительной системы у ребёнка в постнатальном периоде, динамическое проведение клинико-лабораторных исследований, показателей водно-электролитного равновесия с целью оценки эффективности проведения инфузионной терапии. В качестве базового раствора в комплексе инфузионного лечения применяется 10% раствор глюкозы. В ходе энтерального и парентерального питания у ребёнка целевой уровень калорийной потребности должен составлять 130–140 ккал на кг веса в течение суток.

Таким образом, корректное проведение комплексного лечения детей с соблюдением принципа индивидуальности способствует улучшению эффективности ликвидации воспалительного процесса в органах дыхательной системы, уменьшению сроков нахождения пациента на ИВЛ и предупреждению развития бронхолёгочной дисплазии у недоношенных детей.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика обследуемых больных

В соответствии с имеющимися задачами настоящего исследования нами проводилось комплексное обследование среди 108 детей первых 12 месяцев жизни с пневмонией, из них 53 (49,1%) были новорождённые дети и 55 (50,9%) - дети от одного месяца до 1 года. Клинические исследования проводились с 2012 по 2017 годы в отделении патологии новорождённых, патологии детей грудного возраста и отделении реанимации НМЦРТ «Шифобахш», которые являются основной базой кафедры детских болезней №2 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Диагноз пневмония был поставлен на фоне анамнеза заболевания, клинической картины и лабораторной диагностики: бактериологического посева мазка из задней стенки глотки, крови, бронхиального аспирата и подтверждён рентгенологическим методом исследования.

Все обследованные новорождённые были разделены на 2 группы. Критериями включения детей в первую группу были: ДН I степени (ЧД более 60 в минуту, одышка, цианоз, усиливающийся при беспокойстве, исчезающий при дыхании 40-50% кислородом) и ДН II степени (ЧД от 70 до 80 в минуту, умеренное втяжение грудной клетки, экспираторное хрюканье, ослабленное дыхание). Критерием включения детей во вторую группу была ДН III степени (выраженная одышка, ЧД более 80 в минуту, периодическое апноэ, экспираторное хрюканье слышно на расстоянии, дыхание при аускультации плохо проводится, генерализованный цианоз). (таблица 2.1).

В первую группу входили 26 (49,1%) новорождённых с тяжёлой пневмонией, среди них мальчиков было 16 (61,5%), девочек - 10 (38,5%). У 5 (19,2%) новорождённых детей данной группы была врождённая (внутриутробная) пневмония, которая развилась в первые трое суток

жизни, и у 21 (80,7%) новорождённых пневмония развилась в позднем неонатальном периоде на фоне или после перенесённой ОРВИ.

Таблица 2.1. - Клинико-лабораторная характеристика дыхательной недостаточности при острой пневмонии

Степень ДН	Клиническая характеристика	Показатели внешнего дыхания	Газовый состав крови, кислотно-основное состояние (КОС)
I степень	Отдышка варьирует без участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, в покое, как правило, отсутствует. Цианоз не постоянный, усиливается при беспокойстве, исчезает при дыхании 40-50% кислородом, АД нормальное, реже умеренно повышено Д/Д (отношение пульса к числу дыхания) =3,5-2,5:1, тахикардия.	МОД – увеличен, ЖЕЛ (жизненная ёмкость лёгкого); РД дыхания (резерв дыхания) снижен; ОД (объём дыхания) повышен, т.е. коэффициент использования кислорода (КИО ₂) снижен.	Газовый состав в крови не изменён, либо насыщение кислородом умеренно снижено до 90% (PO ₂ =8,67-10,0кПа), но при дыхании 40-50% кислородом возрастает до нормы. Напряжение углекислого газа в крови - обычно гипокапния (PC O ₂ ниже 4,67 кПа), либо PCO ₂ в пределах нормы (5,07-5,35кПа). Закономерных изменений КОС (кислотно-основное состояние) не отмечается.
II степень	Отдышка в покое, постоянная с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, втяжением уступчивых мест грудной клетки: может быть и с преобладанием вдоха или выдоха, т.е. свистящее дыхание, кряхтящий выдох П/Д=2-1,5:1; тахикардия. Цианоз лица периоральный, рук постоянный, не исчезает при дыхании 40-50% кислородом, но отсутствует в кислородной палатке; генерализованная бледность кожи, потливость, бледность ногтевых лож, АД повышено. Поведение: вялость, сомнелентность, адинамия, сменяющаяся кратковременными периодами возбуждения; снижение мышечного тонуса.	МОД увеличен, ЖЕЛ - снижена, более чем на 25-30%, ОД и ПД снижены, более 50% и менее от нормы, ДЭ значительно повышен, что указывает на выраженное снижение утилизации кислорода в лёгких.	Кислородное насыщение крови составляет 70-85% (PO ₂ =7,33-8,52 кПа). При преобладании диффузионно-распределительных расстройств, чаще отмечается нормокапния (PCO ₂ =4,67-5,85 кПа), вентиляционных - гиперкапния (PCO ₂ выше 6,0 кПа). Дыхательный или метаболический ацидоз pH-7,34-7,25, дефицит оснований (BE) увеличен, либо компенсирует гиперкапнию, уровень бикарбонатов плазмы (AB, SB) определяется характером ацидоза. Степень и вид нарушений КОС зависят от состояния гемодинамики.

Продолжение таблицы 2.1.

ДН - III степень	Отдышка выраженная (частота дыхания более 150% от нормы), аперiodическое дыхание, периодическое брадипноэ, десинхронизация дыхания, парадоксальное дыхание. Уменьшение или отсутствие дыхательных шумов, на входе П/Д варьирует. Цианоз генерализованный: имеется цианоз слизистых оболочек губ, не проходит при дыхании 100% кислородом; отмечается генерализованная бледность и мраморность кожи, липкий пот, А/Д снижено. Поведение: вялость, сомнелентность, сознание и реакции на боль подавлены; выраженное снижение тонуса скелетных мышц; кома; судороги.	МОД снижен, ЖЕЛ и ОД снижены более, чем на 50%, РД дыхания (резерв дыхания) снижен.	Насыщение крови кислородом ниже 70% (PO ₂ - ниже 5,33 кПа) декомпенсированный смешанный ацидоз: рН менее 7,2; величина рСО ₂ более 9,87 кПа, уровень бикарбонатов (АВ и SB) буферных оснований (ВВ) снижен.
------------------	---	---	---

Среди фоновых состояний у детей данной группы отмечались: недоношенность – у 6 (23,1%) новорождённых, у 6 (23,1%) новорождённых была задержка внутриутробного развития по гипертрофическому. Среди сопутствующих заболеваний у 8 (30,8%) новорождённых была перинатальная энцефалопатия, у 5 (19,2%) новорождённых был ВПС. Стафилодермии в виде везикулопустулёза были у 4 (15,4%) новорождённых. Энтероколит был у 11 (42,3%) новорождённых, омфалит – у 7 (26,9%) новорождённых.

Следует отметить, что 19 (73,1%) новорождённых детей данной группы до поступления в стационар лечились амбулаторно и поступили в стационар в первые 5-7 дней от начала заболевания, 5 (19,2%) были госпитализированы в первые три дня после рождения, 2 (7,7%) новорождённых поступили на 8-10 сутки от начала заболевания.

Вторую группу представили 27 (50,9%) новорождённых с очень тяжёлой пневмонией: из них мальчиков было 19 (70,4%), девочек - 8

(29,6%). У 10 (37%) новорождённых данной группы отмечалась врождённая (внутриутробная) пневмония, у 17 (62,9%) новорождённых пневмония развилась в позднем неонатальном периоде и была одним из очагов сепсиса. Следует отметить, что 11 (40,7%) новорождённых данной группы были недоношенными: из них 8 (29,6%) новорождённых детей родились с очень низкой массой тела в сроки от 32 до 28 недель и 3 (11,1%) родились в срок менее 28 недель с экстремальной низкой массой тела. У 6 (22,2%) новорождённых отмечался гипопластический вариант ЗВУР, у 4 (14,8%) новорождённых был диспластический вариант ЗВУР и стигмы дизэмбриогенеза, перинатальная энцефалопатия была у 20 (74,1%) новорождённых, ВПС – у 11 (40,7%).

Среди сопутствующих заболеваний у 9 (33,3%) новорождённых были стафилодермии, из них везикулопустулёз был у 5 (18,5%) новорождённых, у 2 (7,4%) новорождённых был эксфолиативный дерматит Риттера, пузырчатка новорождённых была у 2 (7,4%) детей. Энтероколит отмечался у 15 (55,5%) новорождённых, омфалит был у 14 (51,9%) новорождённых, менингит был у 9 (33,3%) новорождённых, у 4 (14,8%) новорождённых была ГБН по групповой несовместимости, у 1 (3,7%) новорождённого отмечалась НГА, пилоростеноз был у 1 (3,7%) новорождённого.

Следует отметить, что 10 (37%) новорождённых детей данной группы поступили в стационар в первые двое суток от момента заболевания, в 12 (44,4%) случаях новорождённые поступили в стационар спустя 3-5 суток после начала заболевания, в 5 (18,5%) случаях - на 6-8 день от начала заболевания.

Контрольную группу составили 20 здоровых новорождённых детей с отсутствием соматических заболеваний и бронхолёгочной патологии.

Комплексное клинико-лабораторное обследование было проведено 55 (52,9%) детям от 1 месяца до 1 года. Клиническое состояние детей первого года жизни оценивали при поступлении и на протяжении всего периода пребывания в стационаре. Пик заболевания пневмонией приходился на

осенне-зимний период - 32 (58,2%), в весенний период - 15 (27,3 %), в летний период - 8 (14,5%).

Дети первого года жизни также были разделены на 2 группы. Критериями включения детей в первую группу была ДН I степени (умеренная отдышка при лёгкой физической нагрузке, ЧД-50-60 в минуту, периоральный цианоз, тахикардия, соотношение пульса к дыханию 1:3, насыщение кислородом артериальной крови снижается до 90%, РН в пределах 7,35-7,30) и ДН II степени (умеренная отдышка в покое, учащение частоты дыхания на 25% от нормы 60-70, учащение пульса до 30%). Критерием включения детей во вторую группу была ДН III степени (выраженная отдышка, частота дыхания более 150% от нормы, аperiodическое дыхание, периодическое брадипноэ, цианоз не проходит при дыхании 100% кислородом; отмечается генерализованная бледность и мраморность кожи).

Первую группу составили 27 (49,1%) детей с тяжёлой пневмонией. Среди обследованных детей: мальчиков было 15 (55,5%), девочек – 12 (44,4%). У всех детей данной группы пневмония возникла на фоне или после перенесённой ОРВИ. У большинства детей имелись сопутствующие заболевания, такие как: перинатальная энцефалопатия - у 9 (33,3%) детей, хроническое расстройство питания - у 4 (14,8%), рахит - у 7 (25,9%), гипотрофия I степени была у 4 (14,8%) детей. Аномалии конституции отмечались у 4 (14,8%) детей, экссудативно-катаральный диатез отмечался у 2 (7,4%) детей. Врождённые пороки сердца ДМЖП были у 3 (11,1%) детей.

В период новорождённости пневмонию перенесли 5(18,5%) детей. Следует отметить, что 8 (29,6%) детей первой группы поступили в стационар в течение первых 3-5 суток от момента начала заболевания, а 19 (70,4%) детей поступили спустя 6-8 дней после начала заболевания.

Вторую группу составили 28 (50,9%) детей с очень тяжёлой пневмонией, среди них мальчиков было 17 (60,7%), девочек - 11 (39,3%). Следует отметить, что у 17 (60,7%) детей данной группы пневмония

развилась в период или после перенесённой ОРВИ, у 11 (39,3%) детей пневмония была одним из очагов сепсиса.

У большинства детей данной группы имелись соматические заболевания, такие как: перинатальная энцефалопатия - у 19 (67,8%) детей, рахит - у 16 (57,1%) детей, хроническое расстройство питания - у 12 (42,8%) новорождённых из них: гипотрофия 2 степени была - у 5 (17,8%) детей и гипотрофия 3 степени - у 7 (25%) детей. Аномалии конституции отмечались - у 14 (50%), экссудативно-катаральный диатез был у 8 (28,6%) детей. Врождённые пороки сердца также отмечались у 8 (28,6%) детей. Следует отметить, что сочетанные пороки сердца ДМЖП и ДМПП отмечались у 4 (14,3%) детей, у 2 (7,1%) детей отмечался стеноз лёгочной артерии, тетрада Фалло была у 2 (7,1%) детей, у 4 (14,3%) детей отмечался синдром Дауна.

В период новорождённости пневмонию перенесли 12 (42,8%) детей, а также у 12 (42,8%) детей пневмония в период новорождённости осложнилась септическим процессом. Большинство детей данной группы 15 (53,6%) поступали в стационар в первые 3-5 дней от начала заболевания, в 5 (17,8%) случаях детей поступили в стационар спустя 1-3 суток после начала заболевания, а в 7 (25%) случаях лечение детей проводилось в амбулаторных условиях, и они были госпитализированы спустя 6-8 суток после начала заболевания.

Контрольную группу составили 22 здоровых ребёнка в возрасте от 30 дней до 1 года с отсутствием соматических заболеваний и бронхолёгочной патологии.

2.2. Методы исследования

Всем госпитализированным детям были проведены клиническо-анамнестический и лабораторные исследования, такие как: общий развёрнутый анализ крови, биохимический анализ крови, включающий общий билирубин, общий белок, креатинин и мочевины крови, С реактивный

белок, Са, Р), а также микробиологические методы исследования, такие как: бактериологический посев слизистой задней стенки глотки, крови и БА, молекулярно-генетический анализ штаммов *S.aureus.* и *S. Pyogenes*, выделенных из слизистой задней стенки глотки, БА крови обследованных детей. Также был проведён иммунологический метод исследования, где определяли сывороточные иммуноглобулины (IgG, IgA, IgM), а также были проведены инструментальные методы исследования (рентгенологическое обследование органов грудной клетки) и бронхоскопия. У детей с сопутствующими заболеваниями, такими как: заболевания сердечно-сосудистой и ЦНС, были проведены электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование головного мозга и осмотр глазного дна.

2.2.1. Клинико-anamnestический метод исследования

При опросе матерей большое значение имело течение беременности (внутриутробное страдание плода, внутриутробный рост плода) и течение родов (гестационный возраст и вес ребёнка при рождении, начало, продолжительность и особенности родов, оценка по шкале Апгар и проводимые реанимационные мероприятия).

Особое значение имели: возраст, вес матери, факторы психосоциального риска, до беременности и во время беременности, хронические заболевания матери (анемия, эндемический зоб, артериальная гипертензия и артериальная гипотензия) и инфекционные заболевания (инфекции урогенитального тракта, заболевания, передающиеся половым путём, ОРИ во время беременности).

При сборе акушерского анамнеза особо учитывались: наличие спонтанных аборт, случаи антенатальной гибели плода.

Также учитывался социально-экономический уровень семьи, питание и экологически неблагоприятные условия жизни.

При сборе анамнеза жизни детей особое значение имело наличие патологии перинатального периода (асфиксия в родах, перинатальная

энцефалопатия). Большое внимание уделялось наличию других очагов инфекции (гнойничковые поражения кожи, менингит, энтероколит), а также фоновым состояниям (ВПС, задержке внутриутробного развития, недоношенности, гипотрофии, рахиту).

Осмотр детей проводился с помощью методов аускультации, пальпации и перкуссии. Диагноз пневмония был поставлен на основании клинических обследований и подтверждён рентгенологическими данными.

Вес ребёнка, его рост, длину окружности головы и грудной клетки измеряли в соответствии с таблицей центильного типа, разработанной Г.М. Дементьевой и Е.В. Короткой.

2.2.2. Микробиологические методы исследования

Бактериологические методы исследования проводились на кафедре микробиологии, иммунологии и вирусологии ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино, биоматериалом были мазок из слизистой задней стенки глотки, кровь и бронхиальный аспират, определяли культуру и чувствительность к антибиотикам, этиологической значимой считалась количественная оценка 10^{5-6} КОЕ/мл. Забор материала для бактериологического исследования осуществлялся до назначения антибактериальной терапии, время между взятием материала для анализа не превышало 4 часов.

Для определения выявленных стафилококков использовалась классификация, разработанная Baird-Parker (1974 г.) и А.К. Акатова с коллегами (1980 г.) [3]. С целью определения энтеробактерий использовали суммарную таблицу «Определитель бактерий», Bergey (1994г.), в которой описываются биохимические свойства грамотрицательных бактерий. По результатам, представленным в этой таблице, можно установить род, а в отношении протейных бактерий можно установить и их вид.

Идентификация энтеробактерий проводилась на основании определения биохимической активности, такой как ферментация глюкозы, лактозы, сахарозы, маннита, определялась утилизация цитрата, реакции с

метиловым красным, утилизации малонита натрия, расщепления мочевины, разжижения желатина, индолообразования, продукции сероводорода, реакции с фенилаланином, а также были использованы морфологические и серологические тесты.

С целью определения клебсиелл выполнялись бактериологические посевы с использованием среды Кристенса с мочевиной. Кроме того, исследовались и такие параметры, как: локализация клеток, присутствие капсулы, характерные особенности микроколоний [22, 45].

Для определения синегнойной палочки исследовали активность цитохромоксидазы и процессов аэробного гликолиза [96]. Для выделения пневмококка исследуемый материал засеивали на 5-10% дефибринированный кровяной агар и среду ВНИИП. Идентификацию проводили на основании морфологических признаков и биохимических свойств, таких как грамположительные ланцетовидные диплококки с капсулой. Штаммы пневмококка разлагали глюкозу, лактозу, мальтозу, сахарозу и в 55-,065% случаев - инулин до образования кислоты. Все штаммы были каталазоотрицательные.

Идентификация грибов рода кандиды производилась с использованием среды Сабуро. При этом исследовали: наличие видоизменения мицелия в ложную ткань, формирование гемм, проводились тесты с почкованием и биохимические исследования, выполнялись пробы с расщеплением лактозы, рафинозы, сахарозы, глюкозы, мальтозы и галактозы (таблица 2.2).

Определение спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Для определения чувствительности к антибактериальным препаратам использовался диско-диффузионный способ в соответствии с МУК 4.2.1890-04 с применением агара Мюллера-Хинтона (фирмы «БиоРад», производство Франция; фирмы «ХайМедиа», производство Индия) и других эффективных и дифференциально-диагностических питательных сред и бумажных дисков, которые нагружали антибиотиками (фирмы «ХайМедиа», Индия).

Таблица 2.2. - Используемые методы исследования у наблюдаемых детей с бактериальной пневмонией

Идентификация микроорганизмов	Метод определения, посев колоний на среду	Количество выделенных штаммов
Идентификация <i>S.aureus</i>	Baird-Parker, 1974	74
<i>S.epidermalis</i>	Baird-Parker, 1974	11
Идентификация <i>S.pyogenes</i> ,	кровяной агар и среда ВНИИП	59
<i>S.pneumonia</i>	кровяной агар и среда ВНИИП	4
Идентификация энтеробактерий <i>E.Coli</i>	Bergey, 1994	19
<i>Protey</i>	Bergey, 1994	1
<i>Klebsiela</i>	Bergey, 1994, посев колоний на среду Кристенса	21
Грибы <i>Candida</i>	среда Сабуро	9
<i>P.aeruginosa</i>		3
Всего методов исследования:	11 методов	

Исследование размеров участков (в мм) с подавленным ростом анализируемого микроорганизма вокруг диска с антибактериальным средством выполнялось в соответствии с международным стандартом CLSI.

2.2.3. Молекулярно-генетический метод исследования

Для этой цели был использован метод ПЦР Реал - Тайм. Сущность полимеразной цепной реакции заключается в естественном образовании на основе родительских двух дочерних молекул ДНК и комплементарном дополнении обеих цепей ДНК. При маркировке коротких двунитевых участков, наблюдаемых при репликации ДНК, можно множество количества раз произвести специфическую, именно для определённого вида, зону ДНК, для чего необходимо использовать праймеры, помещаемые в пробирку, которые играют роль затравки для образования определённой зоны ДНК. Эти

праймеры при попадании в используемый для проведения теста раствор начинают искать зоны, являющиеся комплементарными для них, и связываются с ними, формируя двунитчатую стартовую зону. При использовании фермента – Tag-полимеразы начинается процесс воспроизведения. Для того чтобы сформировались новые нити на последующем этапе процессов амплификации заново формирующиеся фрагменты ДНК представляют роль своеобразной матрицы. Вследствие чего возникает цепная реакция в ПЦР, конечным результатом которой является образование большого количества копий фрагмента ДНК, и их число нарастает в геометрической прогрессии. Через 25 циклов амплификации общее количество копий составляет 10^6 . По окончании 30-40 циклов общее количество ДНК достигает необходимого уровня для проведения исследования результатов реакции после электрофореза ДНК в агарозном геле. Амплификация ДНК в пробирке при ПЦР-тесте возникает при использовании фермента термостабильной ДНК-полимеразы из 4 дезоксинуклеозидтрифосфатов, которые, в свою очередь, представляют структурные фрагменты любой ДНК, и коротких олигонуклеотидных 20 праймеров, комплементарных 3-концевым последовательностям антипараллельных цепей ДНК гена, которые повторяют 3 стадии 30-35 раз. Несколько миллионов копий специфических зон ДНК микроорганизмов или кровяных клеток могут образовываться в течение 2-3 часов.

Тест на ПЦР производился с чистыми культурами стафилококков и стрептококков, выделенных из слизистой задней стенки глотки, крови и БА. Всего генотипированию были подвергнуты 74 штамма *S.aureus* и 59 штаммов *S.pyogenes*.

2.2.4. Иммунологическое исследование

Иммунологическое исследование было проведено всем 108 детям с тяжёлым и очень тяжёлым течением пневмонии, а также 44 детям без лёгочной патологии. Иммунологическое исследование проводилось на

кафедре микробиологии, иммунологии и вирусологии ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино.

Иммунологическое исследование гуморального иммунитета проводилось во время выраженных клинических проявлений и к моменту выздоровления. Биологическим материалом для проведения исследования была сыворотка крови. Для исследования IgA, IgM, IgG применялся способ радиальной иммунодиффузии (способ Манчини, 1965). Определения количества белков в крови выполнялось иммуно-диффузным способом. Для проведения использовались готовые наборы моноклональных антител, которые располагали в чашке с агаровым гелем. Для исследования уровня содержания иммуноглобулинов класса А и М в эту чашку помещали 10 мкл сыворотки, а для исследования уровня содержания иммуноглобулинов класса G помещали 4 мкл сыворотки с разведением в пропорции 1:100. Затем чашка плотно закрывалась и помещалась во влажную камеру, где она находилась в течение 24-48 часов. После этого производилось измерение диаметра образовавшихся колец с выведением их на калибровочную кривую, и фиксировали полученные результаты.

2.2.5. Инструментальные методы исследования

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки было проведено всем 53 новорождённым и 55 детям от 1 месяца до 1 года в прямой и боковой проекциях, исследование проводилось аппаратом AGFA DX-D 300 производства Бельгии.

Детей фиксировали при помощи специального удерживающего устройства. Детей располагали вертикально или лёжа, застегнув мягкими ремнями на кушетке. Другие, не использованные части тела закрывали свинцовым фартуком. Мать также надевала свинцовый фартук и придерживала ребёнка. Время обследования занимало 10-15 минут, излучение было всего 0,03 мЗв или 3% от годовой дозы, а сама процедура занимала до 0,02 секунды. Рентгенологическим методом определяли размер

лёгких, форму и структуру тканей и лёгочных полей, а также оценивалась воздушность и положение внутренних органов.

Особое значение имела локализация воспалительно-инфильтративного процесса, обнаружение инфильтративных теней в виде очагов различной величины, а также состояние сегментов и долей с локализацией в определённых сегментах чаще в лёгких (6,2,10,5-м).

Нейросонография проводилась 35 (66%) новорождённым детям и 28 (50,9%) детям первого года жизни. Показаниями к ультразвуковому дуплексному сканированию головного мозга были такие состояния, как: недоношенность, органическое и инфекционное поражения головного мозга, родовая травма, судорожный синдром, задержка психомоторного развития, гидроцефальный синдром, стигмы дисэмбриогенеза, признаки асфиксии и гипоксии при родах, другая патология, возникшая в антенатальном, интранатальном и перинатальном периодах развития.

Дуплексное сканирование головного мозга проводилось аппаратом «Toshiba Hario» (Япония) через большой родничок секторальным датчиком. Сканирование проводилось в различных плоскостях сечения - фронтальных (коронарных), сагиттальной и парасагиттальных плоскостях, также дополнительно было проведено сканирование через сфеноидальный (передне-боковой) родничок для получением аксиальных, вертикальных и косых сечений. Датчики располагали в проекции переднебокового родничка по плоскости основания черепа на уровне ножек мозга. В проекции III желудочка и зрительных бугров датчики смещали вверх по коронарному шву. Ещё более краниально датчик смещали на уровне тел боковых желудочков.

В коронарных и парасагиттальных плоскостях сканирования проводили вентрикулометрию в сечении на уровне отверстий Монро и III желудочка.

При дуплексном исследовании сосудов головы цветным доплером определялся характер кровотока и строения сосудов, толщина сосудистой

стенки, их размер (диаметр), хода - наличия извитостей, сужений, деформаций.

Офтальмологическое исследование проводили посредством прямого ручного офтальмоскопа производства Германии, фирмы Naime. Детальный осмотр глазного дна проводился в состоянии мидриаза. Для расширения зрачка использовали мидриатики короткого действия 0,5-1% раствор Тропикамида, 2,5% раствор Фенилэфрина. Мидриаз шириной 6-8 мм обычно наступал через 25-30 минут после двух, трёхкратных инстилляций. Наличие гиперемии зрительного нерва, расширение и извитость вен глазного дна свидетельствовали о внутричерепной гипертензии.

Диагностическое бронхоскопическое исследование проводилось 24 (43,6%) детям первого года жизни, которые находились в отделении детской реанимации НМЦРТ «Шифобахш». Для выполнения гибкой бронхоскопии (ГБ) применялся бронхоскоп «Olympus» BF TYPE №20 и «Fujinon» Fibero score FB-120 S. Данное оборудование нового поколения позволяет получить снимки очень высокого качества, улучшает диагностические возможности терапии, обладает эргономичностью, является легко вводимым и надёжным. Благодаря малым размерам дистального отдела (2,2 мм) бронхоскопа и небольшому диаметру (1,2 мм) инструментального канала он может быть использован в диагностике у детей раннего возраста, при этом данный прибор значительно облегчает визуализацию верхнедолевых и периферических бронхов небольших размеров.

Для выполнения бронхоскопического исследования в плановом порядке от пациента необходимо получить информированное согласие на его проведение. Также проводились и клинико-биохимические исследования крови; изучалось состояние коагулирующей системы крови, определяли группу крови больного и его резус-фактор, изучался газовый состав крови, а также выполнялись рентгенографические исследования органов грудной клетки.

Перед проведением бронхоскопии выполнялись: исследования крови, определяли группу крови у пациента и его резус-фактор, показатели свёртывающей системы крови, проводились анализы на ВИЧ-инфекцию, гепатиты, сифилис. Кроме того, выполнялись общие анализы мочи, ЭКГ и рентген органов грудной клетки. Все эндоскопические исследования проводились в утреннее время и натощак с целью исключения заброса пищевых масс либо жидкости в респираторные пути во время появления рвотного рефлекса, либо при кашле. Фибробронхоскопия применялась под общей анестезией, при этом фиброскоп проводился одним из следующих способов: через нос, через находящуюся на лице наркозную маску с применением загубника, через ларингеальную маску, через эндотрахеальную или трахеостомическую трубку, или же с использованием жёсткого бронхоскопа. Для поддержки наркоза в/в применялись бензодиазепины и опиоиды. После достижения медикаментозного сна непосредственно под визуальным мониторингом через катетер выполнялось орошение голосовых связок и области бифуркации трахеи 2% раствором лидокаина. После введения бронхоскопа через эндотрахеальную трубку либо же через ларингеальную маску заметно уменьшается их просвет. В результате этого уменьшается оксигенация артериальной крови. Для взятия биоматериала (аспирата из бронхиального дерева) использовались стерильные одноразовые мукосейфы, для дальнейшего проведения бактериологического исследования. С помощью данного метода исследования возможно определить наличие диссеминированного поражения лёгких и изучить выраженность воспалительного поражения бронхоальвеолярных отделов.

Оценка функционального состояния кардиоваскулярной системы выполнялась только детям с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 13 новорождённым детям и 12 детям первого года жизни. Исследование проводили в ГУ РКЦК в отделении функциональной диагностики под руководством к.м.н. Шоджонова М.М.

Электрокардиографию проводили на аппарате BIOCAREECT-1200. Данное исследование выполнялось в положении пациента на спине, в покое в 12 стандартных отведениях со скоростью записи 50 мм/сек. Результаты исследования сравнивали с нормальными значениями с учетом возрастных групп (Мурашко В.В., Струпинский А.В., 1991).

Эхокардиография. Для проведения ЭхоКГ применялось оборудование Virad 3 (General Electric, США) с секторным датчиком 2,5-5,0 МГц в двумерном М-режимах, импульсно-волновом и цветном вариантах доплерометрии. При проведении данного метода исследования изучались следующие показатели.

1. Определялись данные конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка (КСР, КДР).
2. Вычислялись толщина перегородки между обоими желудочками, толщина задней стенки ЛЖ в момент диастолы (МЖП, ЗСЛЖ);
3. Определялась толщина передней стенки П (ТПЖ).
4. Исследовали объёмы левого предсердия и правого предсердия (ЛП ПП);
5. Определялись размеры просвета корня аорты и лёгочного ствола (Ао, ЛА).
6. Определялся ударный объём за счёт вычитания показателя конечного систолического объёма левого желудочка от показателя конечного диастолического объёма ЛЖ (в мл).
7. Данную формулу: $МО = УО \times ЧСС$ (в л/мин) использовали для определения минутного объёма (МО).
8. Общее состояние сократительной способности сердечной мышцы оценивали по показателям фракции выброса (ФВ), которые определяли по формуле Teichgolz в М-режиме $ФВ = (КДО - КСО) / КДО$.
9. При частоте синусового ритма оценивали состояние диастолической функции (ДФ) желудочков, с помощью которой определяли два

пика колебаний створок клапанов. На уровень концов створок митрального и трикуспидального клапанов в апикальной четырёхкамерной позиции последовательно устанавливался контрольный объём (PW), и определяли такие показатели как: максимальная скорость раннего диастолического наполнения (пик E), скорость предсердного наполнения – пик (A), соотношение величин E/A, время замедленного раннего диастолического наполнения (DT), время изовальюметрического расслабления (IWRT). При получении результатов устанавливали варианты нарушений диастолической функции (ДД), главным критерием которых являлся показатель соотношения E/A ниже 1, уровень IWRT выше 110 мс. По нарастанию показателей пика E, снижению величины пика A, возрастанию показателя соотношения E/A выше 1,6, снижению показателя IWRT ниже 60 мс, увеличению пика E и уменьшению A, повышению показателя E/A выше 2, снижению показателя DT ниже 150 мс определяли переходный «псевдонормальный» вариант диастолической дисфункции.

Статистический анализ. Полученные данные сформировали базу данных исследования и в последующем были экспортированы в статистическую программу для анализа. Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием статистической программы «SPSS, 21». Соответствие нормальному распределению выборок оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Был проведён частотный анализ с указанием частоты встречаемости риск факторов (P). Для анализа некоторых клинических и иммунологических показателей использовано вычисление среднего значения (M) и его стандартной ошибки (m). Для проведения сравнения между двумя независимыми количественными группами применялся U-критерий Манна-

Уитни, для сравнения 3-х и более групп использовался Н-критерий Краскела-Уоллиса. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка корреляционной связи выполнялась по тау Кендалла, при этом, если модульное значение коэффициента корреляции было менее 0,25, то такая связь считалась слабой, если это значение находилось в диапазоне 0,25-0,75, то такая связь считалась умеренной, если же данное значение было более 0,75, то говорили о наличии сильно корреляционной связи.

Глава 3. Результаты комплексного клинико-лабораторного обследования новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой бактериальной пневмонией

3.1. Факторы риска развития бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни

В объём исследований было включено 53 новорождённых ребенка с бактериальной пневмонией, которые были госпитализированы в отделение патологии новорождённых НМЦРТ «Шифобахш». Обследованные дети равномерно распределялись по возрасту и срокам обследования.

Первую группу представили 26 (49,1%) новорождённых детей с тяжёлой пневмонией, у которых отмечалась ДН 1 и 2 степени.

Вторую группу представили 27 (50,9%) новорождённых детей с очень тяжёлой пневмонией, у которых была ДН 3 степени.

У 5 (19,2%) новорождённых детей первой группы отмечалась врождённая (внутриутробная) пневмония, которая развилась в первые трое суток жизни, а у 21 (80,7%) новорождённого пневмония развилась на фоне или после перенесённой ОРВИ в постнатальном периоде.

При опросе матерей было выявлено, что внутриутробное развитие детей с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией в большинстве случаев протекало на фоне хронической гипоксии, из-за различных экстрагенитальных заболеваний, заболеваний мочевыделительной системы, гинекологических заболеваний, а также патологического течения беременности и родов.

При сравнительном анализе медико-социальных факторов у детей обеих групп были выявлены статистически значимые различия. У большинства матерей детей первой группы, чаще регистрировался возраст от 18 до 35 лет 17 (65,4%).

Возраст моложе 18 лет отмечался в 4 (15,4%) и 5 (18,5%) случаях соответственно. У детей второй группы возраст матерей был старше 35 лет в 16 (59,3%) случаях ($p < 0,01$).

Низкий социально-экономический уровень и неудовлетворительные жилищно-бытовые условия отмечались у 9 (34,6%) детей первой группы и у подавляющего большинства семей новорождённых детей второй группы - в 22 (81,5%) случаях ($p < 0,01$).

Статистически значимая разница при сравнении двух групп ($p < 0,05$) была отмечена в группе хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы, таких как: пиелонефрит - в 10 (38,5%) и 19 (70,4%) случаях соответственно, цистит - в 8 (30,8%) и в 17 (63%) случаях, неоднократно рецидивированные кольпиты в течение всей беременности - в 6 (23,1%) и в 17 (63%) случаях, носительство хламидийной инфекции - у 4 (15,3%) и 9 (33,3%) соответственно, ЦМВ инфекция отмечалась у 6 (23,1%) и 11 (40,7%) матерей соответственно ($p < 0,01$). Отсюда следует вывод, что увеличивает риск внутриутробного инфицирования и развития бактериальной пневмонии наличие у матери таких заболеваний, как кольпит и ИППП во время беременности.

Обострения хронического тонзиллита в анамнезе было у 7 (26,9%) и 20 (74,1%) матерей соответственно ($p < 0,01$), однако, статистическая значимость не была выявлена в отношении таких заболеваний как: обострение хронического гастрита - у 6 (23,1%) матерей первой и у 13 (48,1%) матерей второй группы, обострение хронического бронхита - у 11 (42,3%) и 8 (29,6%) матерей соответственно.

Железодефицитная анемия была диагностирована у 11 (42,3%) и 22 (81,5%) матерей соответственно, наличие эндемического зоба - у 8 (30,8%) и 18 (66,7%) матерей, и перенесённые ОРИ в разные сроки беременности - у 12 (46,2%) и 25 (92,6%) матерей соответственно ($p < 0,01$).

Статистически достоверная разница при сравнении двух групп была отмечена при таких факторах как: наличие самопроизвольных выкидышей у

8 (30,8%) и 18 (66,7%) матерей соответственно ($p < 0,01$), угроза прерывания настоящей беременности была у 11 (42,3%) и 19 (70,4%) матерей ($p < 0,05$). Однако по такому фактору, как медицинские аборт в анамнезе, которые отмечались у 7 (26,9%) матерей первой группы и 13 (48,1%) матерей второй группы, статистически значимой разницы между двумя группами не было выявлено.

Токсикоз первой половины беременности отмечался у 13 (50%) и у 25 (92,6%) матерей соответственно ($p < 0,01$), токсикоз второй половины беременности отмечался в 7 (26,9%) и 15 (55,6 %) случаях ($p < 0,05$), угроза прерывания беременности была у 11 (42,3%) матерей первой и у 19 (70,4%) матерей второй группы ($p < 0,05$), умеренная преэклампсия - была у 2 (7,7%) и у 11 (40,7%) матерей соответственно, тяжёлая преэклампсия - была у 1 (3,8%) матери первой и у 8 (29,6%) матерей второй группы.

Раннее излитие околоплодных вод чаще отмечалось у матерей второй группы - в 17 (62,9%) случаях, многоводие было у 6 (23,1%) и у 19 (70,4%) матерей соответственно, маловодие было у 2 (7,7%) и у 8 (29,6%) матерей, грязные воды были у 7 (26,9%) и 17 (62,9%) матерей соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, по вышеуказанным факторам также повышен риск развития бактериальной пневмонии.

При сравнительном анализе перинатального периода у детей обеих групп показало, что внутриутробную гипоксию больше перенесли дети второй группы - в 19 (70,4%) случаях, асфиксия во время рождения была диагностирована у 4 (15,4%) и 11 (40,7%) детей соответственно ($p < 0,05$).

У новорождённых, внутриутробно страдающих от хронической гипоксии, повышен риск формирования пневмонии. По таким факторам, как недоношенность и ЗВУР, статистически достоверная разница между двумя группами не отмечалась.

Факторы риска развития пневмонии у новорождённых приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Факторы риска развития пневмонии у новорождённых

Фактор	Тяжёлая пневмония n=26		Очень тяжёлая пневмония n=27		p	Кэф. корреляции
	абс	%	абс	%		
Медико-биологические факторы Возраст матерей моложе 18 лет	4	15,4	5	18,5	<0,05	
От 18 до 35 лет	17	65,4	6	22,2	<0,05	0,544*
Старше 35 лет	5	19,2	16	59,3	<0,05	
Социальные факторы Низкий уровень дохода и плохие бытовые условия	9	34,6	22	81,5	<0,01	0,556*
Соматические заболевания матери: ЖДА	11	42,3	22	81,5	<0,05	0,726*
Эндемический зоб	8	30,8	18	66,7	<0,05	0,4*
Хронический тонзиллит	7	26,9	20	74,1	<0,01	0,623*
Хронический гастрит	6	23,1	13	48,1	<0,01	0,3
Хронический бронхит	11	42,3	8	29,6	<0,01	0,3
ОРВИ на разных сроках беременности	12	46,2	25	92,6	<0,05	0,734*
Заболевания мочеполовой системы – Пиелонефрит	10	38,5	19	70,4	<0,05	0,622*
Цистит	8	30,8	17	63	<0,05	0,65*
Кольпит	6	23,1	17	63	<0,05	0,56*
TORCH инфекция у матери: ЦМВИ	6	23,1	11	40,7	<0,01	0,723*
Носительство хламидийной инфекции	4	15,3	9	33,3	<0,05	0,522*
Отягощённый акушерско-гинекологический анамнез Самопр. выкидыши в анамнезе	8	30,8	18	66,7	<0,01	0,4*
Медицинские аборт в анамнезе	7	26,9	13	48,1	<0,01	0,3*
Отягощённое течение настоящей беременности Угроза прерывания беременности	11	42,3	19	70,4	<0,01	0,6*
Токсикоз первой половины беременности	13	50	25	92,6	<0,01	0,6*
Токсикоз второй половины беременности	7	26,9	15	55,6	<0,05	0,5*
Умеренная преэклампсия	2	7,7	11	40,7	<0,05	0,4*
Тяжёлая преэклампсия	1	3,8	8	29,6	<0,05	0,4*
Раннее излитие околоплодных вод	7	26,9	17	62,9	<0,05	0,728**
Маловодие	2	7,7	8	29,6	<0,05	0,4*
Многоводие	6	23,1	19	59,3	<0,05	0,732**
Грязные воды	7	26,9	17	63	<0,05	0,722**

Примечание: *p – статистическая значимость различия показателей при сравнении новорождённых с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией (по U-критерию Манна-Уитни)

Перинатальная энцефалопатия отмечалась у 8 (30,8%) и 20 (74,1%) соответственно ($p < 0,05$). ВПС были у 5 (19,2%) детей первой и 11 (40,7%) детей второй группы. Стафилодермии отмечались у 4 (15,4%) детей первой и 9 (33,3%) детей второй группы, у 11 (42,3%) и у 15 (55,5%) был диагностирован энтероколит, омфалит - у 7 (26,9%) и у 14 (51,8%) детей соответственно, однако статистическая разница между двумя группами была не достоверна. В контакте с больными ОРВИ были 18 (69,2%) детей первой и 18 (66,7%) детей второй группы. Статистически достоверная разница между двумя группами по данному фактору не была выявлена. На искусственном вскармливании с рождения были - 5 (19,2%) детей первой и 17 (63%) детей второй группы ($p < 0,05$).

Также был проведён корреляционный анализ между факторами риска, развитием и тяжестью заболевания у новорождённых. Так, статистически достоверная сильная связь отмечалась между соматическими заболеваниями матерей, такими как: железодифицитная анемия ($r=0,726$), ОРИ в разные сроки беременности ($r=0,734$) и наличием TORCH-инфекции у матери во время беременности, ЦМВ-инфекции ($r=0,723$). Умеренная связь была выявлена между тяжестью и возрастом матерей моложе 18 и старше 35 лет, низким социально-экономическим уровнем семей новорождённых детей ($r=0,5$), между соматическими заболеваниями матерей, такими как: обострение хронического тонзиллита во время беременности ($r=0,623$), заболеваниями мочеполовой системы, такими как: пиелонефрит ($r=0,622$), цистит ($r=0,65$), кольпит ($r=0,56$), между отягощённым течением данной беременности, угрозой прерывания беременности ($r=0,6$), токсикозом в первую половину беременности ($r=0,6$), токсикозом во вторую половину беременности ($r=0,56$), ранним излитием околоплодных вод и грязными водами ($r=0,6$), между патологией перинатального периода, такой как: внутриутробная гипоксия ($r=0,623$), асфиксия во время родов ($r=0,521$), ЗВУР ($r=0,6$), недоношенность ($r=0,6$), среди сопутствующих заболеваний новорождённых детей, таких как: ВПС ($r=0,522$), менингит ($r=0,522$), а

также между тяжестью заболевания и искусственным вскармливанием с рождения ($r=0,632$). Сопутствующие заболевания представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Сопутствующие заболевания у новорождённых с тяжёлой и очень тяжёлой бактериальной пневмонией

Фактор		Тяжёлая пневмония N=26		Очень тяжёл. пневмония N=27		p	Коэф. коррел яции (r)
		Абс. кол-во	%	Абс. кол-во	%		
Патология перинатального периода	Внутриутробная гипоксия	8	30,8%	19	70,4%	<0,01	0,623*
	Асфиксия во время родов	4	15,4%	11	40,7%	<0,01	0,521*
Сопутствующие заболевания	ЗВУР	6	23,1%	10	35,7%	<0,05	0,6*
	Недоношенность	6	23,1 %	11	40,7%	<0,01	0,6
	ВПС	5	19,2%	11	40,7%	<0,01	0,522**
	ГБН	2	7,7%	4	14,8%	<0,05	0,112
	НГА	-	-	1	3,7	<0,05	0,36*
	Перинатальная энцефалопатия	8	30,8%	20	74,1%	<0,01	0,4**
	Пилоростеноз	-	-	1	3,7%	<0,05	0,136
	Контакт с больными ОРВИ	14	69,2%	18	66,7%	<0,01	0,724**
	Стафилодермии	4	15,4%	9	33,3%	<0,05	0,444*
	Менингит	-	-	9	33,3%	<0,05	0,522*
	Энтероколит	11	42,3%	15	55,5%	<0,05	0,5*
Омфалит	7	26,9%	14	51,9%	<0,05	0,4*	
Искусственное вскармливание с рождения	-	5	19,2%	17	63%	<0,05	0,632*

Примечание: *p - статистическая значимость различия показателей при сравнении новорождённых с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией (по U-критерию Манна-Уитни)

Слабая корреляционная связь была отмечена между тяжестью заболевания и наличием хронического бронхита у матерей ($r=0,3$), эндемическим зобом ($r=0,4$), наличием самопроизвольных выкидышей ($r=0,4$), умеренной и тяжёлой преэклампсией ($r=0,4$), маловодием ($r=0,4$), между сопутствующими заболеваниями у новорождённых, таких как:

омфалит, стафилодермии, перинатальная энцефалопатия ($r=0,4$), что свидетельствует о незначительном влиянии этого фактора на развитие и тяжесть заболевания.

Таким образом, проведённое исследование показало, что у исследуемых новорождённых детей имелось большое количество факторов, неблагоприятно действующих на организм, как в антенатальном, интранатальном, так и в постнатальном периодах.

Выявленные преморбидные факторы могли быть патогенетически связаны с пневмонией, предрасполагали к данной патологии или обуславливали её развитие, снижая иммунный ответ, способствуя утяжелению воспалительного процесса и развитию осложнений.

Корреляционный анализ факторов риска показал, что тяжесть заболевания напрямую была связана с такими факторами риска, как: ОРВИ на разных сроках беременности, наличием ЦМВ-инфекции во время беременности и железодефицитной анемии.

Комплексное клинико-лабораторное обследование было проведено 55 (50,9%) детям с бактериальной пневмонией в возрасте от 1 до 12 месяцев, госпитализированным в отделение грудного возраста и отделение реанимации НМЦРТ «Шифобахш» с 2012 по 2017 годы.

Все поступившие в отделения дети были разделены на две группы. Первую группу представили 27 (49,1%) детей с тяжёлой пневмонией, у которых отмечалась I-II степени ДН. Вторую группу представили 28 (50,9%) детей с очень тяжёлой пневмонией, у которых отмечалась III степень ДН.

Контрольную группу составили 22 здоровых ребёнка в возрасте от 1 месяца до 1 года, у которых отсутствовали соматические заболевания и бронхолёгочная патология.

У большинства матерей детей первой группы чаще регистрировался возраст от 18 до 35 лет - 18 (66,7%). Низкий социально-экономический уровень и неудовлетворительные жилищно-бытовые условия отмечались у

8 (29,6%) детей первой группы и у подавляющего большинства семей детей второй группы - в 24 (85,7%) случаях ($p < 0,01$).

Статистически значимая разница при сравнении двух групп ($p < 0,05$) была отмечена в группе среди хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы: пиелонефрит - у 8 (29,6%) и 19 (67,8%) матерей соответственно, цистит - у 10 (37%) и 17 (60,7%) матерей ($p < 0,05$), неоднократное рецидивирование кольпита в течение всей беременности отмечалось у 8 (29,6%) и 17 (60,7%) матерей ($p < 0,05$), носительство хламидийной инфекции было у 2 (7,4%) и 8 (28,5%) матерей соответственно ($p < 0,05$), ЦМВ-инфекции были у 8 (29,6%) матерей детей первой и 13 (46,4%) матерей детей второй группы ($p < 0,01$).

Обострения хронического тонзиллита в анамнезе было у 9 (33,3%) и 21 (75%) матерей соответственно ($p < 0,01$), обострение хронического гастрита - у 4 (14,8%) матерей первой и у 11 (39,3%) матерей второй группы, обострение хронического бронхита - у 8 (29,6%) и 12 (42,8%) матерей, однако статистическая значимость не была выявлена.

Железодефицитная анемия была диагностирована у 13 (48,1%) и 21 (75%) матери соответственно, наличие эндемического зоба - у 7 (25,9%) и 16 (57,1%) матерей, перенесённые ОРВИ в разные сроки беременности - у 16 (57,1%) и 27 (96,4%) матерей соответственно ($p < 0,01$).

Статистически достоверная разница при сравнении двух групп была отмечена при таких факторах, как: наличие самопроизвольных выкидышей - у 6 (22,2%) и 15 (53,6%) матерей соответственно ($p < 0,01$), угроза прерывания настоящей беременности была у 8 (29,6%) и 16 (57,1%) матерей ($p < 0,05$), медицинские аборт в анамнезе отмечались у 4 (14,8%) матерей первой и 13 (46,4%) матерей второй группы, однако, статистически значимая разница между двумя группами не была выявлена.

Токсикоз первой половины беременности отмечался у 17 (62,9%) и 26 (92,8%) матерей соответственно ($p < 0,01$), токсикоз второй половины беременности отмечался в 5 (18,5%) и 12 (42,8%) случаях ($p < 0,05$), угроза

прерывания беременности была у 8 (29,6%) матерей первой и у 16 (57,1%) матерей второй группы ($p < 0,05$), умеренная преэклампсия была у 3 (11,1%) и 7 (25%) матерей соответственно, тяжёлая преэклампсия была у 1 (3,7%) матери первой и у 8 (28,5%) матерей второй группы. При сравнительном анализе социальных факторов у детей обеих групп были выявлены статистически значимые различия.

Достоверная разница отмечалась при сравнении медико-организационных факторов у детей обеих групп, таких как: позднее обращение за медицинской помощью - в 13 (48,1%) и 28 (100%) случаях соответственно ($p < 0,05$), неэффективная терапия на первых этапах развития заболевания была в 9 (33,3%) и 26 (92,8%) случаях соответственно ($p < 0,01$), отсутствие необходимого комплекса обследования ребёнка, особенно рентгенологического обследования, было выявлено у 11 (40,7%) и 26 (92,8%) детей соответственно ($p < 0,05$).

При сравнении сопутствующих заболеваний перинатальная энцефалопатия была у 9 (33,3%) и 19 (67,8%) детей соответственно ($p < 0,01$), рахит был у 7 (25,9%) детей первой и у 16 (57,1%) детей второй группы ($p < 0,01$), хроническое расстройство питания было у 4 (14,8%) и 12 (42,8%) детей соответственно. Достоверная разница отмечалась ($p < 0,01$), следует отметить, что гипотрофия 1 степени была только у детей первой группы в 4 (14,8%) случаях, а у 5 (18,5%) детей второй группы встречалась гипотрофия 2 степени и гипотрофия 3 степени - у 7 (25%) детей.

Следует отметить, что в период новорождённости перенесли пневмонию 5 (18,5%) детей первой группы и 12 (42,8%) детей второй группы ($p < 0,05$), а у 12 (42,8%) детей второй группы - пневмония в период новорождённости осложнилась септическим процессом.

На искусственном вскармливании с рождения находились 6 (22,2%) детей первой и 15 (53,5%) детей второй группы ($p < 0,01$). Факторы риска развития пневмонии у детей первого года жизни с тяжёлым и очень тяжёлым течением пневмонии приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. - Факторы риска развития пневмонии у детей первого года жизни

Фактор	Тяжёлая пневмония N=27		Очень тяжёлая пневмония N=28		p	Коэф.корреляции r
	Абс. Число	%	Абс. Число	%		
Медико-биологические факторы - возраст матерей						
Моложе 18 лет	3	11,1	5	17,8%	<0,05	0,5 *
От 18 до 35 лет	18	66,7%	8	28,6%	<0,05	0,544*
Старше 35 лет	6	22,2 %	15	53,6%	<0,05	0,5*
Социальные факторы Низкий уровень дохода и плохие бытовые условия	8	29,6%	24	85,7%	<0,01	0,732*
Соматические заболевания матери - железодефицитная анемия	13	48,1%	21	75%	<0,05	0,726**
Эндемический зоб	7	25,9%	16	57,1%	<0,05	0,4*
Хронический тонзиллит	9	33,3%	21	75%	<0,01	0,623*
Хронический гастрит	4	14,8%	11	39,3%	<0,01	0,3
Хронический бронхит	8	29,6%	12	42,8%	<0,01	0,3
ОРВИ на разных сроках беременности	16	57,1%	27	96,4%	<0,05	0,734**
Заболевания мочеполовой системы - пиелонефрит	8	29,6%	19	67,8%	<0,05	0,622*
Цистит	10	37%	19	67,8%	<0,05	0,65*
Кольпит	8	29,6%	17	60,7 %	<0,05	0,56*
TORCH инфекция у матери: ЦМВИ	8	29,6%	13	46,4%	<0,01	0,723**
Носительство хламидийной инфекции	2	7,4%	8	28,5%	<0,05	0,522*
Отягощённый акушерско-гинекологический анамнез Наличие самопроизвольных выкидышей	6	22,2%	15	53,6 %	<0,01	0,4*
Медицинские аборт	4	14,8,%	13	46,4%	<0,01	0,3*
Отягощённое течение настоящей беременности Угроза прерывания беременности	8	29,6%	16	57,1%	<0,01	0,6*
Токсикоз первой половины беременности	17	62,9%	26	92,8%	<0,01	0,6*

Продолжение таблицы 3.3

Токсикоз второй половины беременности	5	18,5%	12	42,8%	<0,05	0,5*
Умеренная преэклампсия	3	11,1%	7	25%	<0,05	0,4*
Тяжёлая преэклампсия	1	3,7%	8	28,5%	<0,05	0,4*
Раннее излит. околопл. вод	8	29,6%	17	60,7%	<0,05	0,728**
Маловодие	3	11,1%	10	35,7%	<0,05	0,4*
Многоводие	8	29,6%	20	71,4%	<0,05	0,732**
Грязные воды	5	18,5%	1	3,5 %	<0,05	0,722**
Медико-организационные Позднее обращение за медицинской помощью	13	48,1%	28	100	<0.01	0,622 (p<0.01)
Неэффективная терапия на первых этапах развития заболевания	9	33,3%	26	92,8%	<0.01	0,722 (p<0.01)
Отсутствие рентгенологического обследования	11	40,7%	26	92,8%	<0.05	0,732 (p<0.01)
Перенесённые заболевания в периоде новорожденности пневмония	5	18,5%	12	42,8%	<0.01	0,728 (p<0.01)
Отсутствие рентгенологического обследования	11	40,7%	26	92,8%	<0.05	0,732 (p<0.01)
Перенесённые заболевания в периоде новорожденности пневмония	5	18,5%	12	42,8%	<0.01	0,728 (p<0.01)
Пневмония, осложнившаяся сепсисом	-	-	14	50%	<0.01	-0,643 (p<0.01)
Искусственное вскармливание с рождения	6	22,2%	15	53,5%	<0.01	0,726 (p<0.01)

Примечание: * – статистическая значимость коэффициента корреляции Кендалла ($p < 0,05$) между степенью тяжести пневмонии у детей первого года жизни и факторами риска, ** – статистическая значимость коэффициента корреляции Кендалла ($p < 0,01$) между степенью тяжести пневмонии у детей первого года жизни и факторами риска

Аномалии конституции отмечались у 4 (14,8%) детей первой и 14 (50%) детей второй группы ($p < 0,01$), экссудативно-катаральный диатез - в 2 (7,4%) и 8 (28,5%) случаях соответственно ($p < 0,05$). Врождённые пороки сердца были у 3 (11,1%) детей первой группы и у 8 (28,5%) детей второй

группы ($p < 0,05$). У 4 (14,3%) детей данной группы отмечался синдром Дауна (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Сопутствующие заболевания у детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией

Фактор		Тяжёлая пневмония N=27		Очень тяжёлая пневмония N=28		p	Кэф-корреляции, (r)
		А/ч	%	А/ч	%		
Сопутствующие заболевания	Перинатальная энцефалопатия	9	33,3%	19	67,8%	<0.01	0,634 ($p < 0.01$)
	Хронические расстройства питания	4	14,8%	12	42,8	<0.01	0,622 ($p < 0.01$)
	Аномалии конституции	4	14,8 %	14	50 %	<0.01	0,6 ($p < 0.01$)
	Лимфатико-гипопластический диатез	2	7,4%	6	21,4%	<0.01	0,6 ($p < 0.01$)
	Экссудативно-катаральный диатез	2	7,4%	8	28,6%	<0.01	0,6 ($p < 0.05$)
	ВПС	3	11,1%	8	28,6%	<0.05	0,6 ($p < 0.01$)
	Рахит	7	25,9%	16	57,1%	<0.01	0,522 ($p < 0.05$)
Хромосомные заболевания	Синдром Дауна	-	-	4	14,3%	<0.01	0,3

Примечание: * – статистическая значимость коэффициента корреляции Кендалла ($p < 0,05$) между степенью тяжести пневмонии у детей первого года жизни и сопутствующими заболеваниями, ** – статистическая значимость коэффициента корреляции Кендалла ($p < 0,0$) между степенью тяжести пневмонии у детей первого года жизни и сопутствующими заболеваниями (по Кендаллу)

Также был проведён корреляционный анализ между факторами риска и тяжестью заболевания у детей первого года жизни, статистически достоверная, сильная связь отмечалась между соматическими заболеваниями матерей, такими как: железодефицитная анемия ($r=0,726$), ОРИ в разные сроки беременности ($r=0,734$) и наличием TORCH-инфекции у матери во время беременности, ЦМВ-инфекции ($r=0,723$). Так, статистически достоверная сильная связь была выявлена между тяжестью заболевания и

низким социально-экономическим уровнем семей ($r=0,732$), а также между тяжестью заболевания и искусственным вскармливанием с рождения ($r=0,726$), ранним излитием околоплодных вод ($r=0,728$), неэффективная терапия на первых этапах развития заболевания ($r=0,722$), отсутствие рентгенологического обследования ($r=0,732$).

Умеренная связь была выявлена между тяжестью и возрастом матерей моложе 18 и старше 35 лет ($r=0,5$), между соматическими заболеваниями матерей, такими как: обострение хронического тонзиллита во время беременности ($r=0,623$), заболеваниями мочеполовой системы, такими как: пиелонефрит ($r=0,622$), цистит ($r=0,65$), кольпит ($r=0,56$), между отягощённым течением данной беременности, угрозой прерывания беременности ($r=0,6$), токсикозом в первую половину беременности ($r=0,6$), токсикозом во вторую половину беременности ($r=0,56$). Достоверная умеренная связь была выявлена также между медико-организационным фактором, таким как позднее обращение за медицинской помощью ($r=0,622$), между тяжестью заболевания и сопутствующими заболеваниями, такими как: перинатальная энцефалопатия ($r=0,634$), хронические расстройства питания ($r=0,634$), аномалии конституции ($r=0,6$), а также между перенесёнными заболеваниями в период новорождённости, такими как: пневмония осложнившаяся сепсисом ($r=-0,643$).

Слабая корреляционная связь была отмечена между тяжестью заболевания и рахитом ($r=0,5$), синдромом Дауна ($r=-0,3$) и лёгочной гипертензией ($r=-0,3$).

Таким образом, результаты исследования показали, что у исследуемых детей обеих групп имелись неблагоприятные факторы и сопутствующие заболевания, которые повлияли на развитие и тяжесть заболевания. У детей второй группы было больше сопутствующих заболеваний, чем у детей первой группы. Такие сопутствующие заболевания, как гипотрофия 2-3

степени, сочетанные пороки сердца, стеноз лёгочной артерии, хромосомные заболевания отмечались только у детей с очень тяжёлым течением пневмонии.

Корреляционный анализ факторов риска показал, что развитие и тяжесть заболевания связаны такими факторами риска, как: низкий социально-экономический уровень семей детей, позднее обращение за медицинской помощью, неэффективная терапия на первых этапах развития заболевания, отсутствие рентгенологического обследования, с сопутствующими заболеваниями, такими как: перинатальная энцефалопатия, хронические расстройства питания, аномалии конституции. Также перенесёнными заболеваниями в период новорождённости, как пневмония и сепсис, между тяжестью заболевания и искусственным вскармливанием с рождения.

3.2. Клиническая характеристика тяжёлой и очень тяжёлой пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни

В клинической картине заболевания частыми клиническими признаками пневмоний являются кашель и повышение температуры тела до фебрильных цифр, которые также могут быть и при ОРВИ. Следует отметить, что повышение температуры при пневмонии до 38,0°C и выше держится на протяжении 3 суток в 100% случаев, а повышение температуры тела при ОРВИ более 3 суток может отмечаться только в 18% случаев [51,56,57,61]. При тяжёлых формах пневмоний характерны учащение ЧД, хрипящее дыхание и втяжение межреберий во время вдоха, а также гипоксия вследствие поражения паренхимы лёгких [35,37,59]. В ходе исследований доказано, что основными осложнениями пневмоний являются деструкция лёгочной ткани и плевриты, которые в 85–90% случаев вызваны пневмококками [78, 79, 81, 91]. Основной причиной лёгочной деструкции в тканях лёгкого являются протеазы. Вследствие опорожнения некротического очага образуются полости – абсцессы, буллы, или пиопневмоторакс. Риск

развития деструктивной пневмонии выше у детей грудного возраста (10% случаев) и у детей до 3 лет (5% случаев); серотипы пневмококка: 1, 3, 5, 7F, 14, 19A в 50–70% наблюдений способствуют деструктивному поражению лёгких и развитию плеврита. При несвоевременном начале терапии (спустя 5–6 суток) возрастает риск развития пиопневмоторакса, гемолитико-уремического синдрома, эмпиемы [53,56].

При лёгочной деструкции характерно увеличение температуры тела, увеличение показателей индикаторов воспалительного процесса (увеличение числа лейкоцитов выше $20 \times 10^9/\text{л}$, уровня СРБ до 150–300 мг/л, прокальцитонина выше 10 нг/мл). В 30% наблюдений до появления деструктивных изменений в лёгких отмечается формирование двустороннего инфильтрата, а в 70% случаев отмечается развитие плеврита [79,84,91]. У пациентов с тяжёлой формой пневмонии отмечается увеличение концентрации антидиуретического гормона, повышение тканевой гидрофильности, уменьшение ОЦК, в результате чего снижается суточный диурез и возрастает потребность в жидкости [59,62].

Данные анамнеза детей с тяжёлой пневмонией показали, что большинство детей с постнатальной пневмонией до поступления в стационар лечились амбулаторно и поступали в стационар в первые 5-7 дней от начала заболевания, новорождённые дети с врождённой (внутриутробной) пневмонией были переведены в отделение патологии новорождённых из районных родильных домов первого и второго уровня в течение 72 часов после рождения. Все дети данной группы поступали в стационар в тяжёлом состоянии.

Новорождённые дети с очень тяжёлой пневмонией поступали в стационар в течение первых 3 суток от начала заболевания. Дети с врождённой (внутриутробной) пневмонией поступали в 1-2 сутки жизни из дома (домашние роды) и районных родильных домов в очень тяжёлом состоянии.

При сравнительном анализе клинической картины заболевания детей обеих групп было выявлено, что у 15 (57,7%) новорождённых детей первой группы была ДН I степени, у 11 (42,3%) новорождённых была ДН II степени. У 27 (100%) детей второй группы была дыхательная недостаточность III степени. Периоральный цианоз был только у детей первой группы, разлитой цианоз отмечался только у детей второй группы в 19 (70,4%) случаях ($p < 0,01$). Признаки инфекционного токсикоза в виде серого колорита кожи были у 11 (42,3%) новорождённых первой группы и 27 (100%) новорождённых второй группы. Повышение температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$ было у 20 (76,9%) новорождённых первой группы, повышение температуры тела от $38,6^{\circ}\text{C}$ до $39,5^{\circ}\text{C}$ отмечалось у 6 (23,1%) новорождённых первой и у 19 (70,4%) новорождённых второй группы, а у 8 (29,6%) отмечалась гипертермическая температура тела свыше $39,6^{\circ}\text{C}$ продолжительностью более 5 дней от начала заболевания. При аускультации лёгких ослабленное дыхание выслушивалось у 18 (69,2%) и 26 (96,3%) детей соответственно ($p < 0,01$), у 10 (38,5%) детей первой группы хрипы отсутствовали, жёсткое дыхание выслушивалось у 8 (30,8%) детей первой группы и у 1 (3,7%) ребёнка второй группы, локализованные влажные мелкопузырчатые хрипы - у 9 (34,6%) и 14 (51,8%) детей соответственно, крепитация - у 7 (26,2%) и 13 (48,1%) детей. Приглушённые тоны сердца отмечались у 2 (7,7%) и 14 (51,9%) детей соответственно.

Изменение поведения детей первой группы чаще выражалось в виде беспокойства, нарушении ритма сна и бодрствования, мышечный тонус был повышен у 15 (57,7%) детей первой и у 9 (33,3%) детей второй группы. Вялость, мышечная гипотония, гипорефлексии были у 11 (42,3%) и 18 (66,7%) новорождённых соответственно. Катаральные явления в виде насморка были у 11 (40,7%) детей первой группы и 16 (59,3%) детей второй группы, влажный кашель присутствовал у 11 (42,3%) и 17 (69,2%) детей соответственно, однако по данным признакам статистически достоверная разница не отмечалась.

При перкуссии грудной клетки у всех детей обеих групп отмечалось притупление перкуторного звука над областью поражения лёгкого.

Гемодинамические нарушения в виде тахикардии отмечались у 18 (69,2%) и 10 (37%) детей соответственно, систолический шум выслушивался у 7 (26,9%) и 13 (48,1%) детей соответственно, но по данным признакам статистически достоверная разница также не отмечалась. Гепатомегалия была у 7 (26,9%) новорождённых первой группы и у 20 (74,1%) новорождённых второй группы ($p<0,01$), олигурия – у 7 (26,9%) новорождённых первой и у 16 (59,3%) новорождённых второй группы ($p<0,05$).

Диспепсические явления чаще отмечались в виде срыгивания и рвоты - в 11 (42,3%) и в 21 (77,8%) случаях соответственно ($p<0,05$). Данные клинической картины отражены в таблице 3.5.

Таблица 3.5. - Клиническая характеристика пневмонии у новорождённых

Симптом	Тяжёлая пневмония, n=26		Очень тяжёлая пневмония, n =27		p
	Абс .ч	%	Абс .ч	%	
Серость кожных покровов	11	42,3	27	100	<0,01
Периоральный цианоз	15	57,7	-	-	<0,01
Акроцианоз	11	42,3	6	22,2	<0,01
Разлитой цианоз	-	-	19	70,4	<0,05
Мраморность кожных покровов		30,8	13	48,1	<0,05
Пенистые выделения изо рта	18	69,2	22	81,5	<0,05
Кашель	11	42,3	17	62,9	<0,05
Насморк	11	42,3	16	59,3	<0,05
Беспокойство, гипертонус	15	57,7	9	33,3	<0,05
Вялость, гипотония, гипорефлексия	11	42,3	18	66,7	<0,05
Температура тела До - 38, 5°C	20	76,9	-	-	<0,01
Температура тела от 38,6 до 39,5°C	6	23,1	19	70,4	<0,01
Температура тела свыше 39,6°C	-	-	8	29,6	<0,01
Судорожный синдром	-	-	4	14,8	<0,05
Дыхательная недостаточность:					
I степени	15	57,7	-		<0,01
II степени	11	42,3	-		<0,01
III степени	-	-	27	100	<0,01

Продолжение таблицы 3.5

Апноэ	-	-	17	63	<0,05
Аускультация					
- жёсткое дыхание	8	30,8	1	3,7	<0,01
- ослабленное дыхание	18	69,2	26	96,3	<0,01
Хрипы					
- отсутствуют	10	38,5	-	-	
- мелкопузырчатые	9	34,6	14	51,9	<0,01
- крепитация	7	26,9	13	48,1	<0,01
Частота сердечных сокращений					
- брадикардия	-	-	17	62,9	<0,01
- тахикардия	18	69,2	10	37	<0,01
Тоны сердца приглушенные	2	7,7	14	51,9	<0,01
Систолический шум	7	26,9	13	48,1	<0,05
Диспепсия:					
срыгивание и рвота молоком	11	42,3	21	77,8	<0,05
- олигурия	7	26,9	16	59,3	<0,05
- гепатомегалия	7	26,9	20	74,1	<0,01
ИВЛ	-	-	17	63,0	<0,01
Течение заболевания					
Острое (до 6 нед)	26	100	16	59,3	<0,01
Затяжное (свыше 6 нед)	-	-	11	40,7	<0,01

Примечание: *p* - статистическая значимость различия показателей при сравнении новорождённых с тяжёлой и очень тяжёлой степенью пневмонии (по U-критерию Манна-Уитни)

Все дети с очень тяжёлым течением пневмонии находились в отделении интенсивной терапии, которым проводился суточный мониторинг, 17 (63%) детей находились на ИВЛ.

Летальный исход отмечался в 3 (11,1%) случаях у детей данной группы.

У детей обеих групп по результатам рентгенологического исследования выявлялись инфильтративные тени, представленные очагами разной величины. Очаговые пневмонии в большинстве случаев - 20 (76,9%) - отмечались у детей первой и в 10 (37%) случаях у детей второй группы ($p < 0,05$), очагово-сливные пневмонии отмечались реже - в 6 (23,1%) и 17 (69,2%) случаях соответственно ($p < 0,05$), односторонний воспалительный инфильтративный процесс поражения был в 22 (84,6%) и в 11 (40,7%) случаях соответственно.

У 4 (15,4%) детей первой и у 16 (59,2%) детей второй группы диагностирована двухсторонняя пневмония ($p < 0,05$).

У 15 (57,7%) и 6 (22,2%) детей была диагностирована правосторонняя пневмония ($p < 0,01$), у 7 (26,9%) детей первой и у 5 (18,5%) детей второй группы - левосторонняя пневмония, и результаты отражены на рисунке 3.1.

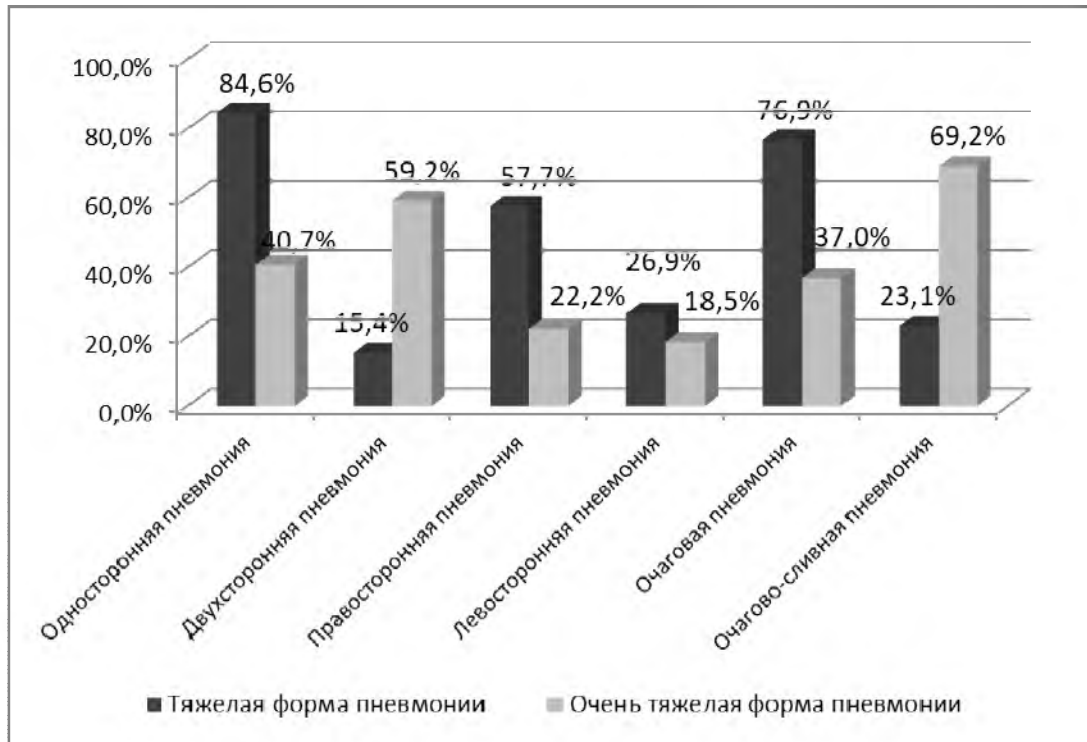


Рисунок 3.1. - Результаты рентгенологического исследования у новорождённых с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией

Анализ данных нейросонографии показал, что у 5 (19,2%) новорождённых с тяжёлой и 10 (37,1%) очень тяжёлой пневмонией, отмечались кровоизлияния в мозг, а также дилатация желудочков, у 7 (26,9%) новорождённых первой и 14 (51,8%) новорождённых второй группы - субэпидемальные постгипоксические кисты, у 2 (7,4%) новорождённых второй группы была выявлена гидроцефалия.

Анализ данных эхокардиографии показал, что у 5 (19,2%) новорождённых первой группы был врождённый порок сердца (ДМЖП) и открытое овальное окно диаметром от 4 до 6 мм, у 4 (14,3%) новорождённых второй группы были ДМПП, у 3 (10,7%) - ДМЖП, у 2 (7,1%) - Тетрада Фало, у 2 (7,1%) - стеноз лёгочной артерии.

Статистически достоверная разница ($p < 0,05$) отмечалась при анализе внелёгочных осложнений между детьми первой и второй групп. ДВС синдром в стадии гипокоагуляции был в 9 (34,6%) случаях у детей первой и 18 (66,7%) случаях у детей второй группы ($p < 0,05$), парез кишечника был в 4 (15,4%) и 15 (55,5%) случаях соответственно ($p < 0,05$). Нейротоксикоз I фазы был у 11 (42,3%) детей первой и у 5 (18,5%) детей второй группы ($p < 0,05$), нейротоксикоз 2 фазы отмечался только у детей второй группы в 2 (7,4%) случаях, однако, по данному осложнению статистически достоверная разница не выявлена.

Лёгочные осложнения пневмонии отмечались только у детей второй группы, так, бактериальная деструкция лёгкого была выявлена у 2 (7,4%) новорождённых, отёк лёгкого был у 3 (11,1%), инфекционно-токсический шок отмечался у 6 (22,2%), пневмоторакс - у 2 (7,4%). Данные представлены на рисунке 3.2.



Рисунок 3.2. - Осложнения пневмонии у новорождённых с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией

В результате исследования анализа периферической крови у новорождённых первой группы количество эритроцитов было от 3,87 до

4,1x10¹²/л, гемоглобин составил - 94-101г/л, Ht-33-36% цветной показатель - 0,9%, лейкоциты были 12x10⁹/л. Палочкоядерные лейкоциты составляли 6-15%, СОЭ - 14-20 мм/час (таблица 3.6).

Таблица 3.6. - Показатели развёрнутого анализа крови новорождённых детей I и II групп с пневмонией (M±m)

Показатель	Контрольная группа (N=20)	I группа (N=26)	II группа (N=27)
Hb (г/л)	125,67±2,44	101,31±3,62 p<0,05	89,72±2,81 p<0,05 p ₁ <0,05
Эритроциты (x10 ¹² /л)	3,99±0,06	3,87±0,1 p>0,05	2,86±0,08 p<0,05 p ₁ <0,05
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	8,13±0,51	12,0±0,62 p<0,05	14,97±1,66 p<0,001 p ₁ <0,001
ЦП (%)	0,9±0,02	0,9±0,04 p>0,05	0,9±0,03 p>0,05 p ₁ >0,05
Эозинофилы (%)	1,85±0,19	2,91±0,41 p<0,01	2,7±0,56 p<0,01 p ₁ <0,05
Палочкоядерные (%)	4,77±0,43	10,67±1,91 p<0,001	28,18±2,64 p<0,001 p ₁ <0,001
Сегментоядерные (%)	37,5±2,8	39,84±1,93 p<0,05	39,14±2,01 p>0,05 p ₁ <0,01
Лимфоциты (%)	52,87±2,23	45,72±2,45 p<0,05	49,2±2,27 p<0,05 p ₁ <0,01
Моноциты (%)	4,9±0,4	4,2±0,42 p<0,001	3,98±0,33 p<0,001 p ₁ <0,001
Ретикулоциты (%)	0,56±0,01	0,52±0,02 p<0,001	0,49±0,02 p<0,001 p ₁ <0,001
СОЭ (мм/час.)	7,21±1,46	17,12±2,11 p<0,001	29,34±3,41 p<0,001 p ₁ <0,001

Примечание: *p* – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни); *p*₁ – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по критерию Краскела-Уоллиса)

У детей второй группы в анализе периферической крови эритроциты были 2,8x10¹²/л, гемоглобин - 89 г/л, цветной показатель – 0,9%, лейкоциты - от 12 до 18 x10⁹/л, эозинофилы – 2,7%; палочкоядерные лейкоциты - 19-

37%, сегментоядерные – 39,1%; лимфоциты – 49,2%, моноциты - 3,98%.
Нарастание скорости оседания эритроцитов (СОЭ) - 29,3 мм/ч.

У детей первой группы была анемия лёгкой степени, а у детей второй группы отмечалась анемия средней и тяжёлой степени.

Результаты исследования биохимического анализа крови у детей первой группы с тяжёлой пневмонией показали гипопротеинемию $50,43 \pm 0,91$ г/л и $48,76 \pm 0,71$ г/л соответственно. У новорождённых первой группы и второй группы отмечалось достоверное ($p > 0,05$) повышение общего билирубина $65,07 \pm 16,0$ мк моль/л и $86,46 \pm 19,09$ мк моль/л. Остальные показатели были в пределах нормы. Результаты биохимических показателей крови у детей обеих групп отражены в таблице 3.7.

Таблица 3.7. - Характеристика биохимического анализа крови у новорождённых детей I и II групп с пневмонией

Показатель	Контрольная группа (N=20)	I группа (N=26)	II группа (N=27)
Общий белок (г/л.)	$53,33 \pm 0,8$	$50,43 \pm 0,91$ $p < 0,05$	$48,76 \pm 0,71$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
Билирубин общий (мк моль/л.)	$33,02 \pm 6,99$	$65,07 \pm 16,02$ $p < 0,05$	$86,46 \pm 19,09$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
Прямой (мк моль/л.)	$9,45 \pm 2,21$	$28,21 \pm 5,49$ $p < 0,01$	$22,74 \pm 4,84$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
Непрямой (мк моль/л.)	$23,57 \pm 5,7$	$36,86 \pm 11,62$ $p < 0,01$	$63,81 \pm 14,44$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
Тимол-вероналовая проба (Ед.)	$4,69 \pm 1,21$	$5,72 \pm 0,08$ $p > 0,05$	$7,65 \pm 0,08$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
АсТ (ед/л.)	$63,74 \pm 3,74$	$69,42 \pm 2,61$ $p < 0,05$	$71,71 \pm 3,58$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
АлТ (ед/л.)	$24,09 \pm 2,88$	$15,06 \pm 5,06$ $p < 0,05$	$25,28 \pm 6,49$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
Кальций (мк моль/л.)	$2,47 \pm 0,04$	$1,8 \pm 0,04$ $p < 0,01$	$1,25 \pm 0,05$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
С реактивный белок	$5,2 \pm 1,21$	$78,2 \pm 2,61$	$105,7 \pm 3,58$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни); p_1 – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса)

После проведённой терапии у детей первой группы регистрировалось увеличение эритроцитов от $3,87$ до $4,02-4,3 \times 10^{12}/л$, увеличения гемоглобина крови было до $115-135$ г/л, также отмечалось уменьшение уровня лейкоцитов от 12 до $8,6 \times 10^9/л$, палочкоядерных лейкоцитов от $10,6$ до $7,1$, кроме того, наблюдалась нормализация СОЭ от $17,1$ до $7,2$ мм/час (таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Сравнительная характеристика некоторых показателей крови до и после лечения в I-й и II-й группах ($M \pm m$)

Показатель	I группа (N=27)		P	II группа (N=28)		P
	До	После		До	После	
Нв (г/л.)	$101,31 \pm 3,62$	$124,29 \pm 3,45$	$<0,001$	$89,72 \pm 2,81$ $p_1 < 0,001$	$122,4 \pm 6,77$	$<0,001$
Эритроциты (млн.)	$3,87 \pm 0,15$	$4,02 \pm 0,17$	$>0,05$	$2,86 \pm 0,08$ $p_1 < 0,001$	$4,02 \pm 0,45$	$<0,01$
Лейкоциты (тыс.)	$12,0 \pm 0,62$	$8,6 \pm 0,32$	$<0,05$	$14,97 \pm 1,66$ $p_1 < 0,001$	$8,57 \pm 0,38$ $P_1 > 0,05$	$<0,001$
ЦП (%)	$0,9 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,003$	$>0,05$	$0,9 \pm 0,03$ $p_1 > 0,05$	$0,88 \pm 0,01$ $P_1 > 0,05$	$>0,05$
Эозинофилы (%)	$2,91 \pm 0,41$	$2,46 \pm 0,23$	$>0,05$	$2,7 \pm 0,56$ $p_1 > 0,05$	$2,93 \pm 0,35$ $P_1 > 0,05$	$>0,05$
Палочка ядерные (%)	$10,67 \pm 1,91$	$7,1 \pm 0,5$	$<0,001$	$28,18 \pm 2,64$ $p_1 < 0,001$	$5,26 \pm 0,46$ $P_1 < 0,001$	$<0,001$
Сегментоядерные (%)	$39,84 \pm 1,93$	$48,08 \pm 1,39$	$<0,001$	$39,14 \pm 2,01$ $p_1 > 0,05$	$46,44 \pm 3,94$ $P_1 > 0,05$	$<0,01$
Лимфоциты (%)	$45,72 \pm 2,45$	$38,27 \pm 1,48$	$<0,001$	$49,2 \pm 2,27$ $p_1 > 0,05$	$41,32 \pm 2,06$ $P_1 > 0,05$	$<0,001$
Моноциты (%)	$4,2 \pm 0,42$	$4,57 \pm 0,34$	$>0,05$	$3,98 \pm 0,33$ $p_1 > 0,05$	$5,3 \pm 0,46$ $P_1 < 0,05$	$<0,01$
Ретикулоциты (%)	$0,52 \pm 0,02$	$0,57 \pm 0,01$	$<0,01$	$0,49 \pm 0,02$ $p_1 > 0,05$	$0,56 \pm 0,01$ $P_1 > 0,05$	$<0,001$
СОЭ (час/л.)	$17,12 \pm 2,11$	$7,2 \pm 1,6$	$<0,001$	$29,34 \pm 3,41$ $p_1 < 0,001$	$5,9 \pm 1,4$ $P_1 > 0,05$	$<0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения в обеих группах (по U-критерию Манна-Уитни)

У детей второй группы в результате проводимой терапии отмечалось улучшение состояния и достоверная нормализация лабораторных показателей в виде нарастания эритроцитов до $4,0 \times 10^{12}/л$, повышения уровня гемоглобина до 122 г/л, уменьшения лейкоцитоза в виде снижения количества лейкоцитов до $8,6 \times 10^9/л$, а также уменьшение и сдвиг

палочкоядерных лейкоцитов менее 7-10%, уменьшилась СОЭ до 5,9 мм/час.

В биохимическом анализе крови у детей обеих групп наблюдалось повышение показателя белка крови и кальция, а также снижение уровня билирубина крови до показателей нормы.

У детей первой группы белок восстановился до 55 г/л, кальций до 2,48 мкмоль/л, а у детей второй группы общий белок увеличился до 53 г/л; кальций - до 2,21 мкмоль/л. (таблица 3.9).

Таблица 3.9. - Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови у больных I – II групп до и после лечения пневмонии

Показатель	I группа N=27		p	II группа N=28		p
	До	После		До	После	
Общий белок (г/л.)	50,43±0,91	55,42±0,37	<0,001	48,76±0,71 p ₁ >0,05	53,12±0,23 p ₂ <0,001	<0,001
Билир. общ (мкмоль/л.)	65,07±16,02	29,74±3,02	<0,001	86,46±19,09 p ₁ >0,05	31,16±2,18 p ₂ >0,05	<0,001
Прямой (мкмоль/л.)	9,45±2,21	8,74±1,59	<0,001	22,74±4,84 p ₁ >0,05	7,54±1,22	<0,001
Непрямой (мкмоль/л.)	36,86±11,62 p<0,05	21,02±2,84	<0,001	63,81±14,44 p ₁ >0,05	23,62±3,17	<0,001
Тимол-вероналовая проба (Ед.)	5,72±0,08	3,52±0,04	<0,001	7,65±0,08 p ₁ <0,001	4,11±0,06	<0,001
АсТ (ед/л.)	69,42±2,61	39,42±2,07	<0,001	71,71±3,58 p ₁ >0,05	48,12±2,05	<0,001
АлТ (ед/л.)	15,06±5,06	15,11±2,13	>0,05	25,28±6,49 p ₁ >0,05	29,13±3,19 p ₂ <0,001	>0,05
Кальций (мкмоль/л.)	1,71±0,04	2,48±0,05	<0,001	1,74±0,05 p ₁ >0,05	2,21±0,08 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия биохимических показателей крови у детей первого года жизни первой и второй групп до и после лечения (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, анализируя клинические проявления заболевания, было выявлено, что у детей с очень тяжёлой пневмонией ведущими клиническими признаками были: дыхательная недостаточность тяжёлой

степени, выраженные проявления интоксикации, повышение температуры тела свыше 38°C , а также угнетение. У детей с тяжёлой пневмонией основными клиническими признаками были: дыхательная недостаточность 1 и 2 степени, в основном субфебрильное повышение температуры тела, а также беспокойство.

Анализ рентгенологического исследования показал, что у детей второй группы чаще отмечалось двухстороннее поражение лёгких, тогда как у детей первой группы в большинстве случаев отмечался односторонний, преимущественно правосторонний, характер поражения.

Лёгочные осложнения в виде острой бактериальной деструкции лёгкого, отёка лёгкого, пневмоторакса были выявлены только у новорождённых второй группы. У детей первой группы были только внелёгочные осложнения, в виде ДВС синдрома, нейротоксикоза 1 фазы и пареза кишечника. Летальный исход заболевания был зарегистрирован только у детей с очень тяжёлой пневмонией.

Данные лабораторного исследования показали, что у детей обеих групп с бактериальной пневмонией в большинстве случаев отмечался лейкоцитоз со сдвигом влево до палочкоядерных нейтрофилов, повышение СОЭ, а также анемия, в редких случаях лабораторные данные были в пределах возрастной нормы.

На фоне комплексного лечения у детей обеих групп наступало выздоровление и нормализация показателей общего и биохимического анализов крови. Данные анамнеза детей первого года жизни с тяжёлой пневмонией показали, что дети поступали в стационар в тяжёлом состоянии через 5-7 дней от начала заболевания, большинство детей лечились амбулаторно до поступления в стационар. Дети с тяжёлой пневмонией поступали в стационар на 3-5 сутки от начала заболевания в очень и крайне тяжёлом состоянии.

Сравнительный анализ клинической картины заболевания детей первого года жизни показал, что у 18 (66,7%) детей первой группы

основным лёгочным признаком была ДН 1 степени с частотой дыхания до 60 в минуту, ДН 2 степени с ЧД до 70 отмечалась у 9 (33,3%) детей первой группы, у всех 28 (100%) детей второй группы отмечались признаки ДН III степени с частотой дыхания более 70 в 1 минуту ($p < 0,01$). Акроцианоз был у 9 (33,3%) и 4 (14,3%) детей соответственно, периоральный цианоз отмечался только у 18 (66,7%) детей первой группы, разлитой цианоз был у 24 (85,7%) детей второй группы ($p < 0,01$).

Серость, бледность кожных покровов отмечалась у 12 (44,4%) и 28 (100%) детей соответственно ($p < 0,01$). У 23 (85,2%) детей первой группы при поступлении отмечалось субфебрильное повышение температуры тела до $38,0^{\circ}\text{C}$, фебрильная температура от $38,1^{\circ}\text{C}$ до $39,5^{\circ}\text{C}$ отмечалась у 4 (14,8%) и у 10 (35,7%) детей соответственно, у детей второй группы в 18 (64,2%) случаях отмечалась гипертермическая температура тела свыше $39,6^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,01$), беспокойство, капризность, мышечный гипертонус был в 22 (81,5%) случаях детей первой и 8 (28,5%) случаях детей второй группы, вялость, гипотония, гипорефлексия была в 5 (18,5%) и 20 (71,4%) случаях соответственно ($p < 0,01$), следует отметить, что у детей второй группы отмечались фебрильные судороги в 9 (32,1%) случаях. Катаральные явления, такие как: насморк и малопродуктивный кашель, были у 11 (40,7%) и 16 (57,1%) детей соответственно, однако, эти данные не были статистически достоверны.

Аускультативно над лёгкими только у детей первой группы в 11 (40,7%) случаях выслушивалось жёсткое дыхание. У 16 (59,2%) детей первой и у 28 (100%) детей второй группы выслушивалось ослабленное дыхание ($p < 0,05$), разнокалиберные хрипы и крепитация отмечались у 11 (40,7%) и 21 (75%) соответственно ($p < 0,01$). Гемодинамические нарушения в виде тахикардии отмечались у 22 (81,5%) детей первой и 10 (35,7) детей второй группы ($p < 0,05$), брадикардия отмечалась только у детей второй в 18 (64,3%) случаях ($p < 0,01$), также у детей данной группы отмечалось апноэ в сочетании с брадикардией в 16 (57,1%) случаях, аускультативно

выслушивались приглушённые тоны сердца у 18 (64,3%) детей первой группы.

Изменения со стороны ЖКТ были в виде срыгивания и рвоты молоком в 8 (29,6%) и 19 (67,8%) случаях соответственно ($p < 0,05$), следует отметить, что рвота с примесью желчи была у 10 (35,7%) детей второй группы, рвота кофейной гущей отмечалась у 9 (32,1%) детей. Олигурия отмечалась у 2 (7,4%) и 13 (46,4%) детей соответственно ($p < 0,05$).

Острое течение заболевания (до 6 нед.) было у 27 (100%) и 13 (46,4%) детей соответственно ($p < 0,05$), затяжное течение заболевания отмечалось только у детей второй группы в 15 (53,6%) случаях. Все 15 (53,6%) детей второй группы находились в отделении реанимации на искусственной вентиляции лёгких от 12 до 48 часов. Длительность заболевания была более 50 дней.

Данные клинической характеристики пневмонии у детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией отражены в таблице 3.10.

Таблица 3.10. - Клиническая характеристика пневмонии детей первого года жизни

Симптом	Тяжёлая пневмония N=27		Очень тяжёлая пневмония N=28		p
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	
Кожные покровы бледные, серые	12	44,4%	28	100	<0,01
Периоральный цианоз	18	66,7%	-	-	<0,01
Акроцианоз	9	33,3	4	14,3	<0,05
Разлитой цианоз	-	-	24	85,7	<0,01
Насморк, кашель	11	40,7%	16	57,1%	<0,01
Беспокойство, капризность, гипертонус	22	81,5 %	8	28,5%	<0,01
Вялость, гипотония, гипорефлексия	5	18,5%	20	71,4%	<0,01
Температура тела:					
До -38,0°C	23	85,2	-	-	>0,05
От 38,1°C до 39,5°C	4	14,8	10	35,7	<0,01
Выше 39,6°C	-	-	18	64,2	>0,05
Судороги	-	-	9	32,1	>0,05

Продолжение таблицы 3.10

Дыхательная недостаточность					
1 – степени	18	66,7	-		
2- степени	9	33,3	-		
3- степени	-	-	28	100	
Апноэ	-	-	16	57,1	>0,05
Аускультация дыхание					
жесткое	11	40,7%	-		>0,05
ослабленное	16	59,2%	28	100	<0,01
Разнокалиберные хрипы, крепитация	11	40,7%	21	75%	<0,01
Частота сердечных сокращений, брадикардия	-	-	18	64,3	<0,01
Тахикардия	22	81,5%	10	35,7	<0,05
Тоны сердца приглушены	-	-	18	64,3	<0,01
Диспепсия: срыгивание и рвота	8	29,6%	19	67,8	<0,05
Олигурия	2	7,4%	13	46,4%	<0,01
Гепатомегалия	7	25,9%	18	64,3	<0,01
ИВЛ	-	-	15	53,6	>0,01
Течение заболевания	27	100	13	46,4	
острое (до 6 нед)	-	-	-		<0,01
затяжное свыше 6 нед.			15	53,6	<0,05

Примечание: *p* – статистическая значимость различия клинических показателей при сравнении в обеих группах (по U-критерию Манна-Уитни).

При сравнении внелёгочных осложнений пневмонии у детей обеих групп отмечалась достоверная разница: парез кишечника был у 3 (11,1%) детей первой группы и у 12 (42,8%) детей второй группы ($p < 0,05$), ДВС синдром в стадии гипокоагуляции был у 7 (25,9%) и 18 (64,3%) детей соответственно ($p < 0,05$), нейротоксикоз был у 8 (29,6%) детей первой группы и у 16 (57,1%) детей второй группы ($p < 0,05$), следует отметить, что нейротоксикоз 1 степени был только у детей первой группы, у детей второй группы в 7 (25,9%) случаях отмечался нейротоксикоз 1 степени, и в 9 (32,1%) случаях - нейротоксикоз 2 степени. Лёгочные осложнения встречались только у детей второй группы. В 3 (10,7%) случаях отмечалась лёгочная деструкция, в 3 (10,7%) случаях инфекционно-токсический шок, в 1 (3,5%) случае отмечался отёк лёгкого и пневмоторакс, летальный исход

отмечался в 4 (14,3%). Данные осложнения пневмонии отражены на рисунке 3.3.



Рисунок 3.3. - Осложнения пневмонии у детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией

Статистически достоверная разница была при сравнении данных рентгенологического исследования у детей обеих групп, односторонний характер поражения лёгкого отмечался в 21 (77,8%) и 13 (28,6%) случаях соответственно ($p < 0,05$), двухсторонняя пневмония отмечалась у 6 (22,2%) и 15 (53,6%) детей соответственно ($p < 0,01$). Правосторонняя пневмония отмечалась у 14 (51,8%) детей первой группы и 8 (28,6%) детей второй группы ($p < 0,05$), левосторонняя пневмония отмечалась в 7 (25,9%) и 5 (17,8%) случаях соответственно, однако, статистически достоверной разницы не было. Очаговые пневмонии отмечались у 18 (66,7%) и у 4 (14,3%) детей соответственно ($p < 0,05$), очагово-сливные пневмонии были выявлены у 9 (33,3%) детей первой и 19 (67,8) детей второй группы ($p < 0,01$). Сегментарные пневмонии отмечались в 5 (17,8%) наблюдениях только у детей второй группы (рисунок 3.4).

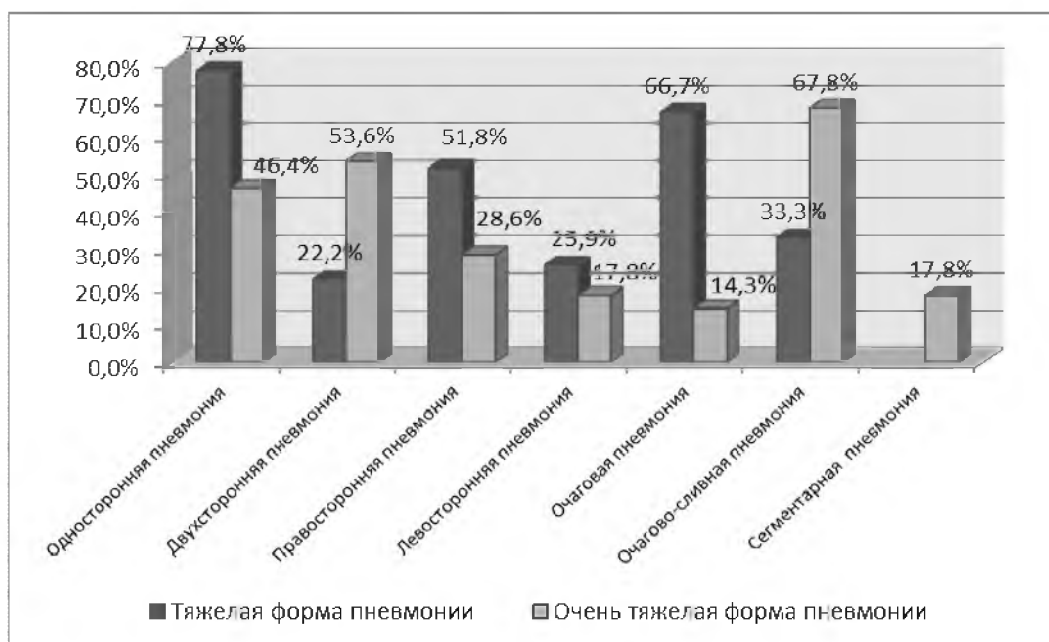


Рисунок 3.4. - Данные рентгенологического исследования детей второй группы

Анализируя данные нейросонографии, у 9 (33,3%) детей с тяжёлой и 19 (67,8%) детей с очень тяжёлой пневмонией отмечались кровоизлияния в мозг, а также дилатация желудочков. Субэпидемальные постгипоксические кисты определялись у 7 (25,9%) и 14 (50%) второй группы, у 3 (10,7%) детей второй группы была выявлена гидроцефалия.

Анализируя данные эхокардиографии, у 3 (11,1%) детей первой группы были выявлены врождённые пороки сердца ДМЖП и открытое овальное окно диаметром более 5-6 мм, у 4 (14,8%) детей второй группы были – ДМПП, у 2 (7,1%) - ДМЖП, у 1 (3,6%) - Тетрада Фало, у 1 (3,6%) - стеноз лёгочной артерии.

Достоверная разница между двумя группами отмечалась при сравнении показателей крови. У детей первой группы количество эритроцитов было до $3,87 \times 10^{12}/л$, гемоглобин - 110г/л, цветной показатель - 0,9%, лейкоциты – $10,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные клетки составляли 10%, СОЭ достигала 17 мм/час. У детей второй группы с очень тяжёлой пневмонией в анализе крови количество эритроцитов было до $2,86 \times 10^{12}/л$, гемоглобин составил до 95г/л, цветной показатель - 0,9%, лейкоциты были повышены до $16,9 \times 10^9/л$,

эозинофилы - 2,7 %, также отмечалось повышение палочкоядерных лейкоцитов до 14,1%; сегментоядерные лейкоциты были до 39,1%; лимфоциты до 49,2%; моноциты до 3,98%, СОЭ увеличилась до 29,3 мм/ч у 17 больных. Гематокрит был выше 38-42% (таблица 3.11).

Таблица 3.11. - Показатели развёрнутого анализа крови у детей первого года жизни с пневмонией (M±m)

Показатель	Контрольная группа (N=22)	I группа (N=27)	II группа (N=28)	P
Нв (г/л.)	125,67±2,44	110,31±3,62 p<0,001	95,72±2,81 p<0,001 p ₁ <0,001	<0,001
Эритроциты (x10 ¹² /л.)	3,99±0,06	3,87±0,1 p>0,05	2,86±0,08 p<0,001 p ₁ <0,001	<0,001
Лейкоциты (x10 ⁹ /л.)	8,13±0,51	10,57±0,62 p<0,05	16,97±1,66 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ЦП (%)	0,9±0,02	0,9±0,04 p>0,05	0,9±0,03 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	>0,05
Эозинофилы (%)	1,85±0,19	2,91±0,41 p ₁ <0,01	2,7±0,56 p<0,05 p ₁ >0,05	<0,05
Палочкоядерные (%)	4,77±0,43	10,67±1,91 p<0,001	14,1±2,64 p<0,001 p ₁ <0,001	<0,001
Сегментоядерные (%)	37,5±2,8	39,84±1,93 p<0,05	39,14±2,01 p<0,05 p ₁ >0,05	>0,05
Лимфоциты (%)	52,87±2,23	45,72±2,45 p<0,01	49,2±2,27 p<0,01 p ₁ <0,01	>0,05
Моноциты (%)	4,9±0,4	4,2±0,42 p<0,01	3,98±0,33 p<0,01 p ₁ <0,01	>0,05
Ретикулоциты (%)	0,56±0,01	0,52±0,02 p<0,05	0,49±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05	>0,05
СОЭ (мм/час.)	7,21±1,46	17,12±2,11 p<0,001	29,34±3,41 p<0,01 p ₁ <0,01	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей первой и второй групп по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни); p₁ – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса)

Данные биохимического анализа крови у детей обеих групп показали гипопроотеинемию 50 г/л и 46,6 г/л соответственно, общий билирубин был повышен до 44 мкм моль/л у детей первой группы и до 65,5 мкм моль/л у детей второй группы. У детей обеих групп наблюдалось снижение уровня кальция 1,71 мкмоль/л и 1,74 мкмоль/л соответственно. Остальные показатели биохимического анализа крови оказались без изменений. Результаты биохимических показателей крови у детей обеих групп отражены в таблице 3.12.

Таблица 3.12. - Характеристика биохимического анализа крови у детей I и II групп с пневмонией

Показатель	Контрольная группа (N=22)	I группа (N=27)	II группа (N=28)	P
Общий белок (г/л.)	53,33±0,8	50,43±0,91 p<0,05	46,6±0,71 p<0,001 p>0,05	46,6±0,71 p<0,01 p>0,05
Билирубин общ (мк.моль/л.)	28,04±6,99	44,07±16,02	65,5±19,09	65,5±19,09 p<0,01 p ₁ <0,05
Тимол-вероналовая проба (Ед.)	7,65±1,21	5,72±0,08 p ₁ >0,05	7,65±0,08 p<0,001 p ₁ <0,001	7,65±0,08 p>0,05 p ₁ <0,05
АсТ (ед/л.)	63,74±3,74	69,42±2,61	71,71±3,58	71,71±3,58 p<0,01 p ₁ <0,05
АлТ (ед/л.)	24,09±2,88	15,06±5,06	25,28±6,49	25,28±6,49 p<0,01 p ₁ <0,05
Кальций (мкмоль/л.)	2,47±0,04	1,71±0,04 p<0,001	1,74±0,05 p<0,001 p ₁ >0,05	1,74±0,05 p<0,01 p ₁ >0,05
С реактивный белок	4,69±1,21	69,42±2,61	71,71±3,58	71,71±3,58 p<0,01 p ₁ <0,05

Примечание: *p* – статистическая значимость различия показателей первой и второй групп по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни); *p*₁ – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса).

После проведенной терапии у детей первой группы отмечалось восстановление количества эритроцитов до $4,4 \cdot 10^{12}/л$, нарастания уровня

гемоглобина до -124 г/л, отмечалось уменьшение количества лейкоцитов до $8,6 \times 10^9/\text{л}$ и снижение палочкоядерных лейкоцитов до 4,1% и снижение СОЭ до 7,2 мм/час.

У детей второй группы отмечалось увеличение количества эритроцитов до $4,02 \times 10^{12}/\text{л}$, повышение уровня гемоглобина до -122,4 г\л, снижение количества лейкоцитов до $8,57 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные лейкоциты снизились до - 5%, СОЭ до 5,9 мм/час (таблица 3.13).

Таблица 3.13. - Сравнительная характеристика некоторых показателей крови до и после лечения в I-ой и II-ой группах (M±m)

Показатель	I группа (N=27)		P	II группа(N=28)		P ₁
	До	После		До	После	
Нв (г/л.)	110,31±3,62	124,29±3,45	<0,001	95,72±2,81	122,4±6,77	<0,001
Эритроциты (млн.)	3,87±0,15	4,4±0,17	>0,05	2,86±0,08	4,02±0,45	<0,01
Лейкоциты (тыс.)	10,57±0,62	8,6±0,32	<0,05	16,97±1,66	8,57±0,38	<0,001
ЦП (%)	0,9±0,04	0,9±0,003	>0,05	0,9±0,03	0,88±0,01	>0,05
Эозинофилы (%)	2,91±0,41	2,46±0,23	>0,05	2,7±0,56	2,93±0,35	>0,05
Палочко-ядерные (%)	10,67±1,91	4,1±0,5	<0,001	14,1±2,64	5,26±0,46	<0,001
Сегментоядерные (%)	37,5±1,93	39,84±1,39	<0,001	39,14±2,01	46,44±3,94	<0,01
Лимфоциты (%)	45,72±2,45	38,27±1,48	<0,001	49,2±2,27	41,32±2,06	<0,001
Моноциты (%)	4,2±0,42	4,57±0,34	>0,05	3,98±0,33	5,3±0,46	<0,01
Ретикулоциты (%)	0,52±0,02	0,57±0,01	<0,05	0,49±0,02	0,56±0,01	<0,001
СОЭ (час/л.)	17,12±2,11	7,2±1,6	<0,001	29,34±3,41	5,9±1,4	<0,001

Примечание: *p* – статистическая значимость различия показателей у детей первого года жизни первой и второй группы до и после лечения (по U-критерию Манна-Уитни).

В биохимическом анализе крови после проведённой терапии отмечалось повышение общего белка крови до 65г/л у детей первой группы и до 58,2 г/л у детей второй группы, кальция - до 2,2 мкмоль/л у детей первой группы и у детей второй группы - до 2,4 мкмоль/л (таблица 3.14.).

Таблица 3.14. - Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови у больных I – II групп до и после лечения пневмонии

Показатель	I группа			II группа		
	До	После	p	До	После	p
Общий белок (г/л.)	50,43±0,91	65,42±0,37	<0,001	46,6±0,71	58,2±0,23	<0,001
Билирубин общ (мкмоль/л.)	44,07±6,99	18,2±3,02	<0,001	65,5±19,09	22,1±2,18	<0,001
Тимол-вероналовая проба (Ед.)	6,2±0,06	3,52±0,04	<0,001	7,4±0,08	4,8±0,06	<0,001
АсТ (ед/л.)	54,42±2,61	35,2±2,07	<0,001	68,71±3,58	42,2±2,05	<0,001
АлТ (ед/л.)	12,06±5,06	12,11±2,13	>0,05	25,28±6,49	29,13±3,19	>0,05
Кальций (мкмоль/л.)	1,5±0,04	2,2±0,05	<0,001	1,2±0,05	2,4±0,08	<0,001

Примечание: *p* – статистическая значимость различия показателей первой и второй группы по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни); *p*₁ – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса)

Таким образом, сравнительные данные клинической картины заболевания детей первого года жизни показали, что основными лёгочными признаками детей первой группы была ДН 1 и 2 степени, основным лёгочным признаком детей второй группы была ДН 3 степени. Субфебрильное повышение температуры тела до 38,0°C, беспокойство при поступлении отмечалось у детей первой группы, у детей второй группы при поступлении в большинстве отмечалась гипертермическая температура тела выше 39,1°C, гипотония, гипорефлексия.

У всех детей первой группы отмечалось острое течение заболевания с длительностью до 21 дня, затяжное течение заболевания более 50 дней отмечалось только у детей второй группы. Результаты рентгенологического исследования детей первой группы показали преобладающий односторонний процесс поражения лёгкого преимущественно справа, у детей второй группы чаще отмечался двухсторонний воспалительный процесс в лёгких. У детей

первой группы были только внелёгочные осложнения, у детей второй группы отмечались внелёгочные осложнения и лёгочные осложнения.

Летальный исход заболевания отмечался только у детей с очень тяжёлой пневмонией.

3.3. Этиологическая структура бактериальных пневмоний у новорождённых и детей первого года жизни

Согласно многочисленным исследованиям ведущими пневмопатогенами в разных возрастных группах являются *S. pneumoniae*, *H. influenza*, *I. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*, но пневмококку отводят ведущую роль до 45%-50% [6,9,10,78,81]. За счёт наличия пассивного материнского иммунитета у детей первых шести месяцев жизни пневмококк и гемофильная палочка в этиологии пневмонии встречаются крайне редко. В данном возрасте тяжёлые пневмонии чаще обусловлены *S. aureus*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae* и *E. Coli*, *C. Trachomatis* также встречается у детей первого года жизни, но редко вызывает тяжёлую пневмонию, но уже со второго полугодия жизни и в более старшем возрасте пневмококк и гемофильная в этиологии пневмонии занимают ведущее место [9,13,16,35].

У детей анаэробная инфекция в этиологической структуре пневмонии встречается очень редко не более 3% случаев и в основном обусловлена инвазивными вмешательствами такими как: бронхоскопия, дренирование плевральной полости у ребёнка с аэробной этиологией пневмонии [68, 76].

В зависимости от времени инфицирования лёгких у 15 (28,3%) новорождённых были диагностированы врождённые (внутриутробные) пневмонии, у 21 (39,6%) - приобретённые пневмонии (домашние), которые возникли на фоне острой респираторной вирусной инфекции. У 17 (32,1%) новорождённых пневмонии были одним из очагов сепсиса, этиология которых была различна. Биологическим материалом послужили мазок из

слизистой задней стенки глотки и кровь, этиологической значимой количественной оценкой считалось 10^{5-6} КОЕ/мл.

Результаты бактериологического исследования показали, что большое количество микроорганизмов было высеяно из задней стенки глотки, в крови микрофлора высеивалась меньше, из обоих биоматериалов были выделены условно-патогенные бактерии.

У новорождённых детей с врождённой (внутриутробной) пневмонией в 15 (100%) случаях из задней стенки глотки были получены положительные результаты, в крови положительный результат был получен в 9 (60%) случаях.

В 6 (40%) случаях в крови отмечался отрицательный результат.

В монокультуре из задней стенки глотки отмечался положительный результат в 13 (86,7%) случаях, в крови - в 9 (60%) случаях. В 2 (15,4%) случаях из задней стенки глотки были выявлены бактериальные ассоциации.

Положительные результаты из задней стенки глотки у новорождённых детей, у которых пневмония была одним из очагов сепсиса, получены в 17 (100%) случаях, из крови - в 16 (94,1%) случаях. Только в 1 (5,9%) случае из крови был получен отрицательный результат.

В монокультуре из задней стенки глотки положительный результат был получен в 9 (52,9%) случаях, в крови – в 16 (94,1%) случаях.

В 8 (47,1%) случаях были выявлены двухкомпонентные бактериальные ассоциации только из задней стенки глотки.

Положительные результаты из задней стенки глотки были получены в 19 (90,5%) случаях, в крови – в 3 (15,9%) случаях у новорождённых детей с пневмонией, развившейся на фоне ОРВИ.

Из задней стенки глотки в 2 (9,5%) случаях получен отрицательный результат, в крови - в 18 (85,7%) случаях.

Монокультура из задней стенки глотки отмечалась в 16 (84,2%) случаях, из крови - в 3 (15,7%) случаях.

Бактериальные ассоциации из задней стенки глотки были отмечены в 3 (15,9%) случаях (таблица 3.15).

Таблица 3.15. - Результаты бактериологического исследования у новорождённых детей

Показатель	Врождённые (внутриутробные) пневмонии, N=15				Пневмонии, осложнившиеся сепсисом, N=17				Пневмонии на фоне ОРВИ N=21			
	Задн.ст глотки		Кровь		Задн.ст глотки		Кровь		Задн.ст глотки		Кровь	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Отриц-й результат	-	-	6	40	-	-	1	5,9	2	9,5	18	85,7
Полож-й результат	15	100	9	60	17	100	16	94,1	19	90,5	3	15,9
Монокультура	13	86,7	9	60	9	52,9	16	100	16	84,2	3	100
Бак. ассоц	2	15,4	-	-	8	47,1	-	-	3	15,9	-	-

Этиологическую структуру внутриутробной пневмонии в большинстве случаев составили грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae. Удельный вес *E. coli*, высеянной из задней стенки глотки, составил 7 (46,7%), из крови - 9 (100%). Удельный вес *K. pneumoniae*, высеянный только из слизистой задней стенки глотки, составил 2 (13,3%). Грамположительная флора была выявлена в редких случаях. Удельный вес *S. aureus* составил 2 (13,3%), и *S. agalactia* также составили 2 (13,3%). *E. coli* чаще встречалась в бактериальных ассоциациях, в сочетании *E. coli*+ *S. agalactia* - в 2 (13,3%).

Этиологическую структуру пневмоний, осложнившихся сепсисом, представили грамположительные и грамотрицательные бактерии. Удельный вес *S. aureus*, высеянный из задней стенки глотки, составил 4 (23,5%), в крови - 6 (37,5%). Удельный вес *S. Pyogenes*, выделенный из задней стенки глотки, составил 4 (23,5%), в крови - 5 (31,2%). *K. pneumoniae* высеялась из задней стенки глотки в единичном случае, удельный вес её составил 1 (5,9%), в крови - 2 (12,5%). Удельный вес *S. aureus*+*S. Pyogenes* в бактериальных ассоциациях составил 3 (17,7%). Удельный вес *P. aeruginosa* в крови составил - 2 (12,6%), а также грибы рода *Candida albicans* - с долей 1 (6,2%). Удельный

вес *S.aureus*+ *S. Pyogenes* в бактериальных ассоциациях составил - 3 (17,6%), доля *S. pyogenes*+*K.pneumoniae* и *Candida albicans*+ *S.aureus* составила - 11,7%, доля *P.aeruginosa* +*S.aureus* составила – 1(5,9%).

Этиологическая структура пневмонии, развившейся на фоне или после перенесённой ОРВИ, была представлена только грамположительными бактериями, доля *S.aureus*, высеянного из задней стенки глотки, составила 9 (47,4%), из крови - 1 (5,2%) (таблица 3.16).

Таблица 3.16. - Виды микроорганизмов и их удельный вес среди высеянных культур исследованных материалов

Виды микроорганизмов	Врождённые (внутриутробные) пневмонии				Пневмонии, как один из очагов сепсиса				Пневмонии на фоне ОРВИ			
	Задн.ст глотки N=15		Кровь N=9		Задн.ст глотки N=17		Кровь N=16		Задн.ст глотки N=19		Кровь N=3	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Монокультура												
<i>S.aureus</i>	2	13,3	-	-	4	23,5	6	37,5	9	47,4	1	5,2
<i>S. pyogenes</i>	-	-	-	-	4	23,5	5	31,2	5	26,3	2	10,5
<i>K.pneumoniae</i>	2	13,3	-	-	1	5,9	2	12,5	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	7	46,7	9	100	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S.epidermalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	2	10,5	-	-
<i>S.agalactia</i>	2	13,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	-	-	-	-	-	-	1	6,2	-	-	-	-
<i>P.aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	2	12,6	-	-	-	-
Бактериальные ассоциации												
<i>E.coli</i> + <i>S.agalactia</i>	2	13,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S.aureus</i> + <i>S.pyogenes</i>	-	-	-	-	3	17,6	-	-	3	15,9	-	-
<i>S.aureus</i> + <i>K.pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. pyogenes</i> + <i>K.pneumoniae</i>	-	-	-	-	2	11,7	-	-	-	-	-	-
<i>Cand. albicans</i> + <i>S.aureus</i>	-	-	-	-	2	11,7	-	-	-	-	-	-
<i>P.aeruginosa</i> + <i>S.aureus</i>	-	-	-	-	1	5,9	-	-	-	-	-	-

Удельный вес *S. Pyogenes*, высеянного из задней стенки глотки составил 5 (26,3%), крови 2 (66,7%). Удельный вес *S.epidermalis*, высеянного из задней стенки глотки составил 2 (10,5%). В бактериальных двух компонентных ассоциациях удельный вес *S.aureus*+ *S. Pyogenes* составил 3 (15,9%).

Таким образом, результаты проведённого бактериологического исследования показали, что этиологическая структура врождённой (внутриутробной) пневмонии в большинстве случаев представлена грамотрицательной флорой, бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, где наибольшую долю занимала *E. coli*.

Меньшую долю в этиологической структуре занимали грамположительные бактерии *S.aureus* и стрептококк группы В *S.agalactia*.

У детей с пневмонией, которая была одним из очагов сепсиса, как в монокультуре, так и в бактериальных ассоциациях, чаще встречалась грамположительная флора, где наибольшую долю занимали *S.aureus*. и *S. Pyogenes*. *K.pneumoniae*, *Candida albicans* и *P.aeruginosa* встречались реже, в основном у детей с неблагоприятным преморбидным фоном.

По данным клинического анализа, пневмонии, обусловленные бактериальными ассоциациями, обычно отмечались у детей с более тяжёлым клиническим течением, а также с более распространённым поражением лёгких.

Этиологическая структура пневмонии, развившейся на фоне ОРВИ, была представлена грамположительной флорой, где доминировал *S.aureus*.

Следует отметить, что у детей с положительной гемокультурой отмечалась кратковременная транзиторная бактериемия и отсутствовали клинические признаки септического состояния.

Результаты микробиологического исследования детей первого года жизни показали, что положительные результаты из задней стенки глотки в этиологических значимых количествах 10^{5-6} КОЕ/мл у детей с тяжёлой

пневмонией были получены в 25 (92,6%) случаях, из крови - в 4 (14,8%) случаях, из БА - в 9 (100%) случаях.

Отрицательный результат из задней стенки глотки был получен в 2 (7,4%) случаях, в крови - в 23 (85,2%) случаях.

В монокультуре из задней стенки глотки положительный результат установлен в 18 (72%) случаях, в крови – в 4 (100%) случаях, из БА - в 9 (100%) случаях.

Бактериальные ассоциации были обнаружены только из задней стенки глотки в 7 (28%) случаях.

У детей с очень тяжёлой пневмонией положительные результаты из задней стенки глотки были получены в 27 (96,4%) случаях, из крови - в 16 (57,1%) случаях, из БА - в 15 (100%) случаях.

Отрицательный результат - в 1 (3,6%) случае был получен из задней стенки глотки, из крови был получен в 12 (5,8%) случаях.

В монокультуре из задней стенки глотки положительный результат установлен в 17 (62,9%) случаях, а в крови – в 16 (57,1%) случаях. Двухкомпонентные бактериальные ассоциации были высеяны только из задней стенки глотки в 10 (37,0%) случаях (таблица 3.17).

Таблица 3.17. - Результаты бактериологического исследования у детей первого года жизни с бактериальной пневмонией

Показатель	1-я группа Тяжёлая пневмония N=27						2-я группа Очень тяжёлая пневмония N=28					
	Задн. ст глотки N=27		Кровь N=27		БА N=9		Задн. ст глотки N=28		Кровь N=28		БА N=15	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Отр-й результат	2	7,4	23	85,2	-	-	1	3,6	12	42,8	--	-
Полож-й результат	25	92,6	4	14,8	9	100	27	96,4	16	57,1	15	100
Моно- культура	18	72	4	100	9	100	17	62,9	16	100	15	100
Бакт-ные ассоциации	7	28	-	-	-		10	37,1	-	-	-	

Этиологическая структура у детей обеих групп в большинстве была представлена грамположительной флорой. У детей с тяжёлой пневмонией удельный вес *S.aureus*, высеянный из задней стенки глотки, составил 6 (22,2%), крови – 2 (50%), БА – 4 (44,4%). Удельный вес *S.aureus*, высеянный из задней стенки глотки у детей с очень тяжёлой пневмонией, составил - 5 (18,5%), крови - 6 (37,5 %), БА – 7 (50%).

Удельный вес *S. Pyogenes* у детей первой группы, высеянный из задней стенки глотки, составил - 4 (16%), крови - 2 (50%), БА - 3 (33,3%). У детей второй группы удельный вес *S. Pyogenes*, высеянный из задней стенки глотки, составил – 4 (14,8%), крови - 5 (31,5%), БА – 5 (35,7%). Удельный вес *S.aureus*+ *S. Pyogenes* в бактериальных ассоциациях у детей первой группы составил – 3(12%), доля *S.aureus*+*K.pneumoniae* – 2(8%), доля *S. pyogenes*+*K.pneumoniae* составила 4%, доля *S.aureus*+*Candida albicans* составила 1(4%). Удельный вес *S.aureus*+ *S. Pyogenes* в бактериальных ассоциациях у детей второй группы составил 5(33,3%), доля *S. pyogenes*+*K.pneumoniae* составила 3(11%), *S.aureus*+ *Candida albicans* составила 2(7,4%). Удельный вес *S.epidermalis* из задней стенки глотки у детей первой группы составил 3(12%), БА -1(11,1%), у детей второй группы из задней стенки глотки – 2(7,4%), крови -2 (12,5%), БА – 2(14,3%).

Доля грибов рода *Candida albicans* у первой группы из задней стенки глотки составила 1(4%), у детей второй группы из задней стенки глотки – 1(3,7%), крови -1(6,25%). Результаты бактериологического исследования у детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией отражены в таблице 3.18.

Таким образом, результаты бактериологического исследования показали, что этиологическая структура бактериальной пневмонии у детей обеих групп в большинстве случаев была представлена грамположительной флорой, где наибольшую долю занимали *S.aureus* и *S. Pyogenes*. *S.pneumoniae* у детей обеих групп высеялся в редких случаях только из задней стенки глотки.

Таблица 3.18. - Виды микроорганизмов и их удельный вес среди высеянных культур исследованных материалов

Виды микро- организмов	1-я группа Тяжёлая пневмония N=27						2-я группа Очень тяжёлая пневмония N=28					
	Задн. ст глотки		Кровь		БА		Задн. ст глотки		Кровь		БА	
Монокультура												
S. aureus	6	22,2	2	50	4	44,4	5	18,5	6	37,5	7	50
S. pyogenes	4	16	2	50	3	33,3	4	14,8	5	31,5	5	35,7
K. pneumoniae	2	8	-		1	11,1	2	7,4	2	12,5	1	7,1
E. coli	-	-					1	3,7				
S. epidermalis	3	12			1	11,1	2	7,4	2	12,5	2	14,3
S. pneumoniae	2	8					2	7,4				
Candida albicans	1	4					1	3,7	1	6,25		
Бактериальные ассоциации												
S. aureus + Cand. albicans	1	4					2	7,4				
S. aureus + S. pyogenes	3	12					5	33,3				
S. aureus+K. pn eumoniae	2	8										
S. pyogenes + K. pneumoniae	1	4					3	11,1				

K. pneumoniae у детей обеих групп также высеивалась в редких случаях: у детей первой группы - только из задней стенки глотки, у детей второй группы - во всех исследуемых материалах. E. coli была высеяна в единичном случае - из задней стенки глотки у детей второй группы. Бактериальные ассоциации были представлены сочетанием, как грамположительной, так и грамотрицательной флоры.

3.4. Гуморальный иммунитет у новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией

Зрелость иммунной системы новорождённых при рождении зависит от многих факторов, таких как: гестационный возраст ребёнка, антигенной

нагрузки, а также патологических процессов, которым плод подвергается при осложнениях во время беременности.

Для проведения иммунокорректирующей терапии при пневмонии у новорождённых необходимы знания о развитии иммунной системы у детей [43, 85, 89].

Во время инфицирования иммунная система реагирует на чужеродные вещества, гуморальный иммунитет новорождённого ребёнка, в основном, представлен материнскими антителами, поступление IgG через плаценту в кровь плода происходит после 34 недели гестации, иммуноглобулины класса IgA и IgM в организме плода и новорождённого определяются в очень малом количестве, а у недоношенного - практически не определяются [89, 95, 99]. Новорождённые обладают функциональной незрелостью лейкоцитов, из-за чего повышается риск развития бактериальных инфекций.

Взаимосвязь между иммунной системой ребёнка и бронхолёгочными заболеваниями представляет особый интерес.

Относительная незрелость клеточного, местного и гуморального иммунитета у детей первого года жизни имеет большое значение в развитии инфекционных заболеваний.

При различных инфекционных заболеваниях во время беременности снижается содержание иммуноглобулина G в сыворотке крови матери, иммуноглобулин G переходит через маточно-плацентарный барьер в кровь ребёнка, этим и объясняется его снижение в крови новорождённого, собственный иммуноглобулин G вырабатывается у ребёнка только в конце первого года жизни. IgA и IgM через плаценту не переходят и у новорождённых определяются в очень ограниченном количестве, и полной зрелости достигают к 2-4 годам, но окончательное формирование заканчивается к 8-15 годам жизни [89, 107, 176, 179]. У детей с фоновыми состояниями при пневмонии возникают благоприятные условия снижения специфических и неспецифических факторов защиты.

Согласно поставленным в настоящей научной работе задачам, были изучены состояния гуморального иммунитета при бактериальной пневмонии у новорождённых с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией, группу сравнения составили 20 «условно здоровых» новорождённых без заболевания дыхательной системы. Иммунологическое исследование проводилось во время выраженных клинических проявлений и во время выздоровления. Сывороточные иммуноглобулины (IgG, IgA, IgM) были определены методом радикальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини (1965).

Данные исследования гуморального иммунитета показали, что средние значения IgA ($0,05 \pm 0,02$), IgM ($0,73 \pm 0,02$) и IgG ($3,2 \pm 0,14$) в сыворотке крови детей первой группы были достоверно ниже показателей контрольной группы IgA ($0,5 \pm 0,06$), IgM ($0,82 \pm 0,04$) и IgG ($10,2 \pm 0,51$), ($p < 0,05$). Среднее значение IgA ($0,03 \pm 0,05$) и IgG ($2,6 \pm 0,09$) детей второй группы также было достоверно ниже показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Показатели IgM ($2,2 \pm 0,01$) детей второй группы были значительно выше аналогичных показателей контрольной группы и детей первой группы ($p < 0,05$). Среднее значение IgA ($0,03 \pm 0,05$) и IgG ($2,6 \pm 0,09$) детей второй группы также было ниже соответствующих показателей детей первой группы IgA ($0,05 \pm 0,02$) и IgG ($3,2 \pm 0,14$), однако статистически достоверная разница не отмечалась. Показатели иммуноглобулинов в сыворотке крови у новорождённых представлены в таблице 3.19.

Таблица 3.19. - Средние показатели иммуноглобулинов в сыворотке крови новорождённых ($M \pm m$)

Группа	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Контрольная группа, N=20	$0,5 \pm 0,06$	$0,82 \pm 0,04$	$10,2 \pm 0,51$
I группа (N=26)	$0,05 \pm 0,02$ $p > 0,05$	$0,73 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$3,2 \pm 0,14$ $p < 0,05$
II группа (N=27)	$0,03 \pm 0,05$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$2,2 \pm 0,01$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	$2,6 \pm 0,09$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей новорождённых первой и второй групп по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни); p_1 – статистическая значимость различия показателей новорождённых между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса)

После проведённого комплексного лечения и иммуномодулирующей терапий к моменту выздоровления у новорождённых детей с бактериальной пневмонией было выявлено, что у детей первой группы отмечалось достоверное повышение концентрации IgA ($0,12 \pm 0,01$) и IgG ($7,9 \pm 0,2$) ($p < 0,05$) и умеренное повышение IgM ($1,2 \pm 0,04$). У детей второй группы отмечалось достоверное повышение IgA ($0,06 \pm 0,05$) и IgG ($4,8 \pm 0,1$) ($p < 0,05$) и умеренное повышение IgM ($2,6 \pm 0,09$) (таблицы 3.20, 3.21).

Таблица 3.20. - Показатели гуморального иммунитета на момент выздоровления у новорождённых с тяжёлой пневмонией ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Период макс-ных клин-ких проявлений	После проведённого лечения
IgA (г/л)	$0,5 \pm 0,06$	$0,05 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$0,12 \pm 0,01$ $p_1 < 0,05$
IgM (г/л)	$0,82 \pm 0,04$	$0,73 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$1,2 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$
IgG (г/л)	$10,2 \pm 0,51$	$3,2 \pm 0,14$ $p < 0,05$	$7,9 \pm 0,2$ $p_1 < 0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей гуморального иммунитета в период максимальных клинических проявлений по сравнению с таковыми после проведенного лечения у новорожденных с тяжелой пневмонией (по U-критерию Манна-Уитни); p_1 – статистическая значимость различия показателей гуморального иммунитета после проведенного лечения у новорожденных с тяжелой пневмонией по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Таблица 3.21. - Показатели гуморального иммунитета на момент выздоровления у новорождённых с очень тяжёлой пневмонией ($M \pm m$)

Показатель N=27	Контр. группа	Период макс. клинич. проявлений	После проведённого комплекс. лечения
IgA (г/л)	$0,5 \pm 0,06$	$0,03 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$0,06 \pm 0,05$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$
IgM (г/л)	$0,82 \pm 0,04$	$2,2 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$2,6 \pm 0,09$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$
IgG (г/л)	$10,2 \pm 0,51$	$2,6 \pm 0,09$ $p < 0,05$	$4,8 \pm 0,1$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей гуморального иммунитета в период максимальных клинических проявлений по сравнению с таковыми после проведенного лечения у новорожденных с очень тяжелой пневмонией (по U-критерию Манна-Уитни); p_1 – статистическая значимость различия показателей гуморального иммунитета после проведенного лечения у новорожденных с очень тяжелой пневмонией по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, снижение IgA у новорождённых обеих групп свидетельствовало об угнетении местного звена гуморального иммунитета. Многие бактерии имеют способность к уклонению от фагоцитирующих клеток и могут прилипнуть к слизистым оболочкам дыхательных путей и заселять их. Защитную функцию слизистых оболочек выполняет IgA, который связывается с бактериями, и тем самым предотвращает реализацию патологического процесса.

Повышение уровня IgM свидетельствует об инфицировании во внутриутробном периоде. Из-за несостоятельности иммунной системы новорождённого, защитные функции представлены материнскими IgG, которые перешли к плоду в эмбриональном периоде. Уровень IgG в крови новорождённого одинаков с иммуноглобулином IgG в крови матери в пределах 12 г/л. Понижение его связано с недостаточным функциональным состоянием плаценты, полученные данные указывают на выраженные нарушения гуморального звена иммунитета у новорождённых детей обеих групп, приводящие к вторичной иммунной недостаточности. В связи с этим в комплексную терапию пневмонии были включены препараты иммунокорректирующего действия.

Нами также было изучено состояние гуморального иммунитета при бактериальной пневмонии у детей первого года жизни.

В группу сравнения вошли 22 условно здоровых ребёнка от 1 месяца до 1 года без признаков пневмонии и дыхательной недостаточности. Иммунологическое исследование было проведено в периоды выраженных клинических проявлений к моменту выздоровления.

Биологическим материалом для исследования была сыворотка крови. IgG, IgA и IgM определяли методом радикальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини (1965).

Данные исследования гуморального иммунитета показали, что среднее значение IgA ($0,04 \pm 0,05$) и IgG ($5,6 \pm 0,2$) в сыворотке крови детей первой

группы оказались значительно ниже аналогичных показателей контрольной группы IgA ($0,6\pm 0,1$) и IgG ($11,4\pm 0,25$) ($p<0,05$).

Среднее значение IgM ($0,53\pm 0,02$) детей первой группы также оказалось ниже аналогичных показателей детей контрольной группы IgM ($0,63\pm 0,02$), однако эти данные не были статистически достоверны.

Среднее значение IgA ($0,032\pm 0,01$) и IgG ($4,2\pm 0,09$) детей второй группы также было достоверно ниже соответствующих показателей контрольной группы IgA ($0,6\pm 0,1$) и IgG ($11,4\pm 0,25$) ($p<0,05$). Показатели IgM ($2,4\pm 0,08$) были существенно выше аналогичных показателей детей контрольной IgM ($0,63\pm 0,02$) и первой группы IgM ($0,53\pm 0,02$) ($p<0,05$). Средние показатели иммуноглобулинов в сыворотке крови у новорождённых с пневмонией отражены в таблице 3.22.

Таблица 3.22. - Средние показатели иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей первого года жизни ($M\pm m$)

Группа	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Контрольная группа (N=22)	$0,6\pm 0,1$	$0,63\pm 0,02$	$11,4\pm 0,25$
I группа (N=27)	$0,04\pm 0,05$ $p<0,05$	$0,53\pm 0,02$ $p<0,05$	$5,6\pm 0,2$ $p<0,05$
II группа (N=28)	$0,032\pm 0,01$ $p<0,05$ $p_1<0,01$	$2,4\pm 0,08$ $p<0,05$ $p_1<0,01$	$4,2\pm 0,09$ $p<0,05$ $p_1<0,01$

Примечание: *p* – статистическая значимость различия показателей детей первого года жизни первой и второй групп по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни); *p1* – статистическая значимость различия показателей детей первого года жизни между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса)

При выздоровлении у детей с бактериальной пневмонией были выявлены следующие данные: у детей первой группы отмечалось достоверное ($p<0,05$) повышение концентрации IgA ($2,1\pm 0,07$) и IgG ($9,22\pm 0,2$), и умеренное повышение концентрация IgM ($1,2\pm 0,04$).

У детей второй группы отмечалось достоверное ($p<0,05$) повышение IgA ($1,6\pm 0,05$) и IgG ($8,4\pm 0,3$), и умеренное повышение IgM ($2,9\pm 0,1$), что отражено в таблицах 3.23 и 3.24.

Таблица 3.23. - Показатели гуморального иммунитета на момент выздоровления у детей с тяжёлой пневмонией (I группа, N=27), M±m

Показатель	Контрольная группа (N=22)	Период максимальных клинических проявлений	После проведённого комплексного лечения
IgA (г/л)	0,6±0,1	0,53±0,05 <i>p</i> <0,05	2,1±0,07 <i>p</i> ₁ <0,05
IgM (г/л)	0,63±0,02	0,53±0,01 <i>p</i> <0,05	1,2±0,04 <i>p</i> ₁ <0,05
IgG (г/л)	11,4±0,25	5,6±0,2 <i>p</i> <0,05	9,22±0,2 <i>p</i> ₁ <0,05

Примечание: *p* – статистическая значимость различия показателей гуморального иммунитета в период максимальных клинических проявлений по сравнению с таковыми после проведенного лечения у детей с тяжелой пневмонией (по U-критерию Манна-Уитни); *p*₁ – статистическая значимость различия показателей гуморального иммунитета после проведенного лечения у детей с тяжелой пневмонией по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 3.24. - Показатели гуморального иммунитета на момент выздоровления у детей первого года жизни с очень тяжёлой пневмонией (II группа, N=28), M±m

Показатель	Контрольная группа (N=22)	Период макс.клин. проявлений	После комплексного лечения
IgA (г/л)	0,6±0,1	0,032±0,01 <i>p</i> <0,05	1,6±0,05 <i>p</i> ₁ <0,05
IgM (г/л)	0,63±0,02	2,4±0,01 <i>p</i> <0,05	2,9±0,1 <i>p</i> ₁ <0,05
IgG (г/л)	11,4±0,25	4,2±0,1 <i>p</i> <0,05	8,4±0,3 <i>p</i> ₁ <0,05

Примечание: *p* – статистическая значимость различия показателей гуморального иммунитета в период максимальных клинических проявлений по сравнению с таковыми после проведенного лечения у детей с очень тяжелой пневмонией (по U-критерию Манна-Уитни); *p*₁ – статистическая значимость различия показателей гуморального иммунитета после проведенного лечения у детей с очень тяжелой пневмонией по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни).

Таким образом, результаты исследования гуморального иммунитета детей первого года жизни показали достоверное снижение концентрации IgA и IgG в сыворотке крови детей обеих групп, концентрация IgM у детей

второй группы была достоверно выше по сравнению с детьми первой и контрольной групп.

Учитывая бактериальный генез воспаления при пневмониях, более сниженная продукция IgA и IgG у детей обеих групп отображает отсутствие достаточного местного и общего иммунитета, полученные в результате исследования данные указывали на выраженные нарушения гуморального звена иммунитета у детей обеих групп с бактериальной пневмонией, которые привели к вторичной иммунной недостаточности, что говорит о необходимости включения в комплексную терапию иммунокорректирующих препаратов.

3.5. Генотиповая характеристика штаммов *S.aureus*, *S.Pyogenes* у новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией

Согласно литературным данным, в настоящее время известно, что клинические проявления и течение патологии инфекционной природы, включая пневмонии, напрямую коррелируют с генотипической характеристикой этиологического агента, играя значительную роль. Бактериофаги семейства Siphoviridae имеют особое значение в горизонтальном переносе генов вирулентности у *Staphylococcus aureus*, один профаг встраивает в хромосому только одну детерминанту вирулентности, но существуют фаги, которые могут встраивать сразу несколько генов [43,106,109]. Например, фаги интегразной группы 3 встраивают гены стафилокиназы (*sak*), ингибитора системы комплемента (*scn*) и др. Указанные гены обеспечивают защиту бактерий от действия неспецифического иммунитета хозяина и объединяются в Immune Evasion Cluster – ИЕС (кластер уклонения от иммунитета).

Считается, что бактериофаги, несущие ИЕС, в отличие от других вирусов, выявляются у 90% *S. aureus*, выделенных от человека, и проявляют

очень высокую степень стабильности в геноме бактериальной клетки [117,120,122,125].

Streptococcus pyogenes (Lancefield группа А), распространенный бактериальный патоген, уникален тем, что обладает множественными факторами поверхностной вирулентности, включая антифагоцитарный М белок и С5а-специфическая пептидаза, каждая из которых направлена на разные оружейные системы обороны хозяина [88,94].

Стрептококк группы А производит капсулу гиалуроновой кислоты (НА), которая препятствует фагоцитозу нейтрофилами и способствует прилипанию к поверхностям слизистой оболочки. Мутантный стрептококк группы А, не имеющий капсулы, легко фагоцитируется. Как это ни парадоксально, он также продуцирует гиалуронидазы (Hyl), лиазные ферменты, которые расщепляют связь β 1,4 между N-ацетил-глюкозамином и D-глюкуроновой кислотой, повторяющимся дисахаридом, который включает капсулу гиалуроновой кислоты. Было установлено, что капсула стрептококка группы А (НА) структурно идентична гиалуроновой кислоте млекопитающих, которая является известным субстратом для стрептококковой гиалуронидазы. Поскольку гиалуронидазы являются ферментами, которые катализируют расщепление гиалуроновой кислоты в организме, они могут увеличить проницаемость тканей для жидкостей. Если гиалуронидаза является важным ферментом и ее основной мишенью является НА (гиалуроновая кислота) млекопитающих, то присутствие этого фермента может облегчить инфекцию [76,78,81].

Клинический интерес представляло выявление частоты встречаемости генов патогенности в хромосомной ДНК штаммов *S.aureus*. и *S. Pyogenes*, выявленных у новорождённых детей и детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией. Исходя из этого, ПЦР анализу были подвергнуты штаммы *S.aureus*. и *S. Pyogenes*, которые были высеяны в результате бактериологического исследования мазка из слизистой задней стенки глотки, крови и бронхиального аспирата у обследованных новорождённых и детей

первого года жизни. Генотипированию были подвергнуты 33 образца *S.aureus*, полученных от больных с тяжёлой пневмонией, и 41 образец *S.aureus*, полученный от больных с очень тяжёлой пневмонией, а также 23 образца *S. Pyogenes*, полученных от больных с тяжёлой пневмонией, и 36 образцов *S. Pyogenes*, полученных от больных с очень тяжёлой пневмонией. Используя метод ПЦР, штаммы были распределены и проанализированы, исходя из частоты присутствия (*pls*, *sac*, *scn*) генов в хромосомной ДНК *S.aureus* и (*ScpA*, *lmb*, *hylA*, *bac*, *bca*) генов в хромосомной ДНК штаммов *S.Pyogenes*.

У детей с тяжёлой пневмонией в образцах ДНК были обнаружены 3 генотипа из сочетания различных хромосомных генов. Чаще всего, в 22 (66,7%) случаях, был обнаружен генотип одного гена (*Sak*), ген (*Pls*) был обнаружен - в 6 (18,2%) случаях.

Генотип из комбинации 2 генов (*Sak*, *scn*) был обнаружен в 4 (12,1%) случаях.

Генотип из комбинации всех трёх генов (*Pls*, *Sak*, *scn*) был обнаружен в 1 (3%) случае.

У детей с очень тяжёлой пневмонией, в отличие от больных первой группы, чаще других был обнаружен генотип из вариации всех трёх генов (*pls*, *sac*, *scn*) - в 27 (65,8%) случаях. В 11 (26,8%) случаях был обнаружен генотип из комбинации двух генов (*sac*, *scn*), генотип из 1 гена (*Sak*) был обнаружен в 2 (6,25%) случаях и ген (*Pls*) был обнаружен в 1 (2,4%) случае. Данные генотипов при пневмонии у детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией отражены в таблице 3.25.

В ДНК *S. Pyogenes* у больных детей с тяжёлой пневмонией были определены 5 генотипов из сочетания различных хромосомных генов. Больше всего в 17 (73,9%) случаях был обнаружен генотип из комбинации трёх генов (*ScpA*, *lmb*, *hylA*).

Генотип из комбинации четырёх генов (*ScpA*, *lmb*, *hylA*, *bca*) был обнаружен в 4 (17,4%) случаях.

Генотип из пяти генов (*scpA*, *lmb*, *hylA*, *bac*, *bca*) был обнаружен только в 2 (8,7%) случаях.

Таблица 3.25. - Распределение генотипов *S.aureus* у новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией

Кол-во генов	Генотип	Кол-во позитивных образцов, при тяжёлой пневмонии	Кол-во позитивных образцов при очень тяжёлой пневмонии	Итого
1	Sac	22(66,7%)	2 (4,9%)	24 (32,4%)
2	Sac, scp	4(12,1%)	11(26,8%)	15 (20,3%)
1	Pls	6(18,2%)	1(2,4%)	7 (9,4%)
3	Pls,Sac,scp	1(3%)	27 (65,8%)	28 (37,8%)
Всего		33 (44,6%)	41 (55,4%)	74 (100%)

В образцах ДНК *S. Pyogenes*, выявленных у больных с очень тяжёлой пневмонией, чаще, чем у больных первой группы, в 24 (66,7%) случаях, был выявлен генотип из вариации всех пяти генов (*ScpA*, *lmb*, *hylA*, *bac*, *bca*), генотип из комбинации четырёх генов (*ScpA*, *lmb*, *hylA*, *bca*) был выявлен в 10 (27,8%) случаях, генотип из сочетания трёх генов *ScpA*, *lmb*, *hylA* был выявлен в только в 2 (5,5%) случаях. Данные генотипов при пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни с очень тяжёлой пневмонией отражены в таблице 3.26.

Таблица 3.26. - Распределение генотипов *S. Pyogenes* у новорождённых детей и детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией

Кол-во генов	Генотип	Количество позитивных образцов при тяжёлой пневмонии	Кол-во позитивных образцов при очень тяжёлой пневмонии	Итого
3	ScpA, lmb, hylA	17 (73,9%)	2(5,5%)	19 (32,2%)
4	ScpA, lmb, hylA,bca	4 (17,4%)	10(27,8%)	14 (23,7%)
5	scpA,lmb, hylA, bac,bca	2 (8,7%)	24(66,7%)	26 (44,1%)
Всего		23 (38,9%)	36 (61,1%)	59 (100%)

Также был проведён корреляционный анализ между генотипами и тяжестью, длительностью и исходом заболевания у новорождённых и детей первого года жизни. Так, статистически достоверная, сильная связь была выявлена между генотипами Sak и тяжестью заболевания ($r=-0,722$), между длительностью лечения ($r=-0,732$) и между исходом заболевания ($r=0,728$), статистически умеренная связь была выявлена между генами Sak, scn и тяжестью ($r=-0,543$), между длительностью заболевания ($r=0,524$), между исходом заболевания была выявлена умеренная связь ($r=-0,548$). Сильная связь была выявлена между генами Pls, Sac, scn и тяжестью заболевания ($r=-0,734$), между длительностью заболевания ($r=-0,722$), между исходом заболевания ($r=-0,732$)

Слабая корреляционная связь ($r=0,46$) отмечалась между геном Pls, тяжестью, длительностью и исходом заболевания (таблица 3.27).

Таблица 3.27. - Корреляция генотипа *S. Aureus* с клинической формой, тяжестью заболевания, длительностью лечения и исходом пневмонии

Генотип	Тяжесть заболевания	Длительность заболевания	Исход
Sak	-0,722 $p<0,01$	- 0,732 $p<0,01$	0,728 $p<0,01$
Pls	0,46	0,45	0,34
Sak, scn	-0,543 $p<0,01$	0,524 $p<0,01$	-0,548 $p<0,05$
Pls, Sak, scn	-0,734 $p<0,01$	0,722 $p<0,01$	-0,732 $p<0,01$

Примечание: p - статистически достоверная корреляционная связь между генотипом, степенью тяжести пневмонии, длительностью и исходом заболевания (коэффициент корреляции Кендалла)

Также статистически достоверная, сильная связь была выявлена между генотипами (ScpA, lmb, hylA) и тяжестью заболевания ($r=-0,724$) между длительностью заболевания ($r=-0,731$) и исходом заболевания ($r=-0,728$), между генотипами (ScpA, lmb, hylA, bsa) и степенью тяжести была выявлена умеренная корреляция ($r=0,648$), между длительностью лечения и исходом заболевания была выявлена умеренная корреляция ($r=-0,624$), сильная

корреляция отмечалась между генами (*ScpA*, *lmb*, *hylA*, *bac*, *bca*) и тяжестью заболевания ($r=0,743$), длительностью лечения ($r=0,734$) и исходом заболевания ($r= -0,722$).

Так, корреляционный анализ показал, что количество клинических признаков и их проявления напрямую коррелировали с количеством генов в хромосомной ДНК. В частности, при очень тяжёлой пневмонии интенсивность клинических проявлений была более выражена в исследуемых образцах, и все осложнения пневмонии, длительность заболевания и летальные исходы были ассоциированы с таковыми штаммами. Корреляция генотипа *S. Pyogenes* с клинической формой, длительностью лечения и исходом пневмонии отражены в таблице 3.28.

Таблица 3.28. - Корреляция генотипа *S. Pyogenes* с тяжестью заболевания, длительностью лечения и исходом пневмонии

Генотип	Тяжесть заболевания	Длительность лечения	Исход
<i>ScpA</i> , <i>lmb</i> , <i>hylA</i>	-0,724 $p<0,01$	-0,731 $p<0,01$	0,728 $p<0,01$
<i>ScpA</i> , <i>lmb</i> , <i>hylA</i> , <i>bca</i>	-0,648 $p<0,01$	-0,64 $p<0,05$	-0,624 $p<0,05$
<i>ScpA</i> , <i>lmb</i> , <i>hylA</i> , <i>bac</i> , <i>bca</i>	0,743 $p<0,01$	0,734 $p<0,01$	-0,722 $p<0,01$

Примечание: p - статистически достоверная корреляционная связь между генотипом, степенью тяжести пневмонии, длительностью и исходом заболевания (коэффициент корреляции Кендалла).

Таким образом, результаты исследования показали, что штаммы *S. Aureus* и *S. Pyogenes*, которые явились этологическими агентами пневмонии, имели достаточно широкую генотиповую разновидность. У детей с бактериальной пневмонией из хромосомной ДНК были выявлены гены, кодирующие ферменты патогенности и вирулентности бактерии *S. Aureus*.

Ген *sak* является геном стафилокиназы, которая обладает фибринолитической активностью, активирует пламиноген и инактивирует адефензины. Фибринолизин имеет способность разрушать фибриновые сгустки с образованием инфицированных микротромбов и способствует дальнейшей генерализации инфекции.

Ген scn является ингибитором активации комплемента, который блокирует C3-конвертазу.

Ген Pls синтезирует антиадгезин, который является поверхностным белком некоторых метициллин-резистентных штаммов *S.aureus*. **Pls** - играет особую роль в регуляции адгезии на различных этапах инфекции. Антиадгезин Pls ассоциируется с низкой бактериальной адгезией к твёрдой фазе, фибронектину, иммуноглобулину G, и снижением инвазии эпителиальных клеток в культуре. Понижение адгезионных свойств, которые обеспечивает Pls, увеличивает способность бактерий к дальнейшему распространению. В образцах ДНК штаммов *S. Pyogenes* были выделены следующие гены патогенности, как SCPA-(SCP) - стрептококковая C5a пептидаза, недавно открытый фактор вирулентности *Streptococcus pyogenes*, который расщепляет человеческий сывороточный хемотаксин C5a вблизи его карбоксильного конца, разрушает его способность служить хемоаттрактантом.

Ген Lmb - (The Laminin-Binding Protein) ламинин, связывающий белок - адгезин, участвующий в связывании ламинина и способствующий вторжению стрептококков в эпителиальные клетки.

Ген hyl - гены гиалуронидазы являются ферментами, которые катализируют расщепление гиалуроновой кислоты в организме, они могут разрушать гиалуроновую кислоту хозяина и увеличить проницаемость тканей для жидкостей, способствуя распространению бактерий в тканях.

Ген (bac) – имеет важное значение в способности связывать иммуноглобулины класса А для реализации физиологических функций стрептококков.

Глава 4. Резистентность клинических штаммов пневмопатогенов к антимикробным препаратам, комплексное лечение и эффективность целенаправленной этиотропной терапии у новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией

4.1. Резистентность клинических штаммов пневмопатогенов к антимикробным препаратам

Для подавления патогенной флоры при лечении пневмоний особое значение имеет активность антибиотика в отношении возбудителей, а также достаточная концентрация антибиотика в очаге инфекции, подавляющая рост бактерий в течение необходимого времени. Активность в отношении основных возбудителей определяется природным спектром антибиотика и уровнем приобретённой резистентности к нему микроорганизмов [67,70,72,73]. Обоснованную эффективность при назначении антибактериального препарата при неосложнённых пневмониях у детей в соответствии с доказательной медициной, а также следуя рекомендациям Британского торакального общества по лечению ВП у детей (BTS, 2011), имеют В-лактамы антибиотики, такие как: аминопенициллины, защищённые аминопенициллины, цефалоспорины I и II поколения и макролиды [74,77].

В связи с установлением частоты и вариантов циркулирующих резистентных штаммов, тестированию были подвергнуты 31 штамм MRSA, 43 штамма MSSA, 59 штаммов *S.Pyogenes*, 21 штамм *K.pneumoniae* и 19 штаммов *E.coli*, изолированных из слизистой задней стенки глотки, бронхиального аспирата и крови за период с 2012 по 2017 годы. Среди всех штаммов *S.aureus* в 31(41,9%) случае выявлены метициллин-резистентные стафилококки (MRSA).

Установлена высокая частота резистентности штаммов MRSA ко всем антибактериальным препаратам пенициллинового ряда, цефалоспорином 3 и

4 поколения, к карбапенему (меропенем), к 14-15-членным макролидам, аминогликозидам 2 и 3 поколения, фторхинолону 2 поколения (ципрофлоксацину). Не высокую активность в отношении MRSA проявили респираторные фторхинолоны 4 поколения: левофлоксацин и моксифлоксацин - 25,8%, а также линкозамид (клиндамицин) - 16,1%. Высокую активность в отношении MRSA проявили гликопептид ванкомицин и линезолид (100%).

У MSSA штаммов высокая резистентность выявлена к ампициллину и цефалоспоринолу третьего поколения, цефтазидим в 100% случаев. Не высокую активность в отношении штаммов MSSA проявили ингибиторозащищённые пенициллины, ампициллин /сульбактам амоксициллин/клавулановая кислота - 19 (44,1%) случаев, макролиды (эритромицин, азитрамицин) - 12 (27,9%) случаев, аминогликозиды, гентамицин, амикацин – 13 (30,2%) случаев.

Высокую активность штаммы MSSA проявили к ванкомицину, линезолиду - в 100%, к моксифлоксацину - 41 (95,3%) случай, левофлоксацину - 31 (72,1%) случай, цефалоспоринолу 4-го поколения, цефипиму - 44 (93,6%) случая, цефалоспоринолам третьего поколения, цефтриаксону и цефотаксиму - 26 (60,5%) случаев, частота определения чувствительных штаммов к оксациллину составила 29 (67,4%) случаев.

Частота определения чувствительных клинических штаммов *S. Pyogenes* к бензилпенициллину составляла 46 (77,9%) случаев, к ампициллину - 52 (88,1%) случая, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, ванкомицину были чувствительны – 56 (94,9%), к цефалоспоринолу 3 поколения (цефотаксиму и цефтриаксону) были чувствительны - 54 (91,5%), к цефиксиму - 48 (81,3%), к цефепиму - 51 (86,4%), макролидам эритромицину и азитромицину – 31 (72,1%), клиндамицину - 36 (83,7%) все выявленные штаммы в 100% были чувствительны к ванкомицину, линезолиду, меропенему, респираторным фторхинолонам, моксифлоксацину и левофлоксацину. Штаммы *S. Pyogenes*

были высоко резистентные к таким антибиотикам, как: гентамицин, амикацин - 44 (74,6%) и цефтазидим – 43 (72,8%).

Клинические штаммы *K.pneumoniae* обладали более выраженной устойчивостью, в 100% они были резистентные к ампициллину – 15 (71,4%), к ампициллин/сульбактаму и амоксициллин/клавулановая кислота, к макролидам, эритромицину, азитромицину, а также к ванкомицину - в 100% случаях. Высокую активность в отношении штаммов *K.pneumoniae* сохраняют карбапенемы (меропенем) в 100% случаев, фторхинолоны, цiproфлоксацин и моксифлоксацин - 19 (90,4%), левофлоксацин - 16 (76,1%), а также цефалоспорины, цефотаксим и цефтриаксон - 16 (76,1%), цефтазидим - 14 (66,7%), цефепим - 17 (85,7%), аминогликозиды, гентамицин и амикацин - 15 (71,4%). Резистентность клинических штаммов *E.coli* также наиболее высока была к ампициллину, оксациллину и ванкомицину - в 100% случаев. Высокую активность в 100% случаев проявили меропенемы, 16 (84,2%) - моксифлоксацин, а также гентамицин и амикацин – 15 (77,8%) случаев, цiproфлоксацин и цефепим - 13 (68,4%), цефотаксим и цефтриаксон (таблицы 4.1 и 4.2).

Таблица 4.1. - Резистентность клинических штаммов пневмопатогенов к антимикробным препаратам

Антибиотики	MSSA, N=43			MRSA, N=31			S.Pyogenes, N=59		
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
Бензилпенициллин	-	-	-	-	-	-	46 (77,9%)	12 (20,3%)	3 (5,1%)
Ампициллин	0	-	43 (100%)	0	-	31 (100%)	52 (88,1%)	-	9 (11,9%)
Ампициллин / сульбактам Амоксициллин / клавулановая кислота	19 (44,1%)	-	24 (55,8%)	0	-	31 (100%)	56 (94,9%)	-	3 (5,1%)
Оксациллин	29 (67,4%)	-	14 (32,5%)	0	-	31 100%	-	-	-
Цефотаксим Цефтриаксон	26 (60,5%)	-	22 (41,7%)	0	-	31 (100%)	54 (91,5%)	-	5 (8,5%)
Цефтазидим	0		100%	0	-	31 (100%)	16 (27,1%)		43 (72,8)
Цефепим	44 (93,6%)	-	3 (6,4%)	0	-	31 (100%)	51 (86,4%)		8 (13,5%)

Продолжение таблицы 4.1

Цеффиксим	-	-	-	0	-	31 (100%)	48 (81,3%)	-	11 (18,6%)
Гентамицин, амикацин	13 (30,2%)	-	30 (69,7%)	0	-	31 (100%)	15 (25,4%)		44 (74,6%)
Эритромиц. азитромицин	12 (27,9%)	-	31 (72,1%)	0	-	31 (100%)	43 (72,9%)	-	16 (27,1%)
Моксифлок сацин	41 (95,3%)	-	2 (4,6%)	8 (25,8%)		23 (74,2%)	59(100%)	-	0
Левифлокса цин	31 (72,1%)	-	12 (27,9%)	8 (25%)	-	23 (74,%)	59(100%)	-	0
Ципрофлок сацин	17 (39,5%)	-	26 (60,5%)	0	-	31 (100%)	52 (88,1%)	-	7 (11,9%)
Клиндами- цин	36 (83,7%)	-	7 (16,1 %)	-	5 (16,1 %)	26 (83,9%)	36 (83,7%)	-	12 (27,9%)
Меропенем	37 (86%)	-	6 (13,5%)	0		31 (100%)	59 (100%)		0
Ванкомицин	43 (100%)	-	0	31 (100%)	-	-	59 (100%)		0
Линезолид	43 (100%)	-	0	31 (100%)	-	-	59 (100%)		0

Таблица 4.2. - Резистентность клинических штаммов пневмопатогенов к антимикробным препаратам

Антибиотики	K.pneumoniae, N=21			E.coli, N=19		
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
Ампициллин	0	-	21 (100%)	0		19 (100%)
Ампициллин/ сульбактам Амоксициллин/ клавулановая кислота	6 (28,6%)	-	15 (71,4%)	4 (21,1%)	-	7 (73,7%)
Оксациллин	-	-	-	0	-	100%
Цефотаксим Цефтриаксон	16 (76,1%)	-	5 (23,8%)	11 (57,8%)	3 (15,7%)	2 (26,3%)
Цефтазидим	14 (66,7%)	3 (14,3%)	3 (14,3)	13 (68,4%)	-	6 (31,6%)
Цефепим	17 (85,7%)	4 (19%)	-	13 (68,4%)	2(10,5%)	4 (21,1%)
Гентамицин, амикацин	15 (71,4%)		6 (28,6%)	15 (77,8%)	4 (21%)	0
Эритромицин, азитромицин	0		100%	-	-	
Моксифлок сацин	19 (90,4%)		2 (9,5%)	16 (84,2%)	3 (15,8%)	-
Левифлоксацин	16 (76,1%)		5 (23,8%)	-	-	-
Ципрофлоксац ин	19 (90,4%)	-	2 (9,5%)	15 (78,9%)	-	3 (15,8%)
Меропенем	21 (100%)			19 (100%)	-	-
Ванкомицин	0		21 (100%)	0	-	19(100%)

Таким образом, результаты исследования показали, что у штаммов *S.aureus* выявляется высокий уровень MRSA (41,9%), что представляет угрозу для развития нозокомиальных инфекций. В отношении MSSA достаточно активны гликопептид (ванкомицин) и линезолид, а также оксациллин и цефалоспорины 3 и 4 поколения (цефотаксим, цефтриаксон и цефепим), респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин).

Сохраняют свою высокую активность в отношении *S.Pyogenes* бензилпенициллин, ампициллин/сульбактам и амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины 3 поколения и респираторные фторхинолоны. Уровень резистентности к ампициллину наиболее высок у *K.pneumoniae* и *E.coli*.

4.2. Комплексное лечение и эффективность целенаправленной этиотропной терапии у новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией

Результатом успешной антибактериальной терапии при лечении пневмонии является наличие улучшения состояния, нивелирование симптомов общей интоксикации, нормализация температуры тела, отсутствие дыхательной недостаточности и положительная рентгенологическая динамика [16, 24, 27, 31, 32, 138, 144].

При отсутствии эффекта от назначенной антибактериальной терапии в течение двое суток при тяжёлой и 2-3 суток при нетяжёлой пневмонии, а также при развитии серьёзных нежелательных лекарственных реакций проводится замена одного препарата на другой. При тяжёлом течении заболевания обязательным является внутривенное введение препаратов. Длительность терапии должна быть достаточной для подавления жизнедеятельности возбудителя. При правильном подборе антибактериальной терапии и быстром улучшении состояния достаточно 7 дней [35,86, 88, 109, 124, 158].

При тяжёлом течении заболевания и осложнениях пневмонии лечение проводится более длительно. Рекомендуют парентеральное лечение продолжать в течение 2-х дней после улучшения состояния. Далее необходимо переходить на пероральное назначение препаратов. Такая терапия называется «ступенчатая терапия».

Лечение пневмонии должно быть безопасным, дешёвым и менее травмирующим [78, 80, 153]. Правильное использование антибактериальных средств позволяет решить эти цели [45,49,51,67,74, 75, 77].

В ряде европейских клиник при лечении пневмонии исходят из высокой эффективности приёма антибиотиков, при этом строго рекомендуют учитывать характер бактерий, их устойчивость и резистентность самого организма пациента. С учётом этого детям от 1 до 6 месяца в качестве стартового антибактериального средства при внебольничной пневмонии применяют внутривенно амоксициллин/клавуланат в дозировке по 90 мг на 1 кг/массы тела в сутки в 2-3 приёма. Было установлено, что данный препарат имеет некоторые преимущества по сравнению с цефтриаксоном, он способен губительно воздействовать на листерии и энтерококки. Детям от 6 месяцев до 5 лет амоксициллин назначают в дозах по 50–60 мг на 1 кг веса в два приёма в течение суток [67,70,72].

В случае наличия риска резистентности пневмококка строго назначают амоксициллин в дозировке 90 мг на кг веса в 2–3 приёма в течение суток. Детям старше 5 лет и подросткам с тяжёлой пневмонией ряд исследователей назначает и рекомендует внутривенно амоксициллин/клавуланат по 90 мг на кг массы тела в сутки либо цефтриаксон по 80 мг на кг веса в сутки. При типичной пневмонии назначают амоксициллин в суточной дозе по 50–60 мг/кг веса, у пациентов из группы риска – в суточной дозе по 90 мг на кг веса. У детей с осложнёнными формами пневмонии внутривенно назначаются пенициллины либо цефалоспорины в дозировках соответственно возрастной группе. В Европейских стандартах лечения атипичной пневмонии назначают: у пациентов с пневмонией неясного

генеза применяется амоксициллин, при отсутствии эффекта в течение 24–36 ч – подключают макролид, а в случае невозможности наблюдения за пациентом применяют амоксициллин+макролид [27,31,45,51]. Эффект от терапии при пневмонии начинает наблюдаться спустя 24–36 ч. от начала лечения, при этом начинает уменьшаться температура тела ниже 38,0°C, появляется аппетит и заметно улучшается общее состояние больного. У пациентов с осложнёнными формами пневмонии данный эффект появляется спустя 3–4 суток после опорожнения полости деструкции.

Общая продолжительность терапии при неосложнённой типичной форме пневмонии, как правило, составляет 5 суток (2 суток после падения температуры тела) [7, 12 ,27,31].

Несмотря на разработанные схемы лечения, количество осложнений не уменьшается и требует поиска новых подходов к решению проблемы.

Прогноз даже при нетяжёлой пневмонии без терапии является очень серьёзным, ребёнок астенизируется, повышается риск перехода заболевания в хроническую стадию. В случае своевременного начала терапии исчезновение инфильтрата наблюдается в течение 7-14 суток, улучшение рентгенологической картины – в течение 30 суток, расстройства в системе лёгочного кровообращения – в течение 1–2 месяцев. [27,45,61,71,72]

В лечение пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни одновременно проводилась этиотропная терапия, патогенетическая терапия, которая включала коррекцию изменений со стороны гомеостаза, иммунной системы, а также коррекцию нарушений со стороны других органов и систем и симптоматическая терапия. До определения этиологии пневмонии препараты назначались с учётом условий и времени возникновения заболевания.

При эмпирической терапии назначались антибактериальные препараты, воздействующие на грамположительную флору и грамотрицательную флору, такие как: ампициллин и ампициллин/сульбактам в сочетании с аминогликозидами.

Детям с очень тяжёлой пневмонией применяли деэскалационный принцип антибиотикотерапии, начиная с цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксим или цефтриаксон), карбапенемы и гликопептиды.

После получения положительных результатов бактериологического исследования проводилась целенаправленная терапия, которая в каждом случае определялась индивидуально.

При стафилококковой инфекции назначали антистафилококковые пенициллины оксациллин в сочетании с аминогликозидами 16(30,2%) новорождённым детям и 21(38,1%) детям первого года жизни.

При стрептококковой инфекции назначали ампициллин, ампициллин/сульбактам в сочетании с аминогликозидами 12 (22,6%) новорождённым детям и 16(30%) детям первого года жизни. В качестве альтернативной антибактериальной терапии применяли цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Гликопептид ванкомицин 10-15 мг\кг каждые 12 часов в/в назначали 10(18,9%) новорождённым детям и 8(14,5%) с очень тяжёлой пневмонией. При пневмонии, вызванной энтеробактериями, назначали цефалоспорины 3-го поколения в сочетании с аминогликозидами 8(15%) новорождённым детям и 6(10,9%) детям первого года жизни с очень тяжёлой пневмонией. Карбапенемы меропенем или имипенем /целастин 25 мг\кг каждые 12 часов в/в получили 7(13,2%) новорождённых детей и 4(7,3%) детей первого года жизни с очень тяжёлой пневмонией. Выбор стартовой этиотропной терапии при пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3. - Выбор стартовой этиотропной терапии при пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни

Пневмония тяжёлая, отягощённая наличием модифицирующих факторов	Вероятный возбудитель	Препарат выбора	Альтернативный препарат
	Стафилококки, стрептококки пневмококки	Ампициллин/ сульбактам амоксициллин/ клавулановая кислота, цефотаксим, цефтриаксон, (монотерапия) или в комбинации с аминогликозидами)	Оксациллин + аминогликозид, ванкомицин, Карбапенемы
Пневмония очень тяжёлая с высоким риском неблагоприятного исхода	Стафилококки, стрептококки клебсиеллы, кишечная палочка, Candida albicans	цефотаксим, цефтриаксон, цефепим в комбинации с аминогликозидами) Флуконазол в/в	Ванкомицин + Аминогликозид Карбапенемы

В качестве патогенетической терапии проводилась: инфузионная терапия и терапия, направленная на восстановление водно-электролитного баланса и восстановление всех основных функций систем.

В качестве иммунозаместительной терапии были применены иммуноглобулин для внутривенного введения, пентоглобин и специфический иммуноглобулин, а также альфа интерферон Виферон №150000 МЕ.

17 (32,1%) новорождённым и 14(25,4%) детям первого года жизни со стафилококковой инфекцией применяли антистафилококковый иммуноглобулин по 1,5 мл через день 3-5 раз. Виферон №1 150000 МЕ, интерферон человеческий, рекомбинантного α -2 по 1 свече через каждые 6 часов в течение 5 дней применяли 19(35,8%) новорождённым детям и 35(63,6%) детям первого года жизни с пневмонией, развившейся на фоне или перенесённой ОРВИ.

Положительный эффект дало применение в/венного иммуноглобулина человека [IgG+IgM+IgA], пентоглобина в суточной дозе 5мл/кг в сутки в течение 3-х дней, у 10 (9,2%) новорождённых с внутриутробной

пневмонией и у 5 (4,6%) детей первого года жизни с пневмонией осложнившейся септическим процессом, вызванной грамотрицательной флорой.

В качестве патогенетической терапии проводили инфузионную терапию, рассчитывали объём жидкости, физиологическую потребность в жидкости и патологические потери. Инфузионная терапия проводилась кристаллоидными растворами (глюкоза 10%, Р. Рингера и р. NaCl 0,9%). В качестве отхаркивающих и муколитических средств назначали (амбраксол или карбоцистеин).

При развитии ДВС синдрома 19 (35,8%) новорождённым детям и 17 (30,9%) детям первого года жизни проводились трансфузии свежзамороженной плазмы, с целью заместительной терапии, при тяжёлой анемии назначались трансфузии отмытой эритроцитарной массой 11(20,7%) новорождённым детям и 8 (14,5%) детям первого года жизни.

В качестве не медикаментозного лечения 43(81,1%) новорождённым детям и 41(74,5%) детям первого года жизни с сатурацией ниже 92% проводилась оксигенотерапия через лицевую маску и интраназально. В тяжёлых случаях при прогрессировании дыхательных нарушений дети переводились на ИВЛ 8(15,1%) новорождённые дети и 6(10,9%) дети первого года жизни.

Следует отметить, что в результате проведённой этиотропной и патогенетической терапии у 42(79,2%) новорождённых и 40 (72,7%) детей первого года жизни на 6-7 день нормализовалась температура тела, наступало улучшение состояния, уменьшались симптомы интоксикации, уменьшалась одышка, отмечалась прибавка массы тела, отмечалась положительная динамика при повторном рентгенологическом обследовании, улучшались показатели гемограммы крови повышался эритропоэз, снижался лейкоцитоз и нормализовались показатели гуморального иммунитета.

Таким образом, у детей с бактериальной пневмонией положительные результаты были от назначения этиотропной и эмпирической терапии.

При пневмониях стафилококковой этиологии положительные результаты отмечались при назначении антистафилококковых пенициллинов в сочетании с аминогликозидами. При пневмониях стрептококковой этиологии положительный эффект был отмечен при назначении ингибиторозащищённых пенициллинов в сочетании с аминогликозидами, альтернативой которых были цефалоспорины третьего поколения. Назначение ванкомицина показало положительный результат у детей с очень тяжёлой формой пневмонии вызванной грамположительной флорой, а применение карбапенемов также показало высокий результат у детей с грамотрицательной этиологией пневмонии.

Положительные результаты были отмечены от назначения внутривенного иммуноглобулина Пентоглобина детям с внутриутробной пневмонией. Детям со стафилококковой инфекцией положительный эффект дало применение антистафилококкового иммуноглобулина по 1,5 мл через день 3-5 раз, детям с пневмонией, развившейся на фоне или перенесённой ОРВИ, применяли Виферон №1 150000 МЕ, интерферон человеческий, рекомбинантного α -2 по 1 свече через каждые 6 часов в течение 5 дней, где также отмечался положительный результат.

Обсуждение результатов

В структуре заболеваемости детей первых лет жизни, пневмонии по-прежнему занимают доминирующее и ведущее место. К развитию патологических процессов в лёгких у новорождённых детей предрасполагают анатомо-физиологические особенности органов дыхания новорождённых, а именно структурно-функциональная незрелость, низкий уровень приспособительных реакций и функциональная напряжённость системы органов дыхания [9,13,15]. Пневмонии у новорождённых детей являются общим инфекционным заболеванием как микробной, так и вирусной этиологии, в последние годы отмечается и хламидийная, уреоплазменная, микоплазменная, цитомегаловирусная этиология пневмоний [9,16]. Чаще всего инфицирование плода и новорождённого происходит восходящим путём, приводит к такому инфицированию, урогенитальная инфекция (циститы, бактериурия, кольпиты, цервициты, обострения хронического пиелонефрита) [17,18,20]. Доказано, что в этиологии постнатальной пневмонии ведущее место занимают стафилококки, синегнойная палочка, аденовирусы, энтеровирусы, цитомегаловирус, вирусы гриппа А и В, РС вирусы, кандиды и энтеробактерии.

При этом в организме ребёнка специфическую защиту от инфекционных патологий у детей первых 12 месяцев жизни играют антитела матери, обеспечивающие пассивный вариант иммунной защиты от множества инфекционных поражений. В организме ребёнка полученные от матери иммуноглобулины G продолжают циркулировать в течение 3-х недель, снижаясь почти в 2 раза к 60-90 суткам после рождения, при этом параллельно отмечается продукция иммуноглобулинов класса А и М [29, 34, 35, 36,43]. Иммунная система у детей на пневмонию и другие заболевания может реагировать по-разному, в некоторых случаях отмечается сильный иммунный ответ, а в других слабый. У детей с осложнённой очаговой или сегментарной пневмонией может развиваться вторичная иммунологическая

недостаточность. В случае развития острой пневмонии отмечается низкая активность находящихся в альвеолах лёгких макрофагов и фагоцитов [48, 49, 50, 80, 83].

Таким образом, преморбидные факторы и фоновые состояния могут влиять на изменения иммунитета при пневмонии, отягощённый акушерский анамнез, патологии течения беременности, гинекологические заболевания матери могут влиять на снижение абсолютных показателей Т- лимфоцитов и В-лимфоцитов, увеличивать синтез Ig M, что связано с внутриутробным инфицированием. Всё выше установленное свидетельствует об актуальности темы исследования и данные обстоятельства побудили продолжить поиск разработки новых методов лечения бактериальных пневмоний в данном направлении.

Исходя из этого целью настоящей научно-исследовательской работы явилось изучение клинико-генетической особенности течения бактериальной пневмонии и разработка этиопатогенетической терапии с учётом резистентности возбудителя у новорождённых и детей первого года жизни. Для успешного решения задач, поставленных в данной диссертационной работе, было обследовано 108 детей с бактериальной пневмонией, из них 53 (49,1%) - новорождённые дети и 55 (50,9%) - дети от одного месяца до 1 года. В связи с этим, для полноты исследования учитывая специфичность течения пневмоний, были вынесены следующие положения:

1. Современная этиологическая структура внутриутробной пневмонии представлена грамотрицательной флорой, где наибольшую долю занимают бактерии семейства Enterobacteriaceae *E. Coli*, в этиологической структуре постнатальной пневмонии и пневмонии у детей первого года жизни на современном этапе наибольшую долю занимают *S.aureus* и *S. Pyogenes*. Также в ходе исследования была установлена частота циркуляции резистентных клинических штаммов - 31 штамм MRSA (41,9%).

2. Результаты молекулярно-генетического исследования показали, что штаммы *S.aureus* и *S. Pyogenes* имели достаточно широкую генотиповую

разновидность. Корреляционный анализ показал, что клинические проявления напрямую коррелировали с количеством генов в хромосомной ДНК. В частности, при пневмонии с очень тяжёлым клиническим течением интенсивность клинических проявлений была более выражена в исследуемых образцах, и все осложнения пневмонии, длительность заболевания и летальные исходы были ассоциированы с таковыми штаммами.

3. Результаты исследования гуморального иммунитета показали достоверное снижение концентрации IgA и IgG в сыворотке крови новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлым и очень тяжёлым течением пневмонии. Концентрация IgM у новорождённых и детей первого года жизни была достоверно выше показателей детей контрольной группы и детей с тяжёлым течением пневмонии. После проведённого комплексного лечения и применения иммуномодулирующей терапии у новорождённых и детей первого года жизни отмечалось достоверное повышение концентрации IgA (г/л) и IgG (г/л) в сыворотке крови исследуемых детей.

4. Использование специфической этиотропной и патогенетической терапии привело к ранней положительной динамике основных клинических проявлений болезни. Значительно снизились, а в последующем полностью нивелировались симптомы общей интоксикации, наблюдалась положительная динамика веса, отмечалась положительная динамика в лабораторных показателях.

В ходе проведённого исследования с целью объективизации и полноты исследования новорождённые дети были разделены на 2 группы, в зависимости от тяжести течения заболевания. В первую группу вошли 26 (49,1%) новорождённых с тяжёлой пневмонией, с ДН I и II степени, из них у 5 (19,2%) новорождённых детей первой группы была диагностирована врождённая (внутриутробная) пневмония, которая развилась в первые 3 суток жизни, и у 21 (80,7%) новорождённого пневмония развилась в постнатальном периоде на фоне или после перенесённой ОРВИ.

Вторую группу составили 27 (50,9%) новорождённых с очень тяжёлой пневмонией, с ДН III – степени. У 10(37%) новорождённых была врождённая (внутриутробная) пневмония, у 17(62,9%) новорождённых - пневмония развилась в постнатальном периоде и была одним из очагов сепсиса.

Следует отметить, что в обеих группах мальчиков было больше, чем девочек. Состояние здоровья детей при поступлении проводилось по следующим показателям: весоростовой коэффициент окружности головы и груди. Выявляли фоновые состояния и сопутствующие заболевания.

Сравнительный анализ данных анамнеза матерей новорождённых детей обеих групп показал некоторые различия, у большинства матерей детей первой группы чаще регистрировался возраст от 18 до 35 лет - 17 (65,4%). У второй группы большую долю составляли матери старше 35 лет - в 16 (59,5%) случаях ($p < 0,01$).

Низкий социально-экономический уровень и неудовлетворительные жилищно-бытовые условия отмечались у подавляющего большинства семей новорождённых детей второй группы - в 22 (81,5%) случаях. При сравнительном анализе заболеваний мочеполовой системы и ИППП у матерей детей второй группы чаще отмечались такие заболевания, как: хронический пиелонефрит 19 (70,4%), цистит 17 (63%), неоднократные рецидивированные кольпиты в течение всей беременности – в 17 (63%) случаях, наличие хламидийной инфекции - 9 (33,3%) соответственно, ЦМВ - инфекции были у 11 (40,7%) матерей.

Достоверная разница была при сравнении обеих групп по соматическим заболеваниям, у матерей детей второй группы чаще, чем у матерей первой группы отмечались обострения хронического тонзиллита – 20 (74,1%) случаев, хронического гастрита – 13 (48,1%) случаев и хронического бронхита – 8 (29,6%) случаев, ЖДА - 22 (81,5%), ОРИ в разные сроки беременности - 25 (92,6%) случаев.

Сравнительный анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что в отличие от матерей детей первой группы у матерей второй группы чаще регистрировалась угроза прерывания настоящей беременности – 11 (42,3%) и 19 (70,4%) матерей соответственно, умеренная преэклампсия была у 2 (7,7%) и у 11 (40,7%) матерей соответственно, тяжёлая преэклампсия была у 1 (3,8%) матери первой группы и у 8 (29,6%) матерей второй группы.

У 7 (26,9%) матерей детей первой группы и у 17 (62,9%) матерей второй группы отмечалось раннее излитие околоплодных вод, у 6 (23,1%) и у 19 (70,4%) матерей соответственно отмечалось многоводие, у 2 (7,7%) и у 8 (29,6%) матерей было маловодие, грязные воды были у 7 (26,9%) и 17 (62,9%) матерей соответственно.

Кроме того, у детей второй группы в 2,5 раза чаще наблюдалась внутриутробная гипоксия (30,8% и 70,4%), асфиксия средне-тяжёлой степени и тяжёлая форма асфиксии встречалась только у детей второй группы, ЗВУР по гипотрофическому варианту отмечалась у детей первой группы – 6 (23,1%) случаев, ЗВУР по гипопластическому типу - 6 (22,2%) и диспластическому варианту - 4 (14,3%) только у детей второй группы. Отсутствие грудного вскармливания с рождения было у 5 (19,2%) и 17 (63,3%) детей соответственно. По сравнению с детьми второй группы, у детей первой группы чаще отмечался контакт с больными ОРВИ 18 (69,2% и 66,7%).

У детей второй группы также были сопутствующие заболевания, такие как: менингит - в 9 (33,3%) случаях, у 4 (14,8%) новорождённых была ГБН по групповой несовместимости, у 1 (3,7%) новорождённого отмечалась НГА.

Корреляционный анализ показал сильную корреляцию между такими факторами риска, как: железодефицитная анемия, ОРИ в разные сроки беременности и наличие ИППП ЦМВ-инфекции во время беременности.

Умеренная корреляция была выявлена между тяжестью и возрастом матерей моложе 18 лет и старше 35 лет, низким социально-экономическим

уровнем семей новорождённых детей. Между соматическими заболеваниями матерей, такими как: обострение хронического тонзиллита во время беременности, заболеваниями мочеполовой системы: пиелонефрит, цистит, кольпит, между отягощённым течением данной беременности, угрозой прерывания беременности, токсикозом в первую половину беременности, токсикозом во вторую половину беременности, ранним излитием околоплодных вод и грязными водами. Между патологией перинатального периода такой, как внутриутробная гипоксия, асфиксия во время родов, ЗВУР, недоношенность. Между сопутствующими заболеваниями новорождённых детей, такими как: ВПС, менингит, а также между тяжестью заболевания и искусственным вскармливанием с рождения. Полученные результаты сходятся с данными литературы, согласно которым можно сделать вывод, что на возникновение пневмонии у новорождённых влияет множество факторов. Наиболее значимыми из них являются: внутриутробная хроническая гипоксия плода, ИППП во время беременности у матери, кольпит, бактериальные вагинозы, грязные околоплодные воды и сопутствующие заболевания у новорождённых детей, что согласуется с данными Зосимова А.Н., Володиным Н.Н., Зубковым В.В. и др. [16,35,36,37].

Комплексное клинико-лабораторное обследование было проведено 55 (50,9%) детям с бактериальной пневмонией в возрасте от 1 месяца до 12 месяцев, госпитализированных в отделении грудного возраста и отделении реанимации НМЦРТ «Шифобахш» с 2012 по 2017 годы. Пик заболевания пневмонией приходился на осенне-зимний период – 32 (58,2%), весенний период - 15 (27,3%) и летний период – 8 (14,5%).

Все обследованные дети были распределены на две группы. Первую группу представили 27 (49,1%) детей с тяжёлой пневмонией. Вторую группу представили 28 (50,9%) - с очень тяжёлой пневмонией. Критериями включения детей в первую группу была ДН 1-2 степени, критерием включения детей во вторую группу была ДН 3 степени.

Результаты исследования показали, что у исследуемых детей обеих групп имелись неблагоприятные факторы и сопутствующие заболевания, которые повлияли на развитие и тяжесть заболевания.

У большинства матерей детей первой группы чаще регистрировался возраст от 18 до 35 лет - 18 (66,7%). Низкий социально-экономический уровень и неудовлетворительные жилищно-бытовые условия отмечались у 8 (30,6%) детей первой группы и у подавляющего большинства семей детей второй группы - в 24 (85,7%) случаях ($p < 0,01$).

Статистически значимая разница при сравнении двух групп ($p < 0,05$) была отмечена в группе среди хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы: пиелонефрит - у 8 (29,6%) и 19 (67,8%) матерей, цистит - у 10 (37%) и 17 (60,7%) матерей ($p < 0,05$), неоднократное рецидивирование кольпита в течение всей беременности отмечалось у 8 (29,6%) и 17 (60,7%) матерей ($p < 0,05$), наличие хламидийной инфекции было у 2 (7,4%) и 8 (28,5%) матерей соответственно ($p < 0,05$), ЦМВ-инфекции были у 8 (29,6%) матерей детей первой группы и у 13 (46,4%) матерей детей второй группы ($p < 0,01$). Железодефицитная анемия была диагностирована у 13 (48,1%) и 21 (75%) матерей соответственно.

При сравнительном анализе социальных факторов у детей обеих групп были выявлены статистически значимые различия, такие как: позднее обращение за медицинской помощью - в 13 (48,1%) и 28 (100%) случаях, неэффективная терапия на первых этапах развития заболевания - была в 9 (33,3%) и 26 (92,8%) случаях соответственно, отсутствие необходимого комплекса обследования ребёнка, в первую очередь рентгенологического обследования - отмечалось у 11 (40,7%) детей первой и 26 (92,8%) детей второй группы.

Достоверная разница отмечалась при сравнении сопутствующих заболеваний, таких как: перинатальная энцефалопатия - у 9 (33,3%) и 19 (67,8%) детей соответственно, рахит был у 7 (25,9%) и у 16 (57,1%) детей, хроническое расстройство питания было у 4 (14,8%) и 12 (42,8%) детей

соответственно, аномалии конституции - у 4 (14,8%) детей первой и 14 (50%) детей второй группы. Врождённые пороки сердца были у 3 (11,1%) и у 8 (28,5%) детей соответственно.

У детей второй группы было больше сопутствующих заболеваний, чем у детей первой группы. Такие сопутствующие заболевания как: гипотрофия 2-3 степени, сочетанные пороки сердца, стеноз лёгочной артерии, хромосомные заболевания отмечались только у детей с очень тяжёлой пневмонией.

Корреляционный анализ факторов риска показал, что у исследуемых детей развитие и тяжесть заболевания напрямую были связаны с такими факторами как: железодефицитная анемия ($r=0,726$), ОПИ в разные сроки беременности ($r=0,734$), наличие TORCH - инфекции у матери во время беременности, ЦМВ-инфекции ($r=0,723$), низкий социально-экономический уровень семей детей, неэффективная терапия на первых этапах развития заболевания, а также между тяжестью заболевания и искусственным вскармливанием с рождения.

Умеренная корреляционная связь отмечалась между такими факторами как: позднее обращение за медицинской помощью, отсутствие рентгенологического обследования, между сопутствующими заболеваниями, такими как: перинатальная энцефалопатия, хронические расстройства питания, аномалии конституции, перенесённые заболевания в период новорождённости как: пневмония и сепсис, что согласуется с литературными данными: Геппе Н.А. и соавторы, Горбич О.А. и соавторы, Каганов С. Ю. [18,21,42].

При сравнительном анализе клинической картины заболевания у новорождённых детей обеих групп выявлены статистически значимые различия среди лёгочных нарушений: у 15 (57,7%) новорождённых детей первой группы отмечалась - ДН - I степени, у 11 (42,3) новорождённых была ДН-II степени, у 27 (100%) детей второй группы была дыхательная недостаточность III степени.

При аускультации лёгких ослабленное дыхание выслушивалось у 18 (69,2%) детей первой и у 26 (96,3%) детей второй группы, отсутствие хрипов было у 10 (38,5%) детей первой группы.

Среди системных нарушений признаки инфекционного токсикоза в виде серого колорита кожи были у 11 (42,3%) новорождённых первой группы и 27 (100%) второй группы. У детей первой группы в основном отмечалось повышение температуры тела до 38,5°C в 20 (76,9%) случаях, у новорождённых второй группы в 19 (70,4%) случаях отмечалась фебрильная температура тела от 38,6°C до 39,5°C, а у 8 (29,6%) детей отмечалась гипертермическая температура тела свыше 39,6°C, с продолжительностью более 5 дней от начала заболевания.

Изменение поведения детей первой группы чаще выражалось в виде беспокойства, нарушения ритма сна и бодрствования, мышечный тонус был повышен у 15 (57,7%) детей первой и у 9 (33,3%) детей второй группы. Вялость, мышечная гипотония, гипорефлексия, отказ от сосания были у 11 (42,3%) и 18 (66,7%) новорождённых соответственно.

Неспецифический признак как гепатомегалия были у 7 (26,9%) новорождённых первой группы и у 20 (74,1%) новорождённых второй группы, олигурия у 7 (26,9%) новорождённых первой и у 16 (59,2%) новорождённых второй группы.

Гемодинамические нарушения в виде тахикардии отмечались у 18 (69,2%) детей первой группы и у 10 (37%) детей второй группы, брадикардия отмечалась только у детей второй группы.

Острое течение с длительностью заболевания от 14 до 30 дней отмечалось у 26 (100%) детей первой и у 16 (59,3%) детей второй группы, в 11 (40,7%) случаях у детей второй группы отмечалось затяжное течение с длительностью заболевания от 45 до 50 дней.

Описанные клинические проявления у детей с пневмонией сходятся с данными литературы, однако, следует отметить, что данные клинические проявления могут также наблюдаться у новорождённых детей и на фоне

респираторного-дистресс синдрома, поэтому в диагностике пневмонии необходимо рентгенологическое исследование [38,41,42].

Результаты рентгенологического исследования показали, что у детей второй группы в 17 (69%) случаях были очагово-сливные пневмонии, а также двусторонний процесс поражения лёгких в 16 (59,2%) случаях. У детей первой группы в большинстве случаев отмечались очаговые 20 (76,9%), реже очагово-сливные пневмонии 6 (23,1%), в большинстве случаев отмечался односторонний воспалительный инфильтративный процесс поражения.

Внелёгочными осложнениями пневмонии у детей первой группы были ДВС синдром в стадии гипокоагуляции в 9 (34,6%) случаях, нейротоксикоз I фазы отмечался в 11(42,3%) случаях. У всех детей данной группы был благоприятный исход заболевания.

У детей второй группы лёгочными осложнениями пневмонии были бактериальная деструкция лёгкого в 2 (7,4%) случаях, отёк лёгкого в 3 (11,1%), инфекционно-токсический шок в 6 (22,2%) случаях, лёгочная гипертензия в 4 (14,8%), пневмоторакс в 2 (7,4%) случаях. Летальный исход был в 3 (11,1%) случаях.

Результаты лабораторных исследований показали в большинстве случаев лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг нейтрофилов влево, увеличение СОЭ, и анемию, у детей обеих групп при поступлении отмечалось повышение С-реактивного белка. Свыше 6 мг/л. По наблюдениям Н.Н. Володина и соавторов, увеличение С-реактивного белка, более 6 мг/л, указывает на бактериальную инфекцию у доношенных детей [16,28,34].

При сравнительном анализе клинической картины заболевания у детей первого года жизни были выявлены статистически значимые различия: у 18 (66,7%) детей первой группы основным лёгочным признаком была ДН 1 степени, у 9 (33,3%) детей - ДН 2 степени, у всех 28 (100%) детей второй группы отмечались признаки ДН 3 степени. У 23 (85,2%) детей первой группы при поступлении отмечалось субфебрильное повышение температуры тела до 38,0°C, фебрильная температура от 38,1°C до 39,5°C

отмечалась у 4 (14,8%) и у 10 (35,7%) детей соответственно, у детей второй группы - в 18 (64,2%) случаях отмечалась гипертермическая температура тела свыше 39,6°C, беспокойство, капризность, мышечный гипертонус был у 22 (81,5%) детей первой группы и у 8 (28,5%) детей второй группы, вялость, гипотония, гипорефлексия была в 5 (18,5%) и 20 (71,4%) случаях соответственно, следует отметить, что у детей второй группы отмечались фебрильные судороги в 9 (32,1%) случаях.

Достоверная разница отмечалась при сравнении гемодинамических нарушений детей обеих групп, тахикардии отмечались у 22 (81,5%) детей первой и 10 (37) детей второй группы, брадикардия отмечалась только у детей второй в 18 (64,3%) случаях, также у детей данной группы апноэ в сочетании с брадикардией в 16 (57,1%) случаях. Достоверная разница отмечалась при сравнении внелёгочных осложнений пневмонии у детей обеих групп, таких как: парез кишечника - в 3 (11,1%) случаях у детей первой группы и у 12 (42,8%) детей второй группы, ДВС синдром в стадии гипокоагуляции - в 7 (25,9%) и 18 (64,3%) случаях, нейротоксикоз был у 8 (28,6%) и 16 (57,1%) соответственно.

Лёгочные осложнения встречались только у детей второй группы. В 3 (10,7%) случаях пневмония осложнилась лёгочной деструкцией, в 3 (10,7%) случае отмечался инфекционно-токсический шок и отёк лёгкого и пневмоторакс был в 1(3,5%) случае, в 4 (14,3%) отмечался летальный исход.

При сравнении данных рентгенологического исследования у детей обеих групп также отмечалась статистически достоверная разница, односторонний характер поражения лёгкого отмечался в 21 (77,8%) и 13 (28,6%) случаях, двусторонняя пневмония отмечалась в 6 (22,2%) и 15 (53,6%) случаях соответственно, очагово-сливные пневмонии встречались чаще - у 19 (67,8) детей второй группы, сегментарные пневмонии отмечались только у детей второй группы - в 5 (17,8%) случаях.

Достоверная разница между двумя группами отмечалась при сравнении показателей крови. У детей первой группы количество эритроцитов было

до $3,87 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 110г/л, цветной показатель - 0,9%, лейкоциты – $10,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерные клетки составляли 10%, СОЭ достигала 17 мм/час.

У детей второй группы с очень тяжёлой пневмонией в анализе крови количество эритроцитов было до $2,86 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин составил до 95г/л, цветной показатель - 0,9%, лейкоциты были повышены до $16,9 \times 10^9$ /л, эозинофилы - 2,7 %, также отмечалось повышение палочкоядерных лейкоцитов до 14,1%; сегментоядерные лейкоциты были до 39,1%; лимфоциты до 49,2%; моноциты до 3,98%, СОЭ увеличилась до 29,3 мм/ч у 17 больных. Гематокрит был выше 38-42%

Все описанные клинические проявления у детей первого года жизни с бактериальной пневмонией согласуются с литературными данными (Зосимов А.Н. и соавторы, Ибрагимова Ж.Р., Кветная А.С. и соавторы) [37,41].

Этиологическая структура пневмонии связана с возрастом детей. Внутриутробные и перинатальные пневмонии вызывают цитомегаловирус, вирус краснухи, простого герпеса, а также бактерии *S.agalactiae*, *L.monocytogenes*, *Enterobacteriae*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*, у детей от одного до 3 месяцев атипичные пневмонии обусловлены *C.trachomatis* [55,66,76]. У детей от 4 месяцев до 5 лет ведущими возбудителями пневмонии являются *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.pneumoniae*, а также *M.tuberculosis* а также вирусы, в том числе и респираторно-синцитиальный вирус. У детей от 5 до 15 лет возбудителями пневмонии являются *S.pneumoniae* *M.pneumoniae* и *C.pneumoniae*, а также *M.tuberculosis* [10,13,28,35].

Анализ данных бактериологического исследования у новорождённых детей с пневмонией показал, что этиологическую структуру внутриутробной пневмонии в большинстве случаев составили грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Удельный вес *E. coli*, высеянной из задней стенки глотки составил - 7 (46,7%), из крови - 9 (100%). Грамположительная флора была выявлена в редких случаях, удельный вес *S.aureus* и *S.agalactia* составил 2 (13,3%). В то время как этиологическую структуру пневмоний,

осложнившихся сепсисом, представили грамположительные и грамотрицательные бактерии, удельный вес *S.aureus*, высеянного из задней стенки глотки, составил - 4 (23,5%), в крови – 6(37,5%).

Этиологическая структура пневмонии развившейся на фоне или после перенесённой ОРВИ, была представлена грамположительными бактериями, удельный вес *S.aureus*, высеянного из задней стенки глотки, составил 9(47,4%), из крови 1 (5,2%). Полученные результаты согласуются с данными литературы, что этиологическая структура пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни имеет возрастные отличия. [16,34,35,42] Этиологическую структуру внутриутробных пневмоний представляют энтеробактерии, стрептококки группы В, стафилококки и хламидии, в этиологии постнатальной пневмонии ведущее место занимают золотистый стафилококк, а также вирусы: аденовирусы, вирус гриппа А и В, (Самсыгина Г.А., Зубков В. В. и соавторы) [38,66,67].

Результаты анализа этиологической структуры пневмонии у детей первого года жизни показали, что этиологическая структура бактериальной пневмонии у детей обеих групп в большинстве случаев была представлена грамположительной флорой, где наибольшую долю занимали *S.aureus* и *S. Pyogenes*. У детей первой группы чаще бактерии высеивались в монокультуре из задней стенки, крови и БА. У детей второй группы чаще встречались двухкомпонентные бактериальные ассоциации. У детей первой группы доля *S.aureus*, высеянная из задней стенки глотки, составила 6 (22,2%), в крови - 2 (50%), из БА 4 (44%). У детей второй группы доля *S.aureus*, высеянная из задней стенки глотки, составила 5 (18,5%), в крови - 6 (37,5 %), из БА – 7 (50%).

Доля *S. Pyogenes* у детей первой группы из задней стенки глотки составила 4 (16%), в крови - 2 (50%), из БА - 3 (33,3%). У детей второй группы доля *S. Pyogenes* из задней стенки глотки составила 4 (14,8%), в крови - 5 (31,5%), из БА - 5 (35,7%). Доля *S.aureus*+*S.Pyogenes* в бактериальных ассоциациях у детей первой группы составила 3(12%), доля

S.aureus+*K.pneumoniae* - 2(8%), доля *S. pyogenes*+*K.pneumoniae* составила 1(4%), доля *S.aureus*+*Candida albicans* составила 1(4%). Доля *S.aureus*+*S. Pyogenes* в бактериальных ассоциациях у детей второй группы составила 5(33,3%), доля *S. pyogenes*+*K.pneumoniae* составила 3(11%), *S.aureus*+*Candida albicans* составила 2(7,4%). Остальные виды микроорганизмов, такие как: *S.pneumoniae*, *S.epidermalis*, *Candidaalbicans* высевались реже.

Полученные результаты сходятся с литературными данными, что у детей до 1 года, в основном, встречается стафилококковая этиология пневмоний, вызванная пиогенными штаммам стрептококка, и редко вызывает пневмонию у детей старше 4-5 лет (Баранов А.А. и соавторы). Пневмонии, вызванные пневмококком, преобладает в развитых странах, а пневмонии, вызванные стафилококком, преобладают в развивающихся странах [90,91,92].

Результаты исследования гуморального иммунитета у новорождённых детей показали, что средние значения IgA ($0,05 \pm 0,01$), IgM ($0,73 \pm 0,2$) и IgG ($3,2 \pm 0,14$) в сыворотке крови детей первой группы были значительно ниже аналогичных показателей контрольной группы – IgA ($0,5 \pm 0,06$), IgM ($0,82 \pm 0,04$) и IgG ($10,2 \pm 0,51$), ($p < 0,05$). Среднее значение IgA ($0,03 \pm 0,05$) и IgG ($2,6 \pm 0,09$) детей второй группы также было достоверно ниже показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Показатели IgM ($2,2 \pm 0,01$) детей второй группы были значительно выше показателей контрольной группы и детей первой группы ($p < 0,05$). Средние значения IgA ($0,03 \pm 0,05$) и IgG ($2,6 \pm 0,09$) детей второй группы также были ниже показателей детей первой группы – IgA ($0,05 \pm 0,02$) и IgG ($3,2 \pm 0,14$), однако, статистически достоверная разница не отмечалась.

К моменту выздоровления у детей первой группы отмечалось достоверное повышение концентрации IgA ($0,12 \pm 0,01$) и IgG ($7,9 \pm 0,2$) ($p < 0,05$) и умеренное повышение концентрация IgM ($1,2 \pm 0,04$). У детей

второй группы отмечалось достоверное повышение IgA ($0,06 \pm 0,05$) и IgG ($4,8 \pm 0,1$) ($p < 0,05$) и умеренное повышение IgM ($2,6 \pm 0,09$).

Результаты исследования показали, что полученные данные указывают на выраженные нарушения гуморального звена иммунитета у новорождённых детей обеих групп с бактериальной пневмонией, которые приводят к вторичной иммунной недостаточности, что согласуется с литературными данными (Фролова Н. А. и соавторы, Шабалдин А. В. и соавторы) [89,95].

Результаты исследования гуморального иммунитета у детей первого года жизни показали, что средние значения IgA ($0,04 \pm 0,05$) и IgG ($5,6 \pm 0,2$) в сыворотке крови детей первой группы были значительно ниже аналогичных показателей контрольной группы - IgA ($0,6 \pm 0,1$), и IgG ($11,4 \pm 0,25$) ($p < 0,05$), среднее значение IgM ($0,53 \pm 0,02$) детей первой группы также оказалось ниже соответствующих показателей детей контрольной группы, однако эти данные не были статистически достоверны. Среднее значение IgA ($0,032 \pm 0,01$) и IgG ($4,2 \pm 0,09$) детей второй группы также было ниже показателей контрольной группы IgA ($0,6 \pm 0,1$) и IgG ($11,4 \pm 0,25$) ($p < 0,05$). Показатели IgM ($2,4 \pm 0,08$) были существенно выше таких же показателей детей контрольной группы IgM ($0,63 \pm 0,02$) и первой группы, IgM ($0,53 \pm 0,02$). Во время выздоровления у детей с бактериальной пневмонией были получены следующие данные: у детей первой группы отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение концентрации IgA ($2,1 \pm 0,07$) и IgG ($9,22 \pm 0,2$) и умеренное повышение концентрация IgM ($1,2 \pm 0,04$). У детей второй группы отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение IgA ($1,6 \pm 0,05$) и IgG ($8,4 \pm 0,3$) и умеренное повышение IgM ($2,9 \pm 0,1$). Учитывая бактериальную причину воспаления, при пневмониях более сниженная продукция IgA и IgG у детей обеих групп отображает отсутствие достаточного местного и общего иммунитета, что говорит о выраженных нарушениях гуморального звена иммунитета у детей обеих групп с бактериальной пневмонией, приводящей к вторичной иммунной

недостаточности, и диктует необходимость включения в комплексную терапию препаратов иммунокорректирующего действия, полученные результаты сходятся с литературными данными (Фролова Н. А. и соавторы, Shen, C, Sugitharini V.) [89,176,179].

Согласно литературным данным, в настоящее время известно, что клинические проявления и течение патологии инфекционной природы, включая пневмонии, напрямую коррелируют с генотипической характеристикой этиологического агента. Установление частоты встречаемости генов патогенности в хромосоме у штаммов *S.aureus*. и *S. Pyogenes*, выявленных у новорождённых детей и детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией, представило клинический интерес. Результаты исследования показали, что штаммы *S. Aureus* и *S. Pyogenes*, которые явились этиологическими агентами пневмонии, имели достаточно широкую генотиповую разновидность. У новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлой пневмонией относительно чаще в хромосомной ДНК штаммов *S.aureus* в 22(66,7%) случаев был обнаружен генотип одного гена (*Sak*). Ген (*Pls*) был обнаружен в 6 (18,2%) случаях. Генотип из комбинации 2 генов (*Sak, scp*) был обнаружен в 4 (12,1%) случаях. Генотип из комбинации всех трёх генов (*Pls, Sak, scp*) был обнаружен в 1 (3%) случае.

У детей с очень тяжёлой пневмонией наиболее часто был обнаружен генотип из вариации всех трёх генов (*pls, sak, scp*) - в 27 (65,8%) случаях. В 11 (26,8%) случаях был обнаружен генотип из комбинации двух генов (*sac, scp*), генотип из 1 гена (*Sak*) был обнаружен в 2 (6,25%) случаях и ген (*Pls*) был обнаружен в 1 (2,4%) случае.

В штаммах ДНК *S. Pyogenes*, которые получены от больных с тяжёлой пневмонией, были обнаружены 5 генотипов в сочетании с различными хромосомными генами. В 17 (73,9 %) случаях был обнаружен генотип из сочетания трёх генов (*ScpA, lmb, hylA*), генотип из комбинации четырёх генов (*ScpA, lmb, hylA, bca*) был обнаружен в 4 (17,4%) случаях, генотип из пяти генов (*scpA, lmb, hylA, bac, bca*) был обнаружен только в 2 (8,7%)

случаях. У детей с очень тяжёлой пневмонией в образцах ДНК *S.Pyogenes* чаще - в 24 (66,7%) случаях, был обнаружен генотип из вариации всех пяти генов (*scpA*, *lmb*, *hylA*, *bac*, *bca*). Генотип из комбинации четырёх генов (*ScpA*, *lmb*, *hylA*, *bca*) был выявлен в 10 (27,8%) случаях, генотип из сочетания трёх генов *ScpA*, *lmb*, *hylA* был выявлен в только в 2 (5,5%) случаях.

Также был проведён корреляционный анализ между генотипами и тяжестью, длительностью и исходом заболевания у новорождённых и детей первого года жизни. Статистически достоверная сильная связь была выявлена между тяжестью заболевания, длительностью лечения и исходом заболевания между генотипами (*Sak*) и генотипами (*Pls*, *Sac*, *scn*). Между генотипами (*Sak*, *Sac*), тяжестью и длительностью заболевания, и между исходом заболевания была выявлена умеренная связь.

Также статистически достоверная сильная связь была выявлена между генотипами (*ScpA*, *lmb*, *hylA*), (*ScpA*, *lmb*, *hylA*, *bca*) и (*ScpA*, *lmb*, *hylA*, *bac*, *bca*) и тяжестью заболевания, длительностью лечения и исходом заболевания.

Следовательно, корреляционный анализ показал, что количество клинических признаков и их проявления напрямую коррелировали с количеством генов в хромосомной ДНК. В частности, при очень тяжёлой пневмонии интенсивность клинических проявлений была более выражена в исследуемых образцах, и все осложнения пневмонии, длительность заболевания и летальные исходы были ассоциированы с таковыми штаммами, что согласуются с литературными данными (Otto M. и соавторы, Quilty S., Pozzi C. и соавторы) [167,168].

В цели установления частоты и циркуляции резистентных клинических штаммов тестированы 31 штамм MRSA, 43 штамма MSSA, 59 штаммов *S.Pyogenes*, 21 штаммов *K.pneumoniae* и 9 штаммов *E.coli*, выделенных из слизистой задней стенки глотки, бронхиального аспирата и крови. За период с 2012 по 2017 годы результаты исследования показали,

что у штаммов *S.aureus* отмечался высокий уровень MRSA (41,9%) и это представляет угрозу развития нозокомиальных инфекций.

Результаты антибиотикограмм показали, что в отношении MSSA достаточно активны гликопептид (ванкомицин), линезолид, а также оксациллин и клиндамицин, цефалоспорины 3 и 4 поколения (цефотаксим, цефтриаксон и цефепим), респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин).

Сохраняют свою высокую активность в отношении *S.Pyogenes* бензилпенициллин, ампициллин/сульбактам и амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины 3 поколения и респираторные фторхинолоны. Уровень резистентности к ампициллину наиболее высок у *K.pneumoniae* и *E.coli*. Результаты проведённого исследования сходятся с литературными данными, что MRSA устойчивы ко всем В-лактамам антибиотикам (пенициллину, цефалоспорином и карбапенемам), за исключением 5 поколения цефалоспоринов (так называемых анти-MRSA-цефемов), (Carrillo-Marquez M.A. и соавторы, DeLeo FR. и соавторы) [105, 118].

Согласно литературным данным в большинстве случаев пневмонии имеют бактериальную этиологию, в связи с этим, начальная терапия должна быть эмпирической и должна быть начата с начала заболевания [14,18,27].

В лечение пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни одновременно проводилась этиотропная терапия, патогенетическая терапия, и симптоматическая терапия. До определения этиологии пневмонии эмпирически назначались антибактериальные препараты, воздействующие на грамположительную флору и грамотрицательную флору, такие как: ампициллин и ампициллин/сульбактам в сочетании с аминогликозидами. Детям с очень тяжёлым течением пневмонии применяли деэскалационный принцип антибиотикотерапии, начиная с цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксим или цефтриаксон), карбапенемы и гликопептиды.

После получения положительных результатов бактериологического исследования проводилась целенаправленная терапия.

При стафилококковой инфекции назначали антистафилококковые пенициллины оксациллин в сочетании с аминогликозидами 16(30,2%) новорождённым детям и 21(38,1%) детям первого года жизни.

При стрептококковой инфекции назначали ампициллин, ампициллин/сульбактам в сочетании с аминогликозидами 12 (22,6%) новорождённым детям и 16(30%) детям первого года жизни. В качестве альтернативной антибактериальной терапии применяли цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Гликопептид ванкомицин 10-15 мг\кг каждые 12 часов в/в назначали 10(18,9%) новорождённым детям и 8(14,5%) с очень тяжёлой пневмонией. При пневмонии, вызванной энтеробактериями, назначали цефалоспорины 3-го поколения в сочетании с аминогликозидами 8(15%) новорождённым детям и 6(10,9%) детям первого года жизни с очень тяжёлой пневмонией. Карбапенемы меропенем или имипенем /целастин 25 мг\кг каждые 12 часов в/в получили 7(13,2%) новорождённых детей и 4(7,3%) детей первого года жизни с очень тяжёлой пневмонией.

В качестве патогенетической терапии проводилась: инфузионная терапия, а также терапия направленная на восстановление водно-электролитного баланса и восстановление всех основных функций систем.

В качестве иммунозаместительной терапии были применены иммуноглобулин для внутривенного введения, пентоглобин и специфический иммуноглобулин, а также альфа интерферон Виферон №150000 МЕ.

17 (32,1%) новорождённым и 14(25,4%) детям первого года жизни со стафилококковой инфекцией применяли антистафилококковый иммуноглобулин по 1,5 мл через день 3-5 раз. Виферон №1 150000 МЕ, интерферон человеческий, рекомбинантного α -2 по 1 свече через каждые 6 часов в течение 5 дней применяли 19(35,8%) новорожденным детям и 35(63,6%) детям первого года жизни с пневмонией, развившейся на фоне или перенесённой ОРВИ.

Положительный эффект дало применение в/венного иммуноглобулина человека [IgG+IgM+IgA], пентоглобина в суточной дозе 5мл/кг в сутки в течение 3-х дней, у 10(9,2%) новорождённых с внутриутробной пневмонией и у 5(4,6%) детей первого года жизни с пневмонией осложнившейся септическим процессом, вызванной грамотрицательной флорой.

В качестве не медикаментозного лечения 43(81,1%) новорождённым детям и 41(74,5%) детям первого года жизни с сатурацией ниже 92% проводилась оксигенотерапия через лицевую маску и интраназально. В тяжёлых случаях при прогрессировании дыхательных нарушений дети переводились на ИВЛ 8(15,1%) новорождённые дети и 6(10,9%) дети первого года жизни.

Следует отметить, что в результате проведённой этиотропной и патогенетической терапии у 42(79,2%) новорождённых и 40 (72,7%) детей первого года жизни на 6-7 день нормализовалась температура тела, наступало улучшение состояния, уменьшались симптомы интоксикации, уменьшалась отдышка, отмечалась прибавка массы тела, отмечалась положительная динамика при повторном рентгенологическом обследовании, улучшались показатели гемограммы крови повышался эритропоэз, снижался лейкоцитоз и нормализовались показатели гуморального иммунитета.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Этиология пневмонии у новорождённых детей и детей первого года жизни отличается специфичностью. Основным возбудителем внутриутробной пневмонии были бактерии *E.coli*. Основным этиологическим агентом постнатальной пневмонии, осложнившейся сепсисом, и пневмонии, развившейся на фоне ОРВИ, являются штаммы золотистого стафилококка, гноеродный стрептококк. У детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией этиологическая структура в большинстве случаев также представлена грамположительными бактериями *S. aureus* и *S. Pyogenes*, [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 7-А, 10-А, 11-А, 12-А, 14-А, 15-А, 17-А].

2. Тяжесть, длительность и исход пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни напрямую коррелируют с количеством генов в хромосомной ДНК. При очень тяжёлой пневмонии интенсивность клинических проявлений более выражена в исследуемых образцах, и все осложнения пневмонии и летальные исходы ассоциированы с таковыми штаммами [5-А, 6-А, 8-А, 21-А, 22-А, 23-А].

3. У новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией выявлены выраженные нарушения гуморального звена иммунитета, приводящие к вторичной иммунной недостаточности [9-А, 16-А, 18-А, 19-А].

4. Установлена частота циркуляции резистентных клинических штаммов MRSA - 31 (41,9%) штамм. Установлена высокая частота резистентности штаммов MRSA ко всем антибактериальным препаратам пенициллинового ряда, цефалоспорином 3 и 4 поколения, к карбапенему (меропенему), к 14-15 членным макролидам, аминогликозидам 2 и 3 поколения, фторхинолону 2 поколения (ципрофлоксацину). Установлена

высокая чувствительность MRSA к гликопептиду (ванкомицину) и ленизолиду в 100% случаях [13-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. С целью определения этиологии бактериальных пневмоний необходимо в качестве исследуемого материала забирать мазки из задней стенки глотки, крови и БА (в случае интубирования трахеи) для микробиологического исследования.

2. При одновременном обнаружении условно-патогенной микрофлоры в нескольких биологических материалах этиологически значимыми концентрациями необходимо считать: для БА – $\geq 10^3$ КОЕ/мл; для зева - $\geq 10^4$ КОЕ/мл.

3. Обнаружение у больных с бактериальной пневмонией штаммов *S.aureus*, *S. Pyogenes*, *E.Coli*, *K.pneumoniae* в бактериальных ассоциациях в этиологически значимых концентрациях свидетельствует о тяжёлом клиническом течении заболевания, что необходимо учитывать при лечении больных.

4. Использование комплекса лабораторных исследований, таких как: бактериологическое исследование, ПЦР-метод, в короткие сроки позволяет получить достоверные результаты, проводить контроль резистентности возбудителей для этиотропной антибактериальной терапии.

5. Составленные схемы антибактериальной терапии рекомендуется использовать при лечении бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни.

Список литературы

Список использованных источников

- [1] Адуллаева Н.А. Особенности течения пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы: авторефер. дис. канд. мед. наук // Н. А. Абдуллаева. - Душанбе. - 2011.
- [2] Абдурахимов Р.М. Некоторые вопросы эпидемиологии пневмоний у детей в Республике Таджикистан / Абдурахимов Р.М., Вохидов А.В. // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - 2019. - №4. С. 347-353.
- [3] Акатов А.К. Систематика стафилококков и лабораторные методы их идентификации / Акатов А.К., Хатеневвер М.Л. // В кн.: Стафилококки и стафилококковая инфекция. - 1980. - Том.1.- №2.- С. 4-24.
- [4] Александрович Ю. С. Интенсивная терапия новорождённых / Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. – Спб: изб. Н-Л, 2013.- 672 с.
- [5] Алиева А. И. Диагностика неонатальных пневмоний: клинико-микробиологическое и иммунологическое аспекты: авторефер... докт. мед. наук // Алиева. А. И. – Москва. – 2018. – 49 с.
- [6] Алиева А.И. Клинико-микробиологические и иммунологические (TLR2, TLR4) особенности новорождённых, находящихся на ИВЛ / Алиева А.И., Свитич О.А., Рассказова Н.Д., Ганковская Л.В. // Ученые записки Орловского государственного университета. - 2014. - №7 (63). - С. 116-117.
- [7] Абатуров А.Е. Особенности антибактериальной терапии респираторных инфекций у детей / Абатуров А.Е., Герасименко О.Н.// Здоровье ребёнка. - 2014. - №5 (56). – С. 61-65.
- [8] Байгозина Е.А. Молекулярно-генетические основы патогенеза нозокомиальной пневмонии. / Байгозина Е.А., Совалкин В.И., Долгих В.Т. // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. –Т. 72, №6.- С. 24-27.

- [9] Боконбаева С.Дж. Этиологическая структура врождённых пневмоний / Боконбаева С.Дж., С.Т. Нуржанова, А.А. Какеева // Вестник КРСУ.- 2015. - Т.15, №4. - С. 26 - 28.
- [10] Валиев М.Н. Этиологические аспекты внебольничных пневмоний у детей раннего возраста / Валиев М.Н., Якубова З.Х.// Вестник Авиценны. - 2012. -№3.- С. 159-161.
- [11] Викторов В.В. Факторы риска и прогноз развития пневмонии у новорождённых / Викторов В.В., Фатыхова А.И., Богданова Р.З., Куватов С.С.// Медицинский Вестник Башкиростана.- 2013. -Т.8, №3. – С. 62-67.
- [12] Виноградова И.В. Анализ антибактериальной терапии у новорождённых / Виноградова И.В.// Здравоохранение Чувашии. - 2011. – №4. – С. 50-53.
- [13] Волянюк Е.В. Врождённая пневмония у недоношенных новорождённых: особенности этиологии, диагностики и лечения. / Волянюк Е.В., Сафина А.И. // Практическая медицина. - 2011.- №5 (53). – С. 55-59.
- [14] Войтович Т.Н. Современные подходы к лечению острых внебольничных пневмоний у детей / Т. Н. Войтович // Медицинская панорама. – 2002. – №9. – С. 41-43.
- [15] Володин Н.Н. Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева // Педиатрия. – 2011. –№4. – С.4-8.
- [16] Володин Н.Н. Неонатология – национальное руководство / под ред. академика РАМН проф. Володина Н.Н.// – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2013. – 896 с.
- [17] Гадлия Д.Дж. Клинико-лабораторная диагностика тяжёлых бактериальных инфекций у детей / автореферат канд. мед. наук // Гадлия Д. Дж. – Москва. – 2017. – 25 с.
- [18] Геппе Н.А. Внебольничная пневмония у детей. / Розина Н.Н., Волков И.К., Манеров Ф.К., Мизерницкий Ю.Л. // Педиатрия. - 2012; (Спец. вып.): - С. 28-33.

- [19] Геппе Н.А. Новая рабочая классификация бронхолёгочных заболеваний у детей / Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., // Доктор. Ру. – 2009. – № 2. – С. 7-13.
- [20] Гнедько Т.В. Комплексное обследование новорождённых с клиническими проявлениями врождённых инфекций / Гнедько Т.В., Капура Н.Г. // Мед. панорама. – 2009. – №8. – С. 34 – 39.
- [21] Горбич О.А. Факторы риска тяжёлой внебольничной пневмонии у детей. / Чистенко Г.Н., Мазаник О.А., Глинская И.Н., Дашкевич А.М., Филипченкова М.А. // Здоровоохранение. - 2014; №6: - С. 2-6.
- [22] Горченина Л.В. Среды для выделения клебсиелл. / Горченина Л.В., Киселева Б.С. // Журн. микробиол. - 1985. - № 1. - С. 19-22.
- [23] Горовиц Э.С. К этиологии внутриутробных пневмоний с летальным исходом. / Горовиц Э.С., Соколова Е.А., Фрейд Г.Г. // Медицинский Альманах. -2013. -№2. – С. 110-112.
- [24] Грубер И.М. Стратегия разработки противостафилококковых иммунопрофилактических и иммунотерапевтических препаратов / Грубер И.М., Егорова Н.Б. , Курбатова Е.А. , Михайлова Н.А.// Эпидемиол. инфекцион. болезни. Актуал вопр. - 2013; - №4: С. 31 – 38.
- [25] Грубер И.М. Исследование протективной активности стафилококковой вакцины «Стафиловак-2». / Грубер И.М., Егорова Н.Б., Михайлова Н.А., Черкасова Л.С., Тарасова О.Е., Асташкина Е.А. и др. // Журн микробиол. - 2014; - №6: - С. 54 – 58.
- [26] Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония: диагностика и антибактериальная терапия / Л.И. Дворецкий // . - 2006. - Т. 8., - № 3. - С. 25-30.
- [27] Дворецкий Л.И. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. / Дворецкий Л.И., Яковлев С. В. // Лечащий врач. - 2003; - №8., - С. 1–8.

- [28] Дементьева Г.М. Актуальные проблемы пульмонологии новорождённых / Г.М. Дементьева, И.И. Рюмина, М.В. Кушнарера // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – №5. –С. 14-18.
- [29] Дмитренко О.А. Род *Staphylococcus*. Руководство по медицинской микробиологии. Книга III. Том первый. Оппортунистические инфекции: возбудители этиологической диагностики. / Дмитренко О.А. - Под ред. А.С. Лабинской.
- [30] Егорова Н.Б. Экспериментальная и клинико-иммунологическая оценка бесклеточной стафилококковой вакцины. Стафиловак. / Егорова Н.Б., Ефремова В.Н., Курбатова Е.А., Грубер И М. // Журн. микробиол. - 2008; - №6: - С. 102 – 108.
- [31] Зайцева О.В. Современные подходы к диагностике и лечебной тактике при лobarной пневмонии и её осложнениях у детей и подростков. / Зайцева О.В., Ольхова Е.Б., Хаспеков Д.В., Топилин О.Г., Сафин Д.А. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2012; № 91(4): - С. 49-23.
- [32] Закиров И.И. Критерии диагностика и лечения внебольничной пневмонии у детей. / Закиров И. И., Сафина А. И. // Практическая медицина. – 2012. - №7 (62). – С. 32-37.
- [33] Зверев В.В. «Микробиология, вирусология и иммунология». Учебник. / Зверев В.В., Бойченко М. Н.// - М.: ГЭОТАР - Медиа., 2010. - Том 1. - С. 448.
- [34] Зверев В.В. «Микробиология, вирусология и иммунология». Учебник. / Зверев В.В., Бойченко М.Н.// - М.: ГЭОТАР - Медиа., - 2010. - Том 2. - С. 480.
- [35] Зосимов, А.Н. Детская пульмонология. Принципы терапии. / А.Н. Зосимов, В.К. Ходзидская, С.А. Черкасов // М.: - Эксмо., - 2008. – С. 187-189.
- [36] Зубков В.В. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорождённых детей. / Зубков В.В., Байбарина Е.А., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н. // Акушерство и гинекология. – 2012.- №7. - С. 68-73.
- [37] Зубков В.В. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорождённых / В. В. Зубков, И.И. Рюмина, Н.В. Евтеева // Акушерство и гинекология. - 2012. №7. – С. 74-79.

- [38] Ибрагимова Ж.Р. Внебольничные пневмонии у детей дошкольного возраста, вызванные атипичными возбудителями. Оптимизация диагностики и терапии: автореф. дис. канд. мед. наук. // Ибрагимова Ж.Р., - Казань; - 2014.
- [39] Кветная А.С. Микробиологический мониторинг пневмококковой пневмонии, осложняющей течение ОРИ у детей Санкт-Петербурга (1990-2013 годы). / Кветная А.С., Железова О.С., Калиногорская О.С. // Практическая пульмонология. - 2014; - №1: - С. 45-48.
- [40] Киселева Б.С., Гедзе Г.И., Солодова Т.Л. Результаты идентификации клебсиелл при различных заболеваниях новорождённых и детей раннего возраста / Киселева Б. С., Гедзе Г. И., Солодова Т. Л., // Жур. микробиол. - 1982. - № 7. - С. 52 - 57.
- [41] Ключников С. О. Острые респираторные заболевания у детей. Ключников С. О., Зайцева О. В. и др. // Пособие для врачей. - М., - 2009. – С. 35 с.
- [42] Коваленченко О.Н. Клинико-иммунологическое значение определения показателей цитокиновой регуляции у детей с осложненным течением пневмонии: автореф. дис. канд. мед. наук. // Коваленченко О. Н. - Астрахань; - 2012.
- [43] Ковальчук Л.В. Распознающие рецепторы врождённого иммунитета (NLR, RLR, CLR). Л.В. Ковальчук, М.В. Хорева, А.С. Никонова//Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 1. – С. 93-100.
- [44] Колхир П. В. Доказательная аллергология-иммунология. / Колхир П.В. // - М.: - Практическая медицина, - 2010. – С. 528 с.
- [45] Козлова Л.В. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей: взгляд педиатра /Л.В. Козлова // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - М., - 2003. - Вып. № 3. - С. 36-40.
- [46] Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого - взгляд в будущее / Р.С. Козлов. // - Смоленск: - МАКМАХ, - 2010.- С. 128.

- [47] Козлов Р.С. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. Pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. / Козлов Р.С., Кречикова О.И., Миронов К.О. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. -№15 (4). – С. 1–13.
- [48] Кузьменко О.М. Характеристика комплексов антигенов вакцинных штаммов *Staphylococcus aureus*, полученных в различных условиях культивирования /Кузьменко О.М., Злыгостев С.А., Михайлова Н.А., Грубер И.М., Ахматова Н.К., Егорова Н.Б. и др. // Журнал микробиол. - 2010; №2: -С. 51 – 56.
- [49] Куличенко Т.В. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации. / Куличенко Т.В., Байбарина Е.Н., Баранов А.А. // Вестник РАМН. – 2016. №71 (3). -С. 214.
- [50] Лесина О.Н. Преморбидные, клинические и лабораторные предикторы тяжести внебольничных пневмоний у детей / Теоретические и прикладные аспекты современной науки: сборник научных трудов по материалам IX Международной научно-практической конференции 31 марта 2015./Лесина О.Н., Баранова И.П., Коннова О.А., Сосновский А.Е. // Под общ. Ред. М.Г. Петровой. – Белгород: - ИП Петрова М.Г., - 2015. – Часть III: - С. 44-48.
- [51] Малахов А.Б. Внебольничная пневмония у детей: алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии. / Малахов А.Б., Зинкевич А.П. и другие // Практическая пульмонология. -2019. - №2. – С.19-22.
- [52] Макогон А.В. Медицина плода – возможности и перспективы нового направления в МЦ «Авиценна» /А.В. Макогон// Репродуктивная медицина. – 2014. – № 3-4. – С. 44–47.
- [53] Намазова-Баранова Л.С. Пневмококковая пневмония у детей: уроки повседневной практики / Намазова-Баранова Л.С., Куличенко Т.В., Малахова А.Е. и др. // Вопросы современной педиатрии. - 2012; - №11 (4): - С. 65- 72.
- [54] Новиков, Ю. К. Госпитальные пневмонии / Ю. К. Новиков // Русский медицинский журнал. – 2000. – №12. – С.501-504.

- [55] Нуржанова С.Т. Этиологическая структура и особенности клинического течения врождённых и неонатальных пневмоний в Кыргызстане: автореф. дисс. канд. мед. наук / С.Т. Нуржанова. - Бишкек. -2012. –С. 24.
- [56] Пульмонология детского возраста: Проблемы и решения. / Под ред. Ю. Л. Мизерницкого, А. Д. Царегородцева // Вып.4., -М., - 2007. –С. 206 с.
- [57] Рефат Алобид. Современные особенности внебольничных пневмоний детского возраста: этиологическая характеристика, клиника и состояние функции внешнего дыхания. / автореф. дис. канд. мед.наук. // Рефат Алобид. - Пермь; -2008.
- [58] Ричина С.А. Современные подходы к микробиологической диагностике по внебольничной пневмонии / Ричина С.А., Р.С. Козлов // Пульмонология. - 2010.-№5.-С. 5-14.
- [59] Рооз Р. Неонатология. Перевод с нем. [Текст] / Рооз Р., Генцель-Боровичени О, Прокитте Г. – М.: Медицинская литература. - 2011. - 592 с.
- [60] Саиба Эль-Рахди А. Дж. Лихорадка у детей: руководство. // Саиба Эль-Рахди А. Дж. Кэрролла, Н. Клейна. // Пер. с англ. под редакцией В.К. Таточенко. - М.: - ГЭОТАР Медиа; - 2013.
- [61] Самсыгина Г.А. Антибиотикотерапия при острых респираторных заболеваниях у детей. / Самсыгина Г.А. и др. // Педиатрия. - Consilium medicum. - 2005; -№2: - С. 4–8.
- [62] Самсыгина Г.А. Госпитальные пневмонии у детей: этиология и клинкоморфологические особенности / Г. А.Самсыгина, Т. А. Дудина, М. В.Чебышева // Педиатрия. – 2001. – №1. – С.5-8.
- [63] Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Г. А. Самсыгина. // - М.: Миклош. - 2006. – С. 356.
- [64] Самсыгина Г.А. Тяжёлые внебольничные пневмонии у детей: особенности клиники и терапии / Самсыгина Г. А., Дудина Т. А., // Педиатрия. - 2002. - Приложение №2. - С. 12-13
- [65] Свитич О.А. Исследование микрофлоры и врождённого иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей при внутриутробном

инфицировании плода и пневмонии новорождённых. / Свитич О. А., Омарова С. М., Алиева А.И., Рассказова Н.Д., Зверев В.В.// Медицинская иммунология. - 2016. –Т.18. - №2. - С. 163-170.

[66] Сергевнин В.И. Стандартное эпидемиологическое определение случая и факторы риска внутрибольничной пневмонии доношенных и недоношенных детей. /Сергевнин В.И. // Эпидемиология и инфекционные болезни. -2012. - №2. – С. 4-8.

[67] Сидоренко С.В. Перспективы антибиотикотерапии респираторных инфекций в России. / Сидоренко С.В. // - Consilium medicum. - «Медиа Медика», - Экстра-выпуск. - 2009; - №5–6, - С. 21–22.

[68] Сидоренко С.В. Пневмококковые инфекции снова в центре внимания / С. В. Сидоренко // Вопросы современной педиатрии. - 2009. - № 3. - С. 83-87.

[69] Сидоренко С.В. Пневмококковая пневмония в России – эпидемиологическая ситуация. /Сидоренко С.В., Королева И.С., Харит С.М. и др // Педиатрическая фармакология. - 2016; №7 (4): - С. 12-18.

[70] Сорока Н.Ф. К проблеме диагностики и лечения пневмоний / Н. Ф. Сорока М. А. Савченко // Медицинская панорама. – 2002. – №9. – С. 13-17.

[71] Страчунский Л.С. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничных пневмоний / Л.С. Страчунский // Терапевтический архив. – 2001. – №3. – С. 68-73.

[72] Страчунский Н.С. Современная антимикробная химиотерапия. / Страчунский Н.С., Козлов С.Н. // Руководство для врачей. -М.: - Боргес, - 2002. – С. 436.

[73] Таточенко В.К. Антибактериальная терапия острых пневмоний / Таточенко В.К., Катосова Л.К. // Российский вестник перинатологии и педиатрии, - 2010. - №5. - С.49-54.

[74] Таточенко В.К. Антибиотико и химиотерапия инфекций у детей. / Таточенко В.К. // - М., 2009. –253 с.

- [75] Таточнеко В. К. Антибактериальная терапия пневмонии у детей / Таточнеко В.К., Серeda Е.Ф., Федоров А.М. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2010. - Т.2, №1. - С. 77-88.
- [76] Таточенко, В. К. Этиологический спектр пневмонии у детей / В. К.Таточенко, А. К. Катосова, А. М. Федоров // Пульмонология. –2010. – №2. – С. 29-34
- [77] Таточенко В.К. Антибактериальная терапия пневмонии у детей / В.К. Таточенко, Е.В. Серeda, А.М. Федоров // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – №5. – С. 33-39.
- [78] Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция - недооцениваемая угроза здоровью детей / Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. // Детские инфекции. - 2008. -№2. -С. 36-41.
- [79] Таточенко В.К. Пневмонии / В. К. Таточенко, А. М. Федоров // Практическая пульмонология детского возраста (справочник - 3-е издание). - М, - 2006. – С. 250.
- [80] Таточенко В.К. Педиатру на каждый день – 2009: справочник по диагностике и лечению, шестое дополненное издание / В. К. Таточенко // - ООО «Контент-пресс». - М., - 2009. – С. 272.
- [81] Таточенко В. К. Пневмококковая инфекция вошла в число управляемых В. К. Таточенко // Журн. микробиол. - 2010. - № 3. - С. 102-108.
- [82] Тернер – Уорвик, М. Иммунология лёгких / М. Тернер- Уорвик // пер. с англ.. – М.: Медицина, 2011. – 336 с.
- [83] Туркутюко в В.Б. Молекулярно-генетический мониторинг резистентности микроорганизмов к антибиотикам / Туркутюков В.Б.// Тихоокеанский медицинский журнал. -2011. - №2. – С. 28-31.
- [84] Улезко Е.А. Особенности диагностики поражения лёгких у недоношенных новорождённых. / Улезко Е.А., Гнедько Т.В., Свирская О.Я.// Здравоохранение. – 2011. -№7. – С. 45-48.

- [85] Ушкалова Е.К. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. / Ушкалова Е.К. // Лекарственная форма Солютаб. Врач. – 2007. -№3: - С. 1–4.
- [86] Фролова Н.А. Концентрация иммуноглобулинов классов G, M, A, E в крови новорождённых детей в зависимости от состояния здоровья беременной женщины / Фролова Н.А., Федосов Е. А., Авдеева Т. Г. //
- [87] Вестник Смоленской медицинской академии. – 2000. – №3. – С. 66-67. Херрингтон С., Магки Дж. Молекулярная клиническая диагностика.- М.- «Мир», 1999.- С.13-14.
- [88] Холодок Г.Н. Микробиологические и патогенетические аспекты внебольничной пневмонии у детей: автореф. дис. док. мед. наук / Г.Н. Холодок. - 2012. – С. 27.
- [89] Черкасова С. Иммуногенные свойства экспериментально производственных серий вакцины «Стафиловак-2». / Черкасова Л.С., Плеханова Н.Г., Тарасова О.Е., Асташкина Е.А., Мельников Н.В., Грубер И.М. и др. // Журн. микробиология. - 2014; - №5: - С. 86 – 90.
- [90] Черняховский, О.Б. Внутриутробные инфекции у новорождённых, факторы риска / О.Б. Черняховский, И.В. Абрамова, О.Л. Полянчикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 1. – С. 80-88.
- [91] Чучалин А.Г. Пульмонология: национальное руководство. / Чучалин А.Г. - М.: ГЭОТАР Медиа; - 2013.
- [92] Шабалдин, А. В. Развитие иммунопатологии у детей раннего возраста - продолжение нарушений иммунных взаимодействий между матерью и плодом / А. В. Шабалдин, Л. М. Казакова, А. Н. Глушков // Педиатрия. – 2010. – №5. – С.26-30.
- [93] Шестаков А. Г. Усовершенствование методов выделения, идентификации индикации бактерий *Pseudomonas Aeruginosa*, / Педиатрия. – 2010. – №5. – С.26-30.
- [94] Шпынев К. В. *Streptococcus pyogenes*: характеристика микроорганизма, выделение, идентификация и определение чувствительности к

антимикробным препаратам / Шпынев К. В., Кречикова О. И., Кречиков В.А., Козлов Р.С. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2007. - Том 9, №2.

[95] Яковлев С.В. Современная антимикробная терапия в таблицах. / Яковлев С.В., Яковлев В.П. // Consilium medicum. - 2009: - №11 (4). –С. 82.

[96] Ярилин А.А. Иммунология: учебник. / Ярилин А.А. // - М.: - ГЭОТАР-Медиа, - 2010., - С. 752.

[97] Anna Ahn Secondhand Smoke Exposure and Illness Severity among Children Hospitalized with Pneumonia / Anna Ahn, Kathryn M. Edwards, Carlos G. Grijalva, et. al. // J Pediatr. - 2015; №167 (4): -С. 869-874.

[98] Anderson A. S. Development of a multicomponent Staphylococcus aureus vaccine designed to counter multiple bacterial virulence factors. / Anderson A.S., Miller A.A., Donald R.G., Scully I.L., Nanra J.S., Cooper D., Jansen K.U. // Hum. Vaccin.Immunother. - 2012; №8 (11): -С. 1585 – 1594.

[99] Broughan J., Anderson R., Anderson A.S. Strategies for and advances in the development of Staphylococcus aureus prophylactic vaccines. Expert Rev. Vaccines 2011; 10: 695 – 708.

[100] Bagnoli F., Bertholet S., Grandi G. Inferring reasons for the failure of Staphylococcus aureus vaccines in clinical trials. Front Cell Infect Microbiol. 2012. - N2. – P.1 – 4.

[101] Broughan J., Anderson R., Anderson A.S. Strategies for and advances in the development of Staphylococcus aureus prophylactic vaccines. Expert Rev. Vaccines 2011; 10: 695 – 708.

[102] Carrillo-Marquez M.A., Hulten K.G., Hammerman W., Lamberth L., Mason E.O., Kaplan S.L. Staphylococcus aureus pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children’s Hospital. Pediatr. Infect. Dis. J. 2011; 30 (7): 545 – 550.

[103] Cherkasova L.S., Plekhanova N.G., Tarasova O.E., Astashkina E.A., Melnikov N.V., Gruber I.M. et al. Immunogenic properties of experimental

production series of Staphylovac-2 vaccine. *Zh. Microbiol.* 2014; 5: 86–90 (in Russian).

[104] Cortez, V. S. Diversity and function of group 1 innate lymphoid cells. / V. S. Cortez, M. Colonna // *Immunol Lett.* – 2016. – Vol. 179. – P. 19-24.

[105] Costa, S. Transient tachypnea of the newborn and congenital pneumonia: a comparative study. / S. Costa, G. Rocha, A. Leito // *J. of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2012. – Vol. 25.№7. – P. 992-994.

[106] Cywes-Bentley C., Skurnik D., Zaidi T., Rouxa D., Rosane B., DeOliveira et al. Antibody to a conserved antigenic target is protective against diverse prokaryotic and eukaryotic pathogens. *PNAS.* 2013; 110 (24): E2209 –2218.

[107] Daum R.S., Spellberg B. Progress toward a *Staphylococcus aureus* vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (4): 560 – 567.

[108] DeDent A., Kim H.K., Missiakas D., Schneewind O. Exploring *Staphylococcus aureus* pathways to disease for vaccine development. *Semin Immunopathol.* 2012; 34: 317 – 333.

[109] DenReijer P.M., Lemmens-denToom N., Kant S., Snijders S.V., Boelens H., Tavakol M., et al. Characterization of the humoral immune response during *Staphylococcus aureus* bacteremia and global gene expression by *Staphylococcus aureus* in human blood. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e53391.

[110] Daum R.S., Spellberg B. Progress toward a *Staphylococcus aureus* vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (4): 560 – 567.

[111] DeDent A., Kim H.K., Missiakas D., Schneewind O. Exploring *Staphylococcus aureus* pathways to disease for vaccine development. *Semin Immunopathol.* 2012; 34: 317 – 333.

[112] DeLeo F.R., Diep B.A., Otto M. Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23 (1): 17 – 34.

[113] DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 2010 May 1; 375(9725):1557-68. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61999-1

- [114] Del Giudice P., Tattevin P., Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Review. *Presse Med.* 2012; 41 (7 – 8): 713 – 720.
- [115] Dmitrenko O.A. Genus a *Staphylococcus*. *Manual of Medical Microbiology*. Book III. Volume One. Opportunistic infections: pathogens and etiologic diagnosis. Ed.: A.S. Labinskaya, N.N. Kostyukova. Moscow: Publishing Binom. 2013; 31 – 87.
- [116] Den Reijer P.M., Lemmens-denToom N., Kant S., Snijders S.V., Boelens H., Tavakol M., et al. Characterization of the humoral immune response during *Staphylococcus aureus* bacteremia and global gene expression by *Staphylococcus aureus* in human blood. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e53391.
- [117] Efremova V.N., Egorova N.B., Masyukova C.A. Acellular antistaphylococcal vaccine for treatment of chronic staphylococcal infection. Patent Ru., № 2533815;2014 (in Russian).
- [118] Edwards, M.O. Respiratory Distress of the Term Newborn /M.O. Edwards, S. J. Kotecha, S. Kotecha // *Infant. Paediatric Respiratory Reviews*. – 2013. – Vol. 14. – № 1. – P. 29-37.
- [119] Foster TJ, Geoghegan JA, Ganesh VK, Hück M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Microbiol.* 2014 Jan;12(1):49-62. doi: 10.1038/nrmicro3161.
- [120] Fournier B. The function of TLR2 during staphylococcal diseases. *Front. Cell. Inf. Microbiol.* 2013; 2: 167. 10.1038/nrmicro3161.
- [121] Fowler V.G., Allen K.B., Moreira E.D., Moustafa M., Isgro F., Boucher H.W. et al. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2013; 309 (13): 1368 – 1378. 10.1038/nrmicro3161.
- [122] Fowler V.G., Proctor R.A. Where does a *Staphylococcus aureus* vaccine stand? *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20, Suppl. 5: 66 – 75. 10.1038/nrmicro3161.
- [123] Fowler V.G., Allen K.B., Moreira E.D., Moustafa M., Isgro F., Boucher H.W. et al. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus*

aureus infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2013; 309 (13): 1368 – 1378. 10.1038/nrmicro3161.

[124] Frank K.M., Zhou T., Moreno-Vinasco L., Hollett B., Garcia J.G., Bubeck Wardenburg J. Host response signature to *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin implicates pulmonary Th17 response. *Infect Immun.* 2012; 80: 3161 – 3169. 10.1038/nrmicro3161

[125] Fritz S.A., Tiemann K.M., Hogan P.G., Epplin E.K., Rodriguez M., Al-Zubeidi D.N. et al. A serologic correlate of protective immunity against community-onset *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* 2013; 56 (11): 1554 – 1561. 80: 3161 – 3169. 10.1038/nrmicro3161

[126] Garcia-Romo G.S., Gonzalez-Ibarra M., Donis-Hernandez F.R., Zendejas-Buitron V.M., Pedroza-Gonzalez A. Immunization with heat-inactivated *Staphylococcus aureus* induced an antibody response mediated by IgG1 and IgG2 in patients with recurrent tonsillitis. *Microbiol Immunol.* 2015; 59(4):193-201. 80: 3161 – 3169. 10.1038/nrmicro3161

[127] Gong R., Hu C., Xu H., Guo A., Chen H., Zhang G., Shi L.. Clumping factor A binding region A in a subunit vaccine against *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice. *Clin.Vaccine Immunol.* 2010; 17 (11): 1746 – 1752. 80: 3161 – 3169. 10.1038/nrmicro3161

[128] Gruber I.M., Egorova N.B., Mikhailova N.A., Cherkasova L.S., Tarasova O.E., Astashkina E.A. et al. Study of protective activity of «Staphylovac-2» vaccine. *Zh Microbiol.* 2014; 6: 54 – 58 (in Russian). 80: 3161 – 3169. 10.1038/nrmicro3161

[129] Hanke M.L., Heim C.E., Angle A., Sanderson S.D., Kielian T. Targeting macrophage activation for the prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm infections. *J Immunol.* 2013; 190 : 2159– 2168. 80: 3161 – 3169. 10.1038/nrmicro3161

[130] Hooven, T. A. Pneumonia. / T. A. Hooven, R. A. Polin // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* – 2017. – Vol. 22. – № 4. – P. 206-213.– 2168. 80: 3161 – 3169. 10.1038/nrmicro3161

- [131] Huvenne W, Hellings PW, Bachert C. Role of staphylococcal superantigens in airway disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(4):304–14. doi: 10.1159/000350329– 2168. 80: 3161 – 3169. 10.1038/nrmicro3161
- [132] Jansen K.U., Girgenti D.Q., Scully I.L., Anderson A.S. Vaccine review: *Staphylococcus aureus* vaccines: Problems and prospects. *Vaccine.*2013; 31: 2723 – 2730.– 2168. 80: 3161 – 3169. 10.1038/nrmicro3161
- [133] Joshi A., Pancari G., Cope L., Bowman E.P., Cua D., Proctor R.A., McNeely T. Immunization with *Staphylococcus aureus* iron regulated surface determinant B(IsdB) confers protection via Th17/IL17 pathway in a murine sepsis model. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8: 336 – 346. – 2168. 80: 3161 – 3169. 10.1038/nrmicro3161
- [134] Kim H.K., DeDent A., Cheng A.G., McAdow M., Bagnolib F., Missiakas D.M., Schneewind O. IsdA and IsdB antibodies protect mice against *Staphylococcus aureus* abscess formation and lethal challenge. *Vaccine.*2010; 28: 6382 – 6392.906 – 909.– 2168. 80: 3161 – 3169. 10.1038/nrmicro3161
- [135] Kolenchukova OA, Smirnova SV, Lapteva AM. Nasal mucous membrane microflora in patients with polypous rhinosinusitis.*Russian Journal of Infection and Immunity.* 2016;6(4): 366–72. Russian.doi: 10.15789/2220-7619- 2016-4-366-372.
- [136] Kurokawa, C.S. Cord blood cytokine levels in focal earlyonset neonatal infection after preterm premature rupture of membranes / C.S. Kurokawa // *Turkish Journal of Pediatrics.* –2013. – Vol. 55(6). – P. 598-605.
- [137] Laabei M., Recker M., Rudkin J.K., Aldeljawi M., Gulay Z., Sloan T.J. et al. Predicting the virulence of MRSA from its genome sequence. *Genome Res.* 2014; 24:839 – 849.
- [138] Lin L., Ibrahim A.S., Xu X., Farber J.M., Avanesian V., Baquir B. et al. Th1-Th17 cells mediate protective adaptive immunity against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* infection in mice. *PLoS Pathog.* 2009; 5 (12): PMC 2792038.
- [139] Lloyd, C. M. Epithelial cytokines and pulmonary allergic inflammation. C. M. Lloyd, S. Saglani // *Curr. Opin.Immunol.* –2015. – Vol. 34. – P. 52-58.

- [140] Liu Y, Xu Z, Yang Z, et al. Characterization of community-associated *Staphylococcus aureus* from skin and soft-tissue infections: a multicenter study in China. *Emerg Microbes Infect.* 2016 Dec 21;5(12):e127. doi: 10.1038/emi.2016.128.
- [141] Lorenz J.M. Fluid and electrolyte management of extremely premature newborn / In Columbia Seminar in Salzburg on Neonatology. - May 2002.
- [142] Luniova EY. Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* infection — pathogens. In: Proceedings of Russian Scientific Practical Conference: Zyryanovsky reading December 10-11, 2015; 2015. 268-269p. (in Russian).
- [143] Maródi L., Cypowj S., Tóth B., Chernyshova L., Puel A., Casanova J.L. Molecular mechanisms of mucocutaneous immunity against *Candida* and *Staphylococcus* species. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (5): 1019 – 1027.
- [144] Matalon A.M., Buerkert J., Block G., Hohenboken M., Fattom A., Horwirth G. et al. Efficacy profile of a bivalent *Staphylococcus aureus* glycoconjugate investigational vaccine in adults on haemodialysis: phase III randomized study. International symposium on staphylococci and staphylococcal infections. LyonFrance; 2012; 9 – 114.
- [145] McAdow M., Kim H.K., DeDent A.C., Hendrickx A.P.A., Missiakas D.M., Schneewind O. Preventing *Staphylococcus aureus* sepsis through the inhibition of its agglutination in blood. *PLoS Pathog.* 2011; 7 (10). PMID: PMC3197598.
- [146] McCarthy A.J., Lindsay J.A. *Staphylococcus aureus* innate immune evasion is lineage-specific: a bioinformatics study. *Infect Genet Evol* 2013; 19C:7-14.
- [147] McMullan BJ, Bowen A, Blyth CC, et al. Epidemiology and Mortality of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Australian and New Zealand Children. *JAMA Pediatr.* 2016 Oct 1;170(10):979-86. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1477.
- [148] Moustafa M., Aronoff G.R., Chandran C., Hartzel J.S., Smugar S.S., Galphin C.M. et al. Phase IIa study of the immunogenicity and safety of the novel *Staphylococcus aureus* vaccine V710 in adults with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *Clin.Vaccine Immunol.* 2012; 19 (9):1509 – 1516.

- [149] Nanra J.S., Buitrago S.M., Crawford S., Ng J., Fink P.S., Hawkins J. et al. Capsular polysaccharides are an important immune evasion mechanism for *Staphylococcus aureus*. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013; 9 (3): 480 – 487.
- [150] Nikolaev IV, Anokhin VA. Staphylococcal infections in pediatrics. *Prakticheskaja medicina.* 2010;1(40):24-27. (in Russian).
- [151] Nissen M., Marshall H., Richmond P., Shakib S., Jiang Q., Cooper D. et al. A randomized phase I study of the safety and immunogenicity of three ascending dose levels of a 3-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine (SA3Ag) in healthy adults. *Vaccine.* 2015; 33 (15): 1846 –1854.
- [152] Ohlsen K., Lorenz U. Immunotherapeutic strategies to combat staphylococcal infections. *Intern.J. of Med. Microbiol.* 2010; 300: 402 –410.
- [153] Osama Naga. *Pediatric Board Study Guide A Last Minute Review.* Springer International Publishing Switzerland; 2015.
- [154] Palavecino EL. Clinical, epidemiologic, and laboratory aspects of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Methods Mol Biol.* 2014;1085:1-24. doi: 10.1007/978-1-62703-664-1_1.
- [155] Parker, D. Innate immunity in the respiratory epithelium. /D. Parker, A. Prince // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2011. – Vol.45 (2). – P. 189-201
- [156] Pozzi C., Wilk K., Lee J.C., Gening M., Nifantiev N., Pier G.B. Opsonic and protective properties of antibodies raised to conjugate vaccines targeting six *Staphylococcus aureus* antigens. *PLS One.* 2012.
- [157] Rasigade J.P., Sicot N., Laurent F., Lina G., Vandenesch F., Etienne J. A history of Pantón–Valentine leukocidin (PVL)-associated infection protects against death in PVL-associated pneumonia. *Vaccine.* 2011; 29.
- [158] Rigby K.M., DeLeo F.R. Neutrophils in innate host defense against *Staphylococcus aureus* infections. *Semin Immunopathol.* 2012; 34 (2): 237– 259.
- [159] Rozemeijer W., Fink P., Rojas E., Jones C.H., Pavliakova D., Giardina P. et al. Evaluation of approaches to monitor *Staphylococcus aureus* virulence factor expression during human disease. *PLoS ONE.* 2015; 10 (2): e0116945.

- [160] Sarah S. Long, Larry K. Pickering, Charles G. Prober. Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases, fourth edition: Elsevier; 2012. <http://store.elsevier.com/Principles-and-Practice-of-Pediatric-Infectious-Diseases/Sarah-Long/isbn-9781437727029/> (дата обращения 03.04.2016). 7 (10).PMID 23077517.
- [161] Scully I.L., Liberator P.A., Jansen K.U., Anderson A.S. Covering all the bases: preclinical development of an effective *Staphylococcus aureus* vaccine. *Frontiers in Immunol.* 2014; 5 (art 109): 1 – 7
- [162] Schreiner J., Kretschmer D., Klenk J., Otto M., Buhring H-J, Stevanovic S. et al. *Staphylococcus aureus* phenol-soluble modulin peptides modulate dendritic cell functions and increase in vitro priming of regulatory T cells. / Schreiner J., Kretschmer D., Klenk J., Otto M., Buhring H-J, Stevanovic S. et al. // *J Immunol.* – 2013. - №190. –P. 3417 – 3426.
- [163] Shen, C. Genetic Factors Contribute to Risk for Neonatal Respiratory Distress Syndrome among Moderately Preterm, Late Preterm, and Term Infants. / C. Shen, Q. Zhang, J. Meyer // *J. of Pediatrics.* –2016. – Vol. 172. – P. 69-74.
- [164] Spellberg B. Development of vaccine against *Staphylococcus aureus*. Spellberg B., Daum R. // *Semin immunopathol.* – 2012., №34 (2)., - P. 335 – 348.
- [165] Spencer D. A. Necrotising pneumonia in children. / Spencer D. A., Thomas M. F. // *Paediatr Respir Rev.* - 2014 Sep., - №15(3)., -P. 240-5. quiz 245. doi: 10.1016/j.prrv.2013.10.001
- [166] Sugitharini V. Inflammatory mediators of systemic inflammation in neonatal sepsis / V. Sugitharini, A. Prema, T. Berla // *Inflammation Research.* – 2013. – №62(12). – P. 1025-1034.

Список опубликованных статей соискателя

Статьи в рецензируемых журналах:

[1-А] Джумаева Л.Ф. Пневмония у новорождённых: Факторы риска, клинические проявления, этиологическая структура /Л.Ф. Джумаева, С. Саторов, К.И. Исмоилов // «Здравоохранение Таджикистана». -2016.-№4.- С. 59-65.

[2-А] Джумаева Л.Ф. Пневмонии у новорождённых и детей грудного возраста: факторы риска, клиническая характеристика, этиологическая структура /Л.Ф. Джумаева, К.И. Исмоилов, С. Саторов// «Вестник Академии Медицинских наук Таджикистана». -2018.-№2 (26). – С. 197-203.

[3-А] Чумаева Л.Ф. Хусусиятҳои клиникаи этиологии бемории пневмония дар навзодон /Л.Ф.Чумаева, К.И. Исмоилов, С. Саторов // «Авҷи Зӯҳал».- 2019.-№2.-С. 75-80.

[4-А] Джумаева Л.Ф. Особенности гемостатических сдвигов у недоношенных детей с пневмонией /Л.Ф. Джумаева, Х.Р. Зурхолова, С.Н. Давлатова, Н.С. Замирова, С.Курбон // «Здравоохранение Таджикистана». - 2019. -№4.-С. 24-27.

[5-А] Джумаева Л.Ф. Клинико-генотипические особенности течения бактериальной пневмонии у детей / Л.Ф. Джумаева // «Медицинский Вестник Национальной Академии Наук Таджикистана». -2022. №1.-С.25-30.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[6-А] Джумаева Л.Ф. Клинико-параклинические особенности течения пневмонии у новорождённых детей / Л.Ф. Джумаева // Материалы годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием.- Душанбе, -2013.- С. 21.

[7-А] Джумаева Л.Ф. Спектр факторов риска развития бактериальной

пневмонии у новорождённых /Л.Ф. Джумаева, К.И. Исмоилов, С. Саторов // Материалы 62-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённой 20-летию Конституции Республики Таджикистан.- Душанбе -2014. – С. 36-37.

[8-А] Джумаева Л.Ф. Факторы риска и особенности течения пневмонии у детей первого года жизни / Л.Ф. Джумаева, К.И. Исмоилов, С. Саторов. // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. – Душанбе, 2014.-№3. –С. 142-143.

[9-А] Джумаева Л.Ф. Клинико-рентгенологические особенности течения пневмонии у новорождённых /Л.Ф. Джумаева // Материалы научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием посвящённой «Году молодёжи». - Душанбе, 2017.-С. 250

[10-А] Джумаева Л.Ф. Этиология, преморбидные факторы и клиника пневмонии у новорождённых детей /Л.Ф. Джумаева // Материалы научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием посвящённой «Году молодёжи». - Душанбе, 2017.-С. 419.

[11-А] Джумаева Л.Ф. Видовая характеристика возбудителей пневмонии у детей разных возрастных групп /Л.Ф. Джумаева // Материалы научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием посвящённой «Году молодёжи». - Душанбе, 2017.- С. 419.

[12-А] Джумаева Л.Ф. Особенности клинического течения и этиологическая структура пневмонии у новорождённых /Л.Ф. Джумаева, К.И. Исмоилов, С. Саторов // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. -Душанбе, 2017.- №3. – С. 5-10.

[13-А] Джумаева Л.Ф. Метицилин резистентный, золотистый стафилококк: история изучения, общая характеристика и клиническая значимость / Л.Ф. Джумаева, С. Саторов, М.А. Вахидова, Ф.Д. Мирзоева // Материалы 65-й

научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе, 2017.- С. 35-36.

[14-А] Чумаева Л.Ф. Хусусиятҳои клиникаию этиологии бемории пневмония дар навзодон / Л.Ф Чумаева, К.И. Исмоилов, С. Саторов // - Авчи Зухал.- 2018.-№3.- С. 90-95.

[15-А] Джумаева Л.Ф. Клинико-бактериологические особенности пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни на современном этапе / Л.Ф Джумаева, К.И. Исмоилов, С. Саторов // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. -2019.-№1.- С. 5-9.

[16-А] Джумаева Л.Ф. Состояние гуморального звена иммунитета у новорождённых с бактериальной пневмонией /Л.Ф. Джумаева, К.И. Исмоилов, С. Саторов // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. -2019. –С. 18 -21.

[17-А] Джумаева Л.Ф. Клиническая характеристика и этиологическая структура пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни на современном этапе / Л.Ф. Джумаева // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел». - Душанбе, 2019.- С.306.

[18-А] Джумаева Л.Ф. Особенности гуморального иммунитета у новорождённых с бактериальной пневмонией /Л.Ф. Джумаева, К.И. Исмоилов, С. Саторов // IX Конгресс педиатров стран СНГ. Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания. – Душанбе,2019. – С.100-101.

[19-А] Джумаева Л.Ф. Клинико-иммунологические особенности бактериальной пневмонии у новорождённых /Л.Ф. Джумаева, К.И. Исмоилов, С. Саторов // Материалы 67 годичной научно-практической конференции, посвящённой 80-летию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел» с международным участием. – Душанбе, 2019.-С 275-277.

[20–А] Джумаева Л.Ф. Влияние генотипов возбудителей на клинико-параклинические проявления пневмонии у новорождённых детей / Л.Ф. Джумаева //Материалы XV международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел» .-Душанбе, 2020.-С. 100-101.

[21–А] Джумаева Л.Ф. Клинико-генотипическая ассоциативность проявления бактериальной пневмонии у новорождённых детей /Л.Ф. Джумаева, К.И. Исмоилов, С. Саторов // Материалы 68 научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел». – Душанбе, 2020. -С. 88-89.

[22–А] Джумаева Л.Ф. Клинико-генотипическая ассоциативность проявления бактериальной пневмонии у детей первого года жизни / Л.Ф. Джумаева// Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел». – Душанбе, 2021. -С.747.

[23-А] Джумаева Л.Ф. Значение генотипов возбудителей в клиническом проявлении пневмонического процесса у новорождённых /Л.Ф. Джумаева, К.И. Исмоилов, С. Саторов // Материалы 69-й научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел». – Душанбе, 2021. -С. 301-302.