

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ

ЗУЕВА О.С.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинского  
университета»;  
кафедра педиатрии ФПК и ПК*

**Резюме.** Острая пневмония у детей занимает одно из ведущих мест в структуре детской смертности, определяет высокий уровень общей заболеваемости детского населения. Рецидивирующие инфекции приводят к нарушениям функционального состояния организма, могут обуславливать срыв адаптации основных функциональных систем детского организма и приводить к развитию хронической патологии. В обзоре литературы представлены обобщенные современные данные об этиологии, патогенезе, классификации пневмоний у детей, факторы риска развития пневмонии и антибиотикорезистентности возбудителей данной патологии в зависимости от возраста и предрасполагающих факторов. Приведены особенности клеточного и гуморального иммунитета новорожденных и детей раннего возраста и иммунологические изменения, возникающие на фоне воспаления легочной ткани.

**Ключевые слова:** дети, пневмония, иммунитет.

**Abstract.** The acute pneumonia in children occupies one of the leading places in the pattern of infant mortality; determine a high general mortality rated in children. Recurrent infections lead to impairments in the body's functional status and can bring about a break in adaptation of main functional systems in children and result in the development of chronic diseases. The review of the literature summaries cure date about etiology, pathogenesis, classification of pneumonia in children. Risk factors and antimicrobial resistance of respiratory pathogens are presented. The paper reports cellular and humoral immunity in newborn and children of early age, and immunologic changes during acute pneumonia.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, г. Витебск, ул.П.Бровки 3-2-102, д.т. 26-02-52, м.т. 306-49-09 Зуева О.С.

В настоящее время в педиатрии наблюдается рост болезней органов дыхания, в том числе и за счет пневмонии. Пневмония в медицине является темой, которой исторически уделялось пристальное внимание. На определенных этапах изучения формировалось мнение о разрешенности этой клинической проблемы. Однако по мере накопления опыта, возникали вопросы, касающиеся классификации, течения, клинических форм заболевания, новых возбудителей, исходов, развития лечебных программ. Обобщенные данные по инфекционным заболеваниям дыхательных путей свидетельствуют о том, что в клинической практике на долю этой категории больных приходится свыше 25%. [1] Несмотря на впечатляющие успехи фармакотерапии, разработку новых генераций антибактериальных препаратов, доля пневмонии в структуре заболеваемости достаточно велика. В России более 1,5 млн. человек ежегодно наблюдаются врачами по поводу данного заболевания. Среди всех госпитализированных больных с бронхолегочным воспалением, не считая ОРВИ, число пациентов с пневмонией превышает 60%. [2,3]. По данным МЗ Республики Беларусь за 2000 год летальность от пневмонии среди подростков и взрослых составляла 0,67%, среди детей до 14 лет 0,3%. Заболевание требует длительного периода биологической реабилитации, опосредует развитие повторных заболеваний, хронизацию процесса и инвалидизацию детей и подростков.

#### **Классификация пневмоний у детей.**

В понятие «пневмония» включается комплекс патологических процессов, развивающихся в респираторной ткани, с возможным поражением бронхов, сосудистой системы и плевры, основным клинико-патологоанатомическим проявлением которых является экссудативное (паренхиматозное), реже - межточечное (интерстициальное) воспаление, обычно инфекционной природы. [4]

Существуют следующие принципы градации пневмоний: этиологический, патогенетический, клинико-морфологический, по локализации и протяженности воспалительного процесса, по тяжести заболевания, по осложнениям, по течению.

По условиям инфицирования можно выделить внебольничные и внутрибольничные (госпитальные) пневмонии. Внебольничными являются пневмонии, возникшие в обычных условиях жизни. Госпитальными считаются пневмонии, развившиеся через 48 часов пребывания ребенка в стационаре или в течение 48 часов после выписки. У новорожденных выделяют внутриутробные (врожденные) и постнатальные (приобретенные), которые в свою очередь подразделяются на внебольничные и госпитальные. В группе нозокомиальных пневмоний выделяют вентилятор-ассоциированные пневмонии, развившиеся у детей, находящихся на ИВЛ, которые делятся на ранние (первые 72 часа ИВЛ) и поздние (4 и более суток ИВЛ). Выделяют также пневмонии у лиц с иммунодефицитами и аспирационные пневмонии.

Морфологическая форма пневмонии определяется характером и распространенностью поражения легкого с учетом клинико-рентгенологических данных. Очаговые пневмонии (бронхопневмонии) чаще отмечаются у детей раннего возраста и в настоящее время составляют 30-40% от общего числа пневмоний. Более тяжело протекает очагово-сливная пневмония, которая составляет 3-

6% всех пневмоний. Сегментарная форма пневмонии чаще встречается у детей в возрасте старше 1 года (66%), однако может быть и у детей первых месяцев жизни. В последние годы крупозная пневмония диагностируется редко (1-3% от общего числа пневмоний), главным образом в случаях амбулаторного лечения без антибактериальных препаратов, в связи с поздней диагностикой. Интерстициальная пневмония является редкой формой и составляет меньше 1% всех пневмоний. [4]

Течение болезни определяется в процессе динамического наблюдения за больным. Острой считают пневмонию, разрешение которой достигается в сроки до 1,5 месяцев. При адекватной терапии большинство неосложненных пневмоний рассасываются за 2-4 недели, осложненных -1-2 месяца. Затяжное течение диагностируется при длительности пневмонического процесса от 1,5 до 6 месяцев.

### **Современные взгляды на этиологию пневмонии.**

К настоящему времени в педиатрии углубились взгляды на этиологию пневмонии у детей первых трех лет жизни. Резервуаром микроорганизмов, вызывающих внебольничные пневмонии, служат нестерильные отделы дыхательных путей, где обитает более 300 видов бактерий. Однако вызывать заболевание способны лишь некоторые. Так, пневмококк и гемофильная палочка редко вызывают пневмонии у детей первых шести месяцев жизни в связи с наличием у них материнских антител. Основной возбудитель типичных пневмоний в этом возрасте - кишечная палочка и стафилококк. Среди пневмоний, развившихся вследствие инфицирования в перинатальном периоде, чаще всего встречаются хламидийные, описываются также уреаплазменные. В подавляющем большинстве случаев, внутриутробные пневмонии, возникающие в антенатальном периоде, являются одним из проявлений специфических внутриутробных инфекций (цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, листериоз и др.), то есть относятся по патогенезу к вторичным пневмониям. Наличие чисто вирусных пневмоний признается не всеми авторами. Считают, что вирусы являются кондукторами, которые готовят почву для присоединения внутриклеточных возбудителей. [5,6,7,8,9,10,11]

Внутрибольничные пневмонии вызываются либо больничными штаммами возбудителя, обычно высокорезистентными к антибиотикам (клебсиеллы, псевдомонас, протей), либо флорой самого больного. В последнем случае лекарственная устойчивость возбудителя соответствует проводившемуся до развития пневмонии антибактериальному лечению. [12,13] Пневмонии у больных с гуморальными формами иммунодефицитов обычно вызываются той же флорой, что и у здоровых детей, однако они протекают тяжелее и имеют склонность к рецидивированию. Для больных с клеточными формами иммунодефицитов характерны пневмоцистные пневмонии и нередко грибковые или вызванные микобактериями (БЦЖ, M.avium). [14]

### **Патогенез пневмонии.**

С методологических позиций природу пневмонии следует оценивать как своеобразный динамический процесс взаимодействия микроорганизма (ассо-

циация микробов, их последовательное воздействие) и противоинфекционной защиты макроорганизма.

Немаловажное значение в патогенезе заболевания придается таким механизмам, как адгезия микроорганизмов, их колонизация и инвазия в эпителиальные и другие клетки легочной паренхимы. Инициальным звеном в возникновении воспаления в легких являются дисфункция реснитчатого эпителия и нарушения мукоцилиарного клиренса. Ряд предшествующих (фоновых) заболеваний и состояний (рахит, атония, гиповитаминозы, пассивное курение) способствуют снижению общей резистентности организма. Все эти воздействия нарушают элиминацию микроорганизмов, попадающих в стерильные отделы дыхательных путей. Липополисахаридный комплекс бактерии активизирует резидентные клетки макрофагального ряда (макрофаги, дендритные клетки, моноциты). Если элиминации возбудителя не происходит, макрофаги секретируют целый ряд провоспалительных цитокинов (ИЛ-1,6,8,ФНО-альфа). Провоспалительные цитокины, в первую очередь ИЛ-8, обеспечивает таксис нейтрофилов и формирование внутриальвеолярного экссудата, являющегося морфологической основой пневмонии. Цитокины ИЛ-1,6,ФНО-альфа принимают участие в развитии местного и системного воспалительного ответа. Ферменты и токсины, вырабатываемые патогеном, определяют объем поражения легкого. [4]

В противовес микробной вирулентности находится комплекс защитных факторов макроорганизма. К ним относятся механические, аэродинамические, антиадгезивные, рецепторозависимые и иммунные свойства, которые определяют индивидуальную восприимчивость организма к инфекции.

### **Особенности иммунной системы у новорожденных и детей раннего возраста.**

Несмотря на противоречивость данных об иммунобиологической реактивности новорожденных, детей первых месяцев и первых 2 лет жизни, в целом можно считать, что у детей раннего возраста имеются признаки «физиологического иммунного дефицита». Общая система специфической защиты у детей данной возрастной группы характеризуется пассивным характером иммунитета против ряда инфекций, обеспечиваемого материнским антителами. Полупериод циркуляции материнских антител класса IgG составляет в среднем 21 день. Катаболизм иммуноглобулинов и ограниченный их синтез приводят к тому, что между 2 и 3 месяцами жизни концентрация IgG в крови ребенка снижается более чем в 2 раза, хотя на этом фоне постепенно нарастает синтез IgA и IgM. [15, 16]. Синтез IgA плодом начинается на 13-14 неделе, однако уровень его в крови остается вплоть до рождения ребенка чрезвычайно низким. Синтез IgA увеличивается после 3-4 месяца жизни, достигая значений, доступных измерению. Отсутствие в плазме и секретах ребенка IgA указывает на врожденную патологию системы местного иммунитета.

В-лимфоциты у плода появляются между 8-10 неделями внутриутробного развития и относятся к незрелым клеткам. Процесс созревания В-лимфоцитов имеет 2 стадии. В первую стадию появляются клетки, содержащие тяжелые цепи IgM в цитоплазме, во вторую лимфоциты, несущие IgM на мембранах. Такова же стадийность созревания клонов IgM, а после рождения - IgG и IgA [Miller

М.Е.,1986]. Антитела, относящиеся к классу IgM, через плаценту не проникают, что объясняет недостаточную защищенность новорожденного от грамотрицательных микробов (кишечная палочка, сальмонеллы). Контакт детей первых месяцев жизни с различными антигенами проявляется как первичный иммунный ответ через увеличение синтеза IgM. При первичном иммунном ответе В-клетки, несущие иммунологическую память не дифференцируются. Такой тип иммунного ответа доминирует на протяжении первых 2 лет.[4,15,16,17]

К концу первого года жизни в крови содержится примерно 50-60% IgG и только 20-30% IgA (от средних значений у взрослых). К концу 2-го года жизни содержание IgG и IgM составляет уже около 60% таковых показателей у взрослых, а IgA только 30-40%. Содержание IgM в крови достигает уровня такового показателя у взрослых к 3-5 годам, IgG – к 5-6 годам. Содержание секреторных иммуноглобулинов в назальных секретах на протяжении первых 4 лет жизни остается в 4-5 раз более низким, чем у взрослых.

Т-лимфоциты появляются у плода на 12-й недели внутриутробной жизни и после этого срока, могут определяться слабые реакции гиперчувствительности замедленного типа. Абсолютное число Т-лимфоцитов в крови новорожденных после 5-го дня жизни выше, чем у взрослых, хотя в относительном (процентном) содержании существенной разницы не обнаруживается (абсолютный лимфоцитоз новорожденных). Функциональные характеристики Т-лимфоцитов у новорожденных и детей раннего возраста отличаются рядом особенностей. У новорожденных реакции бластной трансформации лимфоцитов в ответ на действие митогенов, цитотоксическая активность Т-лимфоцитов и естественных киллеров снижены, что связано с недостаточной продукцией интерлейкинов. В первые дни и месяцы жизни преобладает супрессорная активность иммунной системы, представленная CD1 и CD8 лимфоцитами, а также нулевыми супрессорами, которые не имеют мембранных маркеров Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров и макрофагов и угнетают все типы иммунных реакций.

Активность Т-лимфоцитов хелперов низка и возрастает на втором году жизни. К этому времени окончательно созревает и продукция компонентов системы комплемента, что создает предпосылки для возможного возникновения иммунокомплексных и аутоиммунных заболеваний именно у детей 2-го и последующих лет жизни. Функции Т-лимфоцитов хелперов по отношению к В-лимфоцитам, продуцирующим IgM, полностью развиваются на 2-м году жизни, а к В-лимфоцитам, синтезирующим IgG и IgA антитела – только к 6 годам.

Особенностью регуляции межклеточного взаимодействия у детей периода новорожденности служит недостаточный синтез интерлейкинов и иммунного  $\gamma$ -интерферона. Физиологический дефицит интерферонов определяет в первые недели (месяцы) жизни слабую антивирусную защиту и недостаточностью активность естественных киллеров.

Для этого возрастного периода характерно несовершенство макрофагальной системы. Хемотаксис и спонтанная миграция фагоцитов, как и процессы эндоцитоза, ограничены вследствие повышенной жесткости клеточных мембран. Кроме того, дефицит опсонинов не позволяет осуществить полноценный запуск реакции фагоцитоза. Недостаточная продукция фактора, тормозящего

миграцию макрофагов. Хотя генерация токсических радикалов кислорода (супероксиданиона) и величина «дыхательного взрыва» фагоцитов при поглощении опсонизированных микроорганизмов в 4-5 раз выше, чем у взрослых, фагоцитоз оказывается незавершенным в связи с ограниченной активностью супероксиддисмутазы, миелопероксидазы, угасанием цепной реакции образования перекисей, а также в связи с недостаточностью лизосомальных ферментов и катионных белков, завершающих процессинг антигенов.[4,15,16,18]

### **Реакции иммунной системы при возникновении воспаления легких у детей.**

При развитии воспалительного процесса в легких не представляется возможным описать типичные реакции иммунной системы детского организма. Эти реакции будут неоднозначны в зависимости от множества факторов и, прежде всего от способности организма обеспечить сильный или слабый иммунный ответ на вирусно-бактериальную или только на бактериальную агрессию. Некоторые дети проявляют «иммунологический паралич» по отношению к определенным бактериальным агентам, у других обнаруживается ареактивность к тем же антигенам - своего рода толерантность. Для таких детей риск развития заболеваний острой пневмонией минимален, а если она и развивается, то без отчетливых иммунных нарушений. У части сенсibilизированных детей формируется гипериммунный ответ - острая пневмония протекает с выраженным аллергическим компонентом. Если отбросить вышеназванные условия, то реакции иммунной системы ребенка, не имеющего проявлений иммунодефицитов, патологии ЛОР-органов или поражения ЦНС, первичных форм ИДС, должна соответствовать типичной картине, приводимой З.М.Михайловой(1987): повышение функции В-лимфоцитов, мобилизация гуморального и клеточного иммунитета, смена первичной реакции на вторичную в виде нарастания титра антител класса G. Некоторое угнетение функций Т-клеточного звена иммунитета имеет временный характер, быстро и спонтанно устраняется. К сожалению, такие «идеальные» реакции – не правило, но скорее исключение, ибо практически у каждого ребенка раннего возраста, заболевшего острой пневмонией, имеется не один, а чаще несколько факторов, повышающих риск неблагоприятного течения заболевания, среди которых ранее перенесенные острые и персистирующие вирусные и бактериальные инфекции, влияние иммунодепрессантов, кортикостероидов, гамма-глобулина, применяемых с лечебными целями, белково-энергетическая недостаточность, приводящая к нарушению дифференцировки лимфоцитов, подавлению синтеза ДНК и белков в лимфоидном аппарате ребенка. [15] У большинства больных (свыше 70%) с осложненной очаговой или сегментарной пневмонией, как правило, развивается вторичная иммунологическая недостаточность. О.Н.Мизерницкая и соавт.(1976) впервые обратили внимание на недостаточность Т-лимфоцитов при острой пневмонии у детей раннего возраста, в большей степени за счет Т-лимфоцитов - хелперов. В разгаре острой пневмонии наблюдаются функциональная недостаточность альвеолярных макрофагов и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов крови.

Дисиммуноглобулинемия развивается у детей раннего возраста, но не характерна для острой пневмонии у детей старшего возраста. Многие авторы при острой пневмонии в раннем возрасте отмечают преимущественное снижение уровня IgA и IgG в крови при сохранности IgM, и даже повышения его концентрации. Другая отличительная черта гуморального иммунитета при острой пневмонии - повышение уровня ЦИК и появление противолегочных антител.[19]

**Факторы риска, способные усиливать изменения иммунитета на фоне пневмонии.**

Однако, не у каждого ребенка велик риск возникновения патологического инфекционного процесса. Многие исследования показали, что иммунный статус детей в периоде новорожденности и в первые годы жизни, как и выявляемая у них при рождении патология, в значительной степени связаны с особенностями течения беременности у их матерей, а именно с патологией в системе мать-плацента-плод-новорожденный. Так, в литературе существуют данные, что у новорожденных, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, отмечается относительное и абсолютное снижение показателей Т - и В-лимфоцитов, снижение уровня IgG, повышение концентрации IgM, связанное, по всей видимости, с внутриутробным инфицированием детей, и появление следов IgA и IgE (последний говорит о сенсibilизации новорожденных, при чем это продукт самостоятельного синтеза иммунной системой детей). При чем, в динамике определялась высокая восприимчивость детей этой группы к инфекциям во втором полугодии жизни, т.е. в период угасания пассивного иммунитета, полученного от матери, и становления собственных механизмов противоинфекционной защиты.[20,21,22,23]

За последние годы увеличивается количество детей с врожденными и приобретенными иммунодефицитными состояниями, нарушениями местного иммунитета в бронхолегочной системе. Возрастает удельный вес детей с наследственной патологией. По данным профессора Сотниковой у детей раннего возраста в 80% случаев пневмония развивается на фоне иммунодефицитных состояний.

**Заключение.**

В свете изложенного представляется необходимым более детальное изучение изменений иммунологического статуса и разработка комплексных схем терапии и реабилитации, нормализующих липидный и белковый обмен, стимулирующих антиоксидантную защиту, модулирующих иммунологическую реактивность у детей больных или перенесших пневмонию.

## Литература

1. Каганов, С. Ю. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы / С. Ю. Каганов, Н. Н. Родинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №6. – С.6-11.
2. Сорока, Н. Ф. К проблеме диагностики и лечения пневмоний / Н. Ф. Сорока, М. А. Савченко // Медицинская панорама. – 2002. – №9. – С.13-17.
3. Дементьева, Г. М. Актуальные проблемы пульмонологии новорожденных / Г. М. Дементьева, И. И. Рюмина, М. В. Кушнарера // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – №5. – С.14-18.
4. Каганова, С. Ю. Пневмонии у детей / С. Ю.Каганова, Ю. Е. Вельтищева. – М.: Медицина, 1995. – 304 с.
5. Таточенко, В. К. Этиологический спектр пневмонии у детей / В. К.Таточенко, А. К. Катосова, А. М. Федоров // Пульмонология. – 1997. – №2. – С.29-34.
6. Страчунский, Л. С. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничных пневмоний / Л. С. Страчунский // Терапевтический архив. – 2001. – №3. – С.68-73.
7. Войтович, Т. Н. Современные подходы к лечению острых внебольничных пневмоний у детей / Т. Н. Войтович // Медицинская панорама. – 2002. – №9. – С.41-43.
8. Таточенко, В. К. Антибактериальная терапия пневмонии у детей / В. К. Таточенко, Е. В. Середя, А. М. Федоров // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – №5. – С.33-39.
9. Антибактериальная терапия острой внебольничной пневмонии у детей / А. В. Папаян [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – №2. – С.34-37.
10. Антибактериальная терапия пневмонии у детей / В. К. Таточенко [и др.] // Клиническая иммунология и антибактериальная химиотерапия. – 2000. – №1. – С.77-87.
11. Таточенко, В. К. Этиотропное лечение пневмоний у детей / В. К.Таточенко // Русский медицинский журнал. – 1999. – №4. – С.200-204.
12. Самсыгина, Г. А. Госпитальные пневмонии у детей: этиология и клинико-морфологические особенности / Г. А.Самсыгина, Т. А. Дудина, М. В.Чебышева // Педиатрия. – 2001. – №1. – С.5-8.
13. Новиков, Ю. К. Госпитальные пневмонии / Ю. К. Новиков // Русский медицинский журнал. – 2000. – №12. – С.501-504.
14. Федоров, А. М. Особенности заболеваемости острой пневмонией детей первого года жизни / А. М.Федоров, М. А.Уланова, Т. А. Кузнецова // Педиатрия. – 1993. – №3. – С.5-9.
15. Стефании, Д. В. Иммунология и иммунопатология детского возраста: руководство для врачей / Д. В. Стефании, Ю. Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1996. – 384 с.: ил.
16. Медицинская иммунология: учеб. пособие / Д. К. Новиков [и др.]. – Мн.- Витебск, 1999. – 175 с.



17. Караулов, А. В. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / А. В. Караулов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 651 с.

18. 1000 формул клинической иммунологии / А. М. Земсков [и др.]. – М.: «Медицина для всех», 2002. – 336 с.

19. Тернер – Уорвик, М. Иммунология легких / М. Тернер- Уорвик; пер. с англ.. – М.: Медицина, 1982. – 336 с.

20. 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. – 1999. – №5. – С.26-30.

21. Володин, Н. Н. Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы / Н. Н.Володин, М. В.Дегтярева // Педиатрия. – 2001. – №4. – С.4-8.

22. Аутеншлюс, А. Иммунные реакции в системе мать-плод - новорожденный и состояние здоровья детей / А. Аутеншлюс, В. Столярова, О. Иванова // Врач. – 1995. – №4. – С.12-13.

23. Фролова, Н. А Концентрация иммуноглобулинов классов G,М,А,Е в крови новорожденных детей в зависимости от состояния здоровья беременной женщины / Н. А. Фролова, Е. А. Федосов, Т. Г.Авдеева // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2000. – №3. – С.66-67.