

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М. І. ПИРОГОВА**

РЕМІННА ІННА ІГОРІВНА

УДК: 616.24-002-053.3:612.017.11

**ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
НЕОНАТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ**

14.01.10 – педіатрія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2018

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Яблонь Ольга Степанівна,
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії №1.

Офіційні опоненти: член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Шунько Єлизавета Євгеніївна,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика,
завідувач кафедри неонатології;

доктор медичних наук, професор
Павлишин Галина Андріївна,
ВДНЗ України «Тернопільський
державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,
завідувач кафедри педіатрії №2

Захист дисертації відбудеться «14» травня 2018 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «12» квітня 2018 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Н.І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворюваність новонароджених в Україні не має тенденції до зниження. Суттєву частку неонатальних проблем складає патологія респіраторної системи, яка обумовлює не лише потребу в інтенсивній терапії у неонатальному періоді, а й суттєво впливає на формування бронхолегеневої патології у дітей старшого віку. У пацієнтів, які перенесли важкі форми неонатальної інфекції, часто розвиваються стійкі порушення здоров'я, які нерідко призводять до інвалідності та зниження якості життя в цілому (Шунько Є.Є., 2015).

Реалізація захворювання органів дихання у новонароджених дітей залежить від різних чинників: від виду інфекції, який впливає на організм малюка; від часу інфікування (внутрішньоутробний, під час пологів, після пологів); тривалості вагітності; а також від морфофункціональних особливостей новонародженого. Більшість неонатальних пневмоній виникає за наявності порушень з боку імунної системи. Зниженню резистентності до інфекцій сприяє фізіологічна імуносупресія клітинної ланки імунітету вагітної, супутні захворювання, а також екологічні та соціальні фактори (Павлишин Г. А., 2014; Hua Z., 2013).

За даними статистики, частота пневмонії у новонароджених складає 10-15 % у недоношених малюків і близько 2 % доношених. У новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії та отримують штучну вентиляцію легень, ураження нозокоміальною пневмонією може сягати 40 % (Знаменська Т.К., 2016; Vissing N. H., 2013; Schmidt B. J., 2013).

В силу свого прямого контакту з навколишнім середовищем, легені постійно піддаються впливу інфекційних і неінфекційних факторів, які вимагають надійної, але дуже керованої відповіді господаря, яка координується вродженими і адаптивними властивостями імунної системи (Волосовец А.П., 2015). Однією з основних властивостей імунної системи є здатність до розпізнавання чужорідних речовин і розвитку відповідних реакцій, направлених на їх знищення та елімінацію. Ця функція здійснюється завдяки взаємодії вродженого й адаптивного компонентів імунного захисту (Абатуров А. Е., 2016; Jabłońska A., 2014). Вроджений неспецифічний захист бронхолегеневої системи організований висококоординованою діяльністю епітеліоцитів, макрофагів, альвеолярних макрофагів, нейтрофілів, дендритних клітин, еозинофілів та інших клітин, які беруть участь у розвитку процесу запалення, елімінації інфекційних агентів, синтезують біологічно активні речовини з виразною антибактеріальною, протигрибковою, противірусною активністю (Redondo A. C. S., 2014).

Усвідомлення важливої ролі природженого імунітету прийшло разом з ідентифікацією патерн-розпізнавальних рецепторів, відомих у сучасній науковій літературі як Toll-подібні рецептори (TLRs). TLRs є центральним елементом багаторівневої системи розпізнавання патоген-асоційованих молекулярних структур, збудження яких при інфікуванні організму призводить до активації декількох груп генів, що беруть участь в регуляції запального

процесу, вроджених механізмів захисту від інфекційних агентів (Осипчук Д. В., 2014; Walker W. E., 2013). Активація TLRs, що виникає при взаємодії з патоген-асоційованими молекулярними структурами, індукує не тільки механізми запалення, але і протизапальні механізми. Так, після взаємодії мікроорганізмів або їх компонентів з TLRs запускається внутрішньоклітинний каскад передачі сигналу, що призводить до посилення функціональної активності лейкоцитів і експресії генів цитокінів (Gibson J., 2013).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота виконана на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом досліджень науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей», № держреєстрації 0115U007075.

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей на підставі вивчення ролі Toll-подібних рецепторів 2 типу (TLR₂), інтерлейкінів 1β (IL-1β) та інтерлейкінів 10 (IL-10).

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз стаціонарних карт новонароджених дітей, які поступали у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні упродовж року для встановлення типу і часу їх госпітальної колонізації.

2. Оцінити особливості етіології, клінічних та параклінічних показників при вродженій та набутій пневмонії у новонароджених дітей.

3. Дослідити вміст TLR₂, у сироватці крові новонароджених з вродженою та набутою пневмонією, оцінити його діагностичне та прогностичне значення.

4. Дослідити вміст IL-1β та IL-10 у сироватці крові новонароджених з вродженою та набутою пневмонією, оцінити їх діагностичне та прогностичне значення.

5. На підставі отриманих даних удосконалити програму діагностики та диференційної діагностики пневмоній періоду новонародженості та доповнити схему патогенезу.

Об'єкт дослідження – пневмонія періоду новонародженості.

Предмет дослідження – чинники ризику виникнення пневмонії новонароджених, клінічні та параклінічні показники, вміст TLR₂ та IL-1β і IL-10 сироватці крові, рентгенологічні, мікробіологічні.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні: (загальний аналіз крові, С-реактивний білок (СРБ), обстеження на TORCH-інфекцію (полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), IgM, IgG матері-дитини методом парних сироваток), інструментальні (рентгенографія органів грудної клітки (ОГК)), результати бактеріологічного дослідження, імуноферментні (вміст TLR₂, інтерлейкінів 1β і 10 у сироватці крові), аналітико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. Вперше встановлено, що показник TLR₂ у новонароджених дітей є раннім предиктором формування розвитку інфекційної патології та дозволяє диференціювати

вроджену та набуту пневмонію. Доведено, що вміст $TLR_2 \geq 0,64$ нг/мл асоціюється з виникненням нозокоміальної (набутої) пневмонії.

Доповнено наукові дані щодо ролі інтерлейкінів 1β та 10 у виникненні вродженої та набутої неонатальної пневмонії. Вміст $IL-1\beta$ та $IL-10$ у сироватці крові дітей з пневмонією був достовірно вищим, ніж у дітей групи контролю. Разом з тим, більші показники характерні для дітей з набутою пневмонією, ніж з вродженою.

В результаті проведеного дослідження доповнено наукові дані про перинатальні фактори ризику та особливості етіології вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей. Так, етіологічними чинниками вродженої пневмонії на сьогодні є бактеріальні (*Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*), вірусні (вірус простого герпесу 1/2 типу, цитомегаловірус), токсоплазми. Набуту пневмонію найчастіше викликає *Enterobacter cloacae*.

Шляхом ретроспективного дослідження доведена роль госпітальної колонізації щодо реалізації пневмонії у новонароджених дітей. Показано, що 11,8 % новонароджених колонізовано умовно-патогенною мікрофлорою до поступлення у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, 18 % - у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених.

Встановлено взаємозв'язки між показниками TLR_2 та важкістю перебігу пневмонії. Доповнено схему патогенезу пневмонії новонароджених дітей.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі отриманих результатів запропоновано удосконалення способу діагностики та диференційної діагностики пневмонії періоду новонародженості шляхом визначення вмісту TLR_2 в сироватці крові, що дозволить підвищити достовірність та точність діагностики та диференційної діагностики неонатальної пневмонії (Деклараційний патент № 117448, Україна, МПК G01N33/48(2006.01) Спосіб діагностики та диференційної діагностики пневмоній періоду новонародженості / О.С. Яблонь, І.І. Ремінна; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u201700557; заявл. 20.01.2017; опубл. 26.06.2017, бюл. № 12).

Впровадження результатів досліджень в практику. Результати дослідження впроваджено в практику роботи КЗОЗ «Харківської обласної дитячої клінічної лікарні», інфекційно-боксованого відділення, КУ «Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні», відділення для новонароджених дітей, Вінницької обласної дитячої лікарні, неонатального центру та у навчальний процес кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке виконувалось на базі кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України. Автор самостійно здійснив патентно-інформаційний пошук, провів вивчення та опрацювання вітчизняної та закордонної літератури за темою наукової роботи. Здобувачем проведено набір хворих та їх об'єктивне обстеження, сформовано комп'ютерну базу даних. Автор особисто

проаналізував отримані результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, статистичні дані та медичну документацію. Дисертант самостійно виконав усі розділи дисертації, провів аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, використовуючи пакет сучасних комп'ютерних програм. Автор особисто підготував та направив до друку наукові праці, забезпечив впровадження запропонованих практичних рекомендацій, підготував виступи на науково-практичних конференціях.

Наукова робота виконувалась за активної участі і комплексної співпраці з неонатальним центром Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, відділеннями анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, патології новонароджених, науково-дослідною клініко-діагностичною лабораторією кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Апробація матеріалів дисертації. Основні матеріали та наукові положення дисертації, висновки та практичні рекомендації були представлені та обговорені на: III Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2012); IV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2013); науково-практичній конференції «Стратегії стандартизації перинатальної допомоги передчасно народженим дітям в Україні» (Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2017); XIV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку» (м. Вінниця, 2017).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковано у 10 наукових працях, у тому числі 4 статті у виданнях, що входять до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття – у зарубіжному фаховому виданні. 4 наукові роботи опубліковано у матеріалах конференцій, 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана на 152 сторінках машинопису і складається з анотації, вступу, розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями, 10 рисунками. Список використаної літератури містить 208 джерел, 47 з яких кирилицею, 161 латиницею, що становить 20 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на базі Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова в неонатальному центрі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та включало 2 етапи. Перший етап полягав у проведенні ретроспективного аналізу 348 стаціонарних карт усіх новонароджених дітей, госпіталізованих у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених упродовж 2013

року. Оцінювали результати бактеріологічних досліджень при поступленні в стаціонар та в динаміці.

На другому етапі було проведено обстеження 74 доношених новонароджених дітей, які народилися в період з 2014 по 2016 роки та були госпіталізовані у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених та відділення патології новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні.

В залежності від часу появи клінічних симптомів, дітей розподілили на 2 групи:

- I група - 43 дитини, у яких пневмонія була діагностована у перші 72 години життя;
- II група - 31 дитина, клініка у яких спостерігалася після 72 годин життя.

До групи контролю залучили 28 доношених новонароджених дітей, які не мали інфекційно-запальних захворювань.

Критеріями включення дітей у дослідження були клінічні симптоми дихальної недостатності та інтоксикації, наявність інфільтративних змін при рентгенологічному дослідженні легень, гестаційний вік 38-40 тижнів. Критеріями виключення були вроджені вади розвитку органів та систем, затримка внутрішньоутробного розвитку, недоношеність та летальні випадки.

Клінічні методи обстеження включали оцінку загального стану дітей при народженні та в динаміці раннього неонатального періоду, результати проведених рутинних та спеціальних лабораторних та інструментальних обстежень.

Діагноз пневмонії у обстежених дітей встановлювали відповідно до МКХ 10 (<http://www.who.int/classifications/apps/icd10online/>) та Наказу МОЗ України №18 від 13.01.2005 р.

Обстеження новонароджених дітей, хворих на пневмонію, включало аналіз обмінних карт вагітних (Ф. №113/о), результати клінічних і лабораторних даних (загальноклінічних, біохімічних та імунологічних) та інструментальних досліджень.

Імунологічні дослідження полягали у визначенні вмісту TLR₂, IL-1β і IL-10 в сироватці крові при поступленні дітей в стаціонар (на 3-5 день життя). Вміст розчинного TLR₂ в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за набором «Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit for Toll Like Receptor 2 (Human)» фірми «Biomatik», США (у відповідності до інструкції фірми-виробника). Визначення рівня інтерлейкінів 1β і 10 в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу (ELISA) за набором реактивів «ИНТЕРЛЕЙКИН-1-бета-ИФА-БЕСТ» (А-8766; ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакету комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel 2009», адаптованого для медико-біологічних обчислень. Вірогідність відмінностей між відносними величинами (відсотками) визначено точним методом Фішера «φ». Характер розподілу даних (нормальний чи

непараметричний) визначали співставленням кривих розподілу даних з графіками нормального інтегрального розподілу, а також за величинами асиметрії (А) та ексцесу (Е). За умов нормального розподілу величин використано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (М) та похибки репрезентативності середньої величини (m), стандартне відхилення (σ) і визначення 95% довірчого інтервалу (ДІ). При непараметричному – медіану (M_e) та межі інтерквартильного відрізка [Q1;Q3]. Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стюдента. З непараметричним розподілом – U-критерію Манна-Уїтні. Для відносних величин (відсотки) використовували точний метод Фішера. Відмінності між порівнюваними групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$. Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах використовували кореляційний аналіз – парну кореляцію Пірсона (r_{xy}) – при нормальному розподілі даних та рангову кореляцію Спірмена (r_s) – при непараметричному розподілі даних. З метою визначення чутливості та специфічності дослідження вмісту TLR₂ в сироватці крові було застосовано ROC – аналіз, для характеристики інформативності інших діагностичних методів дослідження (вміст IL-1 β і IL-10 в сироватці крові) використовувався аналіз основних операційних характеристик дослідження (тесту): чутливість та специфічність та додаткових: точність, прогностична цінність позитивного результату, прогностична цінність негативного результату.

Результати досліджень та їх обговорення. Новонароджені, які отримують лікування в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії, мають особливо високу сприйнятливості до госпітальної інфекції. За для визначення типу і часу госпітальної колонізації новонароджених дітей проведено ретроспективний аналіз 348 медичних стаціонарних карт новонароджених дітей відділення анестезіології та інтенсивної терапії. За результатами отриманих даних встановлено, що серед пацієнтів відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених 11,8 % було колонізовано умовно-патогенними збудниками на момент поступлення у стаціонар. Частіше це були доношені новонароджені (71,4 %). Аналіз мікробіологічного спектру, показав, що найчастіше виділявся *Staphylococcus aureus* (37,5 %), *Enterobacter cloacae* (25 %), з однаковою частотою 12,5 % виділялися *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca* та *Pseudomonas aeruginosa*. Через тиждень перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених ще 18,1 % пацієнтів мали позитивні результати бактеріологічних висівів, що розцінювалося, як госпітальна колонізація. Переважно це були недоношені діти (61,9 %), серед яких частіше та важче хворіли недоношені новонароджені з терміном гестації ≤ 31 тижня, які в комплексному лікуванні найдовше отримували ШВЛ. Найчастіше збудники госпітальних інфекцій висівали з калу (49,5 %) та інтубаційної трубки (26,3 %). Це була переважно умовно-патогенна мікрофлора, а саме: *Enterobacter aerogenes* (32,1 %), *Enterobacter cloacae* (19 %), *Staphylococcus aureus* (15,5 %), *Escherichia coli* (9,5 %).

При проведенні проспективної частини дослідження встановлено, що серед 74 обстежених дітей, хворих на пневмонію, маса тіла новонароджених I групи була достовірно меншою ($2680 \pm 86,35$) г, ніж у дітей контрольної групи ($3313 \pm 108,34$) г, $p < 0,05$. За показниками гестаційного віку, оцінці антропометричних та гендерних показників новонароджених вірогідної відмінності встановлено не було.

Низькі оцінки (< 4 балів та 4-6 бали) за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини життя достовірно частіше зустрічалися у дітей з вродженою пневмонією (11,6 % та 39,6 % - на 1-й хвилині життя, 4,6 % та 13,9 % - на 5 хвилині життя), ніж у дітей з набутою пневмонією (9,7 % та 19,3 % - на 1-й хвилині життя, 6,5 % та 6,5 % - на 5 хвилині життя), $p < 0,05$. Разом з тим, у 48,8 % дітей I групи та у 71 % дитини II групи був задовільний стан при народженні, а погіршився впродовж перших години життя за рахунок дихальних розладів та/або неврологічної симптоматики.

Виникнення захворювання в доношених дітей значною мірою пов'язане з ускладненнями під час вагітності та пологів у матері. Так, у матерів новонароджених I групи перебіг даної вагітності був достовірно частіше ускладнений інфекційними захворюваннями (60,46 %), у матерів II групи - у два рази рідше (32,26 %), $p < 0,05$.

Аналіз результатів обстеження дітей I групи на наявність TORCH-інфекції показав, що новонароджені були інфіковані вірусом простого герпесу 1/2 типу у 46,15 %, у 38,46 % - цитомегаловірусом, а токсоплазмами - у 4 дітей (15,38 %). Ще у 1 дитини спостерігалось поєднання усіх трьох збудників TORCH-інфекції, а у 6 - мікст-інфікування двома збудниками.

Усім дітям, які знаходились на штучній вентиляції легень, проводили бактеріологічне дослідження з інтубаційної трубки. У дітей II групи бактеріальна колонізація спостерігалася частіше (22,6 %), ніж у дітей I групи (18,62 %). У 19,35 % дітей II групи переважала умовно-патогенна грамнегативна флора (*Citrobacter intermedium*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* та *Klebsiella oxytoca*), у дітей I групи (9,3 %) - умовно-патогенні грампозитивні мікроорганізми (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus intermedium*, *Streptococcus anginosus*) поряд з умовно-патогенною грамнегативною флорою (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*) у 9,3 %, ($p < 0,05$).

Аналіз проведеного клінічного обстеження новонароджених на час поступлення в стаціонар встановив, що виразні симптоми інтоксикації (млявість, блідість шкірних покривів із сіруватим відтінком, зниження активності смоктання, рефлексів періоду новонародженості та м'язевого тону) вірогідно частіше спостерігалися у дітей I групи (55 %), ніж у дітей II групи (32,3 %), $p < 0,05$. Дихальна недостатність III ступеня вірогідно частіше також була у дітей I групи (20,93 %), ніж у дітей II групи (9,68 %), $p < 0,05$. Така ж тенденція відмічалася щодо дихальної недостатності II ступеня - у кожній четвертій дитини I групи (23,26 %) та у кожній п'ятій дитини II групи (19,35 %). Оцінка результатів перкуторного дослідження органів дихання показала, що тимпаніт в прикореневих відділах або вкорочення перкуторного тону в нижніх

відділах легень вислуховувалися вірогідно частіше у дітей I групи (46,5 %), ніж у дітей II групи (25,8 %), $p < 0,05$. Аускультативно над легенями - послаблене дихання вислуховувалося у 100 % дітей, залучених у дослідження, при цьому також вислуховувалися крепітуючі хрипи у 18 дітей I групи (41,9 %) та у 5 дітей II групи (16,1 %), $p < 0,05$. При оцінці серцевої діяльності було встановлено, що глухість тонів серця визначалася у 11 дітей I групи (25,6 %) та у 2 дітей II групи (6,4 %), $p < 0,05$. Середній артеріальний тиск (САТ) на момент поступлення у дітей I групи становив $37,25 \pm 0,62$ мм рт. ст. [35,75; 40,83], і був достовірно нижчим, ніж у дітей групи контролю $41,48 \pm 0,52$ мм рт. ст. [39,64; 42,94], $p < 0,05$. У дітей II групи САТ становив $39,45 \pm 0,47$ мм рт. ст. [38,65; 41,72], і суттєво не відрізнявся від середнього показника дітей групи контролю, $p > 0,05$. Дані наведені в таблиці 1.

Таблиця 1 - Провідні симптоми пневмонії у новонароджених дітей

	I група (n=43)		II група (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
Тимпаніт/вкорочення перкуторного тону	20	46,5*	8	25,8
Крепітація	18	41,9*	5	16,1
Артеріальна гіпотензія	17	39,8*	7	5,2
Глухість серцевих тонів	11	25,6*	2	6,4
ДН II ст.	10	23,3	6	19,3
ДН III ст.	9	20,9*	3	9,7

Примітка: *- вірогідність відмінностей відносно показників порівнюваних груп, $p < 0,05$.

Усім дітям при поступленні у відділення проводилися загальноклінічні лабораторні дослідження. Аналіз їх даних показав, що в перші дні життя показники загального аналізу крові у дітей з патологією органів дихання суттєво не відрізнялися від показників контрольної групи. Однак, середні значення гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту були вірогідно вищими у дітей I групи ($201,9 \pm 3,05$ г/л, $5,32 \pm 0,03 \times 10^{12}$ /л та $0,62 \pm 0,01$), ніж у дітей контрольної групи ($187,25 \pm 5,23$ г/л, $5,07 \pm 0,12 \times 10^{12}$ /л та $0,52 \pm 0,02$), $p < 0,05$. Збільшена кількість лейкоцитів спостерігалася і у дітей контрольної групи, що обумовлено особливостями неонатального періоду. Оцінка показників лейкоцитарної формули показала, що паличкоядерні та сегментоядерні нейтрофіли були вірогідно вищими у дітей I групи ($6,81 \pm 1,31$ % та $56,81 \pm 1,74$ %), ніж у дітей контрольної групи ($3,25 \pm 0,80$ % та $45,57 \pm 3,19$ %), $p < 0,05$. Разом з тим серед обстежених дітей I групи відмічалася вірогідно нижчі показники лімфоцитів та моноцитів ($29,71 \pm 1,96$ % та $4,65 \pm 0,11$ %), ніж у дітей контрольної групи ($36,88 \pm 2,98$ % та $7,21 \pm 1,01$ %), $p < 0,05$. Низька діагностична цінність загального аналізу крові у новонароджених обумовлена

підвищеною кількістю лейкоцитів та фізіологічним переважанням нейтрофілів у перші дні життя.

При оцінці результатів біохімічних лабораторних досліджень суттєвих відмінностей між показниками порівнюваних груп не знайдено, лише в групі дітей з пневмонією відмічалася гіпопротеїнемія відносно групи контролю, $p < 0,05$. Решта показників у дітей усіх груп були в межах вікових норм, що можна пояснити проведенням адекватної інфузійної терапії дітям цієї категорії. Серед дітей I групи лише рівень хлору в крові був вірогідно нижчим, ніж у дітей контрольної групи (104,2[99,6; 109,3] ммоль/л та 108,95[104,5; 110,1] ммоль/л), $p < 0,05$ й у дітей II групи рівень натрію був достовірно вищим 142[139,2; 145,2] ммоль/л, ніж у дітей контрольної групи 137,25[135,75; 142,9] ммоль/л, $p < 0,05$.

За аналізом рівня СРБ в сироватці крові новонароджених дітей з пневмонією, було встановлено, що високі показники СРБ (6 – 12 мг/л, 12 – 24 мг/л та >24 мг/л) спостерігалися частіше у дітей I групи (35,3 %), ніж у дітей II групи (23 %), хоча одержані нами значення не мали вірогідної різниці. Водночас, у половини дітей I групи показник СРБ не перевищував 6 мг/л.

Рентгенологічні ознаки пневмонії у вигляді інфекції з різною поширеністю процесу мали місце у всіх новонароджених залучених у дослідження. Дані наведені в таблиці 2.

Таблиця 2 - Локалізація запального процесу за даними рентгенографії органів грудної клітки новонароджених дітей з пневмонією

Показники	I група (n=43)		II група (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
Вогнищева	16	37,21	7	22,58
Сегментарна	20	46,51*	22	70,97
Полісегментарна	1	2,33	-	-
Зливна	6	13,95	2	6,45

Примітка: * – вірогідність відмінностей відносно показників I та II груп, $p < 0,05$.

Так, за даними рентгенографії органів грудної клітки новонароджених дітей було встановлено, що набута пневмонія частіше (93,55 %) реалізовувалися у вигляді вогнищового (22,58 %) та сегментарного (70,97 %) ураження, тоді як ураження долі (2,33 %) чи всієї легені (13,95 %) спостерігалось утричі частіше при вродженій інфекції (16,28 %), $p < 0,05$.

Нами також була проаналізована частота супутньої патології дітей, залучених у дослідження. На підставі даних аналізу було встановлено, що неонатальна енцефалопатія, яка клінічно проявлялася синдромом пригнічення, спостерігалася у 31 (72 %) дитини I групи та у 16 дітей (51,61 %) II групи, $p < 0,05$; судомним синдромом - у 11,63 % дітей та комою- у 2,33 % лише у дітей I групи. Останні відмічались лише у дітей I групи (відповідно: 5 дітей (11,63 %)

та 1 дитина (2,33 %)). Асфіксію та пологову спінальну травму при народженні перенесли відповідно 2 дітей та 5 дітей з вродженою пневмонією (4,65 % та 11,63 %), 1 дитина (3,23 %) та 2 дітей (6,45 %) з набутою пневмонією. За результатами отриманих даних, було встановлено, що внутрішньоплуночкові крововиливи мали 3 дитини (7%), перивентрикулярну лейкомаляцію – 2 дитини (4,65 %), гідроцефальний синдром – 2 дитини (4,65 %). Нейроінфекція у вигляді енцефаліту/вентрикуліту була у кожній 8 дитини (11,63 %), гепатит мала кожна 10 дитина (9,3 %), кардит – 3 дитини (7%).

Відповідно до важкості стану, 32 дітей I групи (74,4 %) та 10 дітей II групи (32,3 %), включених у дослідження, потребували проведення інтенсивної терапії, яка надавалась у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених. Встановлено, що діти I групи у зв'язку з важкістю стану при народженні, перебували у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених втричі довше ($5,46 \pm 0,1$) діб, ніж діти II групи ($1,26 \pm 0,4$) доби, при цьому, діти контрольної групи у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених не перебували взагалі, $p < 0,05$.

Важкість стану дітей при народженні, що визначалася ступенем дихальної недостатності, обумовлювала ті чи інші види респіраторної підтримки. Так, киснева терапія вільним потоком застосовувалась у половини дітей I групи - 48,9 % та третини дітей II групи - 29 %, СРАР-терапія (Constant Positive Airway Pressure) постійним позитивним тиском в дихальних шляхах проводилась кожній шостій дитині I групи та кожній 10 дитині II групи, традиційна ШВЛ - більшій половині дітей (51,2 %) I групи та третині дітей (29 %) II групи, високочастотна вентиляція легень (ВЧВЛ) – 2 (4,6 %) та 1 (3,2 %) дитині. При цьому, киснева терапія та ШВЛ застосовувались вірогідно частіше дітям I групи, ніж II групи, $p < 0,05$.

Середня тривалість кисневої терапії була вірогідно більшою (в 2,5 рази) у дітей з вродженою пневмонією ($1,07 \pm 0,22$ доба), ніж у дітей з набутою пневмонією ($0,42 \pm 0,1$ доби), $p < 0,05$. Така ж тенденція спостерігалася і у дітей, які знаходились на ВЧВЛ ($0,27 \pm 0,01$ доби та $0,1 \pm 0,1$ доби), $p < 0,05$. Щодо тривалості ШВЛ, то вона була в 4,4 рази більшою у дітей з вродженою пневмонією ($5,44 \pm 0,01$ доби), ніж з набутими ($1,23 \pm 0,4$ доби), $p < 0,05$.

Усім дітям з пневмонією проводилася стандартна терапія із застосуванням антибіотиків. Так, для лікування пневмонії невстановленої етіології, до отримання результату бактеріологічного обстеження, перший курс антибактеріальних препаратів призначався емпірично. Стартовими антибіотиками згідно клінічного протоколу № 484 «Протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами» були напівсинтетичні пеніциліни або цефалоспорини II покоління у поєднанні з аміноглікозидами II покоління. При відсутності клінічного ефекту для лікування пневмонії, викликаной *Pseudomonas aeruginosa*, призначали альтернативні антибіотики: цефалоспорини III та IV покоління у поєднанні з аміноглікозидами III покоління.

Варто відмітити, що інотропна підтримка здійснювалась дофаміном та/або добутаміном частіше дітям з вродженою пневмонією (16,28 %), ніж

дітям, у яких була клініка набутої пневмонії (3,22 %). Довенні імуноглобуліни (11,63 %) та переливання свіжозамороженої плазми (2,33 %), застосовувалися лише дітям з вродженою пневмонією у зв'язку з виявленими етіологічними чинниками супутньої патології, що і що склало суттєву відмінність щодо групи з набутими пневмоніями, $p < 0,05$.

За даними літератури, Toll-подібні рецептори розпізнають консервативні структури мікроорганізмів і активують клітинну імунну відповідь, тому безперечним було визначення їх вмісту в сироватці крові дітей з пневмонією. Так, у дітей з вродженою та набутою пневмонією вміст TLR₂ був достовірно вищим ($0,6 \pm 0,09$ нг/мл [95% ДІ 0,57; 0,63] нг/мл) та ($1,8 \pm 0,03$ нг/мл [95% ДІ 1,64; 1,96] нг/мл), ніж у дітей контрольної групи ($0,4 \pm 0,02$ нг/мл [95% ДІ 0,3; 0,5] нг/мл), $p < 0,05$. Разом з тим, вміст TLR₂ у дітей I групи був достовірно нижчим ($0,6 \pm 0,09$ нг/мл [95% ДІ 0,57; 0,63] нг/мл), ніж у дітей групи II ($1,8 \pm 0,03$ нг/мл [95% ДІ 1,64; 1,96] нг/мл), $p < 0,05$, (рис. 1).

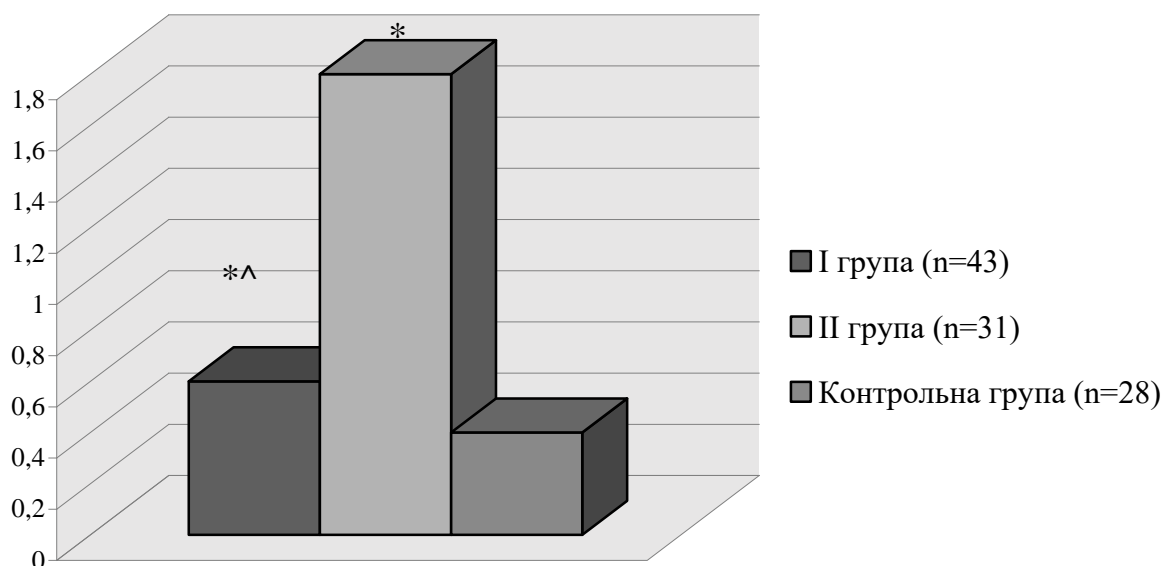


Рисунок 1 – Вміст TLR₂ у сироватці крові новонароджених дітей (нг/мл).

Примітка: * - вірогідність відмінностей відносно показників групи контролю, $p < 0,05$.

В залежності від важкості стану, враховуючи потребу у проведенні ШВЛ, встановлено, що вміст TLR₂ у сироватці крові дітей, які потребували ШВЛ, I групи, були достовірно нижчими ($0,7 \pm 0,02$ нг/мл [95 % ДІ 0,61; 0,79] нг/мл), ніж у дітей II групи ($1,9 \pm 0,06$ нг/мл [95 % ДІ 1,74; 2,06] нг/мл), $p < 0,05$. Аналогічна картина спостерігалась й у тих дітей, які ШВЛ не потребували: ($0,5 \pm 0,07$ нг/мл [95 % ДІ 0,19; 0,81] нг/мл) проти ($1,8 \pm 0,04$ нг/мл [95 % ДІ 1,62; 1,98] нг/мл), $p < 0,05$. Проаналізувавши вміст TLR₂ у сироватці крові дітей в межах однієї групи, було встановлено, що у дітей I групи, які знаходилися на ШВЛ, вміст TLR₂ був вірогідно вищим ($0,7 \pm 0,02$ нг/мл [95 % ДІ 0,61; 0,79]

нг/мл), ніж у тих, хто ШВЛ не потребував ($0,5 \pm 0,07$ нг/мл [95 % ДІ 0,19; 0,81] нг/мл), $p < 0,05$.

Також було визначено залежність вмісту TLR_2 від рівня СРБ. Встановлено, що у дітей І групи чим вищий показник СРБ 6 – 12 мг/л, тим нижчий вміст TLR_2 : $0,8 \pm 0,6$ нг/мл, при СРБ >24 мг/л - TLR_2 : $0,6 \pm 0,03$ нг/мл, і у дітей ІІ групи теж виявлена така залежність: СРБ 6 – 12 мг/л - TLR_2 : 1,1 нг/мл, СРБ 12 – 24 мг/л - TLR_2 : 0,7 нг/мл, СРБ >24 мг/л - TLR_2 : 0,2 нг/мл.

З'ясована залежність вмісту TLR_2 в сироватці крові від локалізації та поширеності запального процесу в легенях (за даними рентгенографії органів грудної клітини). У дітей І групи із вогнищевим та сегментарним запаленням вміст TLR_2 був вірогідно вищим ($0,5 \pm 0,01$ нг/мл [95 % ДІ 0,46; 0,54] нг/мл) та ($0,7 \pm 0,02$ нг/мл [95 % ДІ 0,62; 0,78] нг/мл), ніж із зливною пневмонією: ($0,6 \pm 0,01$ нг/мл [95 % ДІ 0,58; 0,62] нг/мл), $p < 0,05$. При цьому, у дітей ІІ групи – навпаки: найвищий показник був зі зливним запальним процесом ($3,4 \pm 0,07$ нг/мл [95 % ДІ 3,35; 3,45] нг/мл), а найнижчий - при вогнищевому та сегментарному характері ураження легень ($1,6 \pm 0,03$ нг/мл [95 % ДІ 1,47; 1,73] нг/мл) та ($2,0 \pm 0,09$ нг/мл [95 % ДІ 1,8; 2,2] нг/мл), $p < 0,05$.

За даними літературних джерел, при проникненні патогенів в тканини починається відбуватися синтез цитокінів, які в подальшому забезпечують послідовні етапи розвитку запальної реакції, що є основним механізмом реалізації вродженого імунітету. Тому ми вирішили дослідити вміст ІЛ-1 β та ІЛ-10 в сироватці крові дітей, хворих на пневмонію. Так, вміст ІЛ-1 β у сироватці крові дітей І групи був достовірно вищим ($9,2 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 9,91; 9,21] пг/мл), ніж у дітей групи контролю ($4,3 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 4,15; 4,45] пг/мл), і показник ІЛ-1 β дітей ІІ групи також був вірогідно вищим ($11,7 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 11,65; 11,75] пг/мл), ніж у дітей групи контролю, $p < 0,05$. Така ж динаміка спостерігалася і щодо показників ІЛ-10, які були достовірно вищими у дітей І та ІІ групи ($12,1 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 12,02; 12,18] пг/мл) та ($14,7 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 14,59; 14,81] пг/мл), ніж у дітей групи контролю ($9,9 \pm 0,08$ пг/мл [95 % ДІ 9,49; 10,31] пг/мл), $p < 0,05$.

Також проведено аналіз вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-10 пг/мл у сироватці крові дітей в залежності від важкості стану, враховуючи потребу у проведенні штучної вентиляції легень. Вміст ІЛ-1 β у сироватці крові дітей І групи, які знаходились на ШВЛ, був достовірно нижчим ($9,0 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 8,91; 9,09] пг/мл), ніж у дітей ІІ групи ($14,2 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 14,12; 14,28] пг/мл), $p < 0,05$. Аналіз вмісту ІЛ-1 β у тих дітей, які ШВЛ не потребували показав, що у дітей І групи він був також достовірно нижчим ($9,5 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 9,37; 9,63] пг/мл), ніж у дітей ІІ групи ($10,6 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 10,51; 10,69] пг/мл), $p < 0,05$. Вміст ІЛ-10 у сироватці крові дітей І групи, які потребували ШВЛ був достовірно нижчим ($13,4 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 13,31; 13,49] пг/мл), ніж у дітей ІІ групи ($23,3 \pm 0,07$ пг/мл [95 % ДІ 23,11; 23,49] пг/мл), $p < 0,05$. У дітей І групи, які ШВЛ не отримували вміст ІЛ-10 був достовірно нижчим ($10,8 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 10,76; 10,84] пг/мл), ніж у дітей ІІ групи ($11,2 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 11,16; 11,24] пг/мл), $p < 0,05$. В межах групи вміст ІЛ-1 β у сироватці крові дітей з вродженими пневмоніями, яким проводилась ШВЛ, був вірогідно нижчим

(($9,0 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 8,91; 9,09] пг/мл), ніж у дітей, яким ШВЛ не проводилась ($9,5 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 9,37; 9,63] пг/мл), $p < 0,05$. А у дітей II групи вміст ІЛ-1 β , у яких ШВЛ проводилась, був вірогідно вищим ($14,2 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 14,12; 14,28] пг/мл), ніж у дітей, які ШВЛ не потребували ($10,6 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 10,51; 10,69] пг/мл), $p < 0,05$. Вміст ІЛ-10 у сироватці крові дітей I групи, які отримували ШВЛ був вірогідно вищим ($13,4 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 13,31; 13,49] пг/мл), ніж у дітей, які інвазивної респіраторної підтримки не отримували ($10,8 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 10,76; 10,84] пг/мл), $p < 0,05$. У сироватці крові дітей II групи, які ШВЛ отримували, вміст ІЛ-10 також був вірогідно вищим ($23,3 \pm 0,07$ пг/мл [95 % ДІ 23,11; 23,49] пг/мл), ніж у тих, які її не отримували ($11,2 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 11,16; 11,24] пг/мл), $p < 0,05$.

Нами також була встановлена залежність вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-10 у сироватці крові дітей від рівня СРБ. У дітей I групи при високому показнику СРБ (>24 мг/л), вміст ІЛ-1 β був вірогідно вищим ($7 \pm 0,01$) пг/мл, ніж у дітей II групи ($2,68$ пг/мл), $p < 0,05$. У дітей I групи при високому показнику СРБ (>24 мг/л), вміст ІЛ-10 був достовірно вищим ($13,54 \pm 0,02$) пг/мл, ніж у дітей II групи ($4,89$ пг/мл), $p < 0,05$.

У дітей I групи із вогнищевим ($14,7 \pm 0,04$ пг/мл [95 % ДІ 14,55; 14,85] пг/мл) та сегментарним запаленням ($4,55 \pm 0,09$ пг/мл [95 % ДІ 4,17; 4,93] пг/мл) вміст ІЛ-1 β у сироватці крові значно перевищував такий у дітей із зливною пневмонією ($10,2 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 10,16; 10,24] пг/мл), $p < 0,05$. У дітей ж II групи – навпаки: найвищий показник - зі зливним запальним процесом ($16,85 \pm 0,04$ пг/мл [95 % ДІ 16,77; 16,83] пг/мл), а найнижчий – при вогнищевому характері ураження легень ($10,7 \pm 0,04$ пг/мл [95 % ДІ 10,61; 10,79] пг/мл), $p < 0,05$. Щодо вмісту ІЛ-10 в сироватці крові, то у дітей I групи високі показники частіше спостерігались при вогнищевій ($13,3 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 13,23; 13,38] пг/мл) та сегментарній ($10,3 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 10,26; 10,34] пг/мл), ніж при зливній пневмонії ($15,2 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 15,14; 15,26] пг/мл), $p < 0,05$. А у дітей II групи найвищий вміст ІЛ-10 ($36,3 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 36,29; 36,31] пг/мл) - зі зливною пневмонією, ніж із вогнищевою ($9,1 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 9,05; 9,15] пг/мл) та сегментарною ($14,5 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 14,41; 14,59] пг/мл), $p < 0,05$.

Нами було проведено кореляційний аналіз між показниками вмісту TLR_2 і ІЛ-1 β , ІЛ-10 в сироватці крові у новонароджених дітей з пневмонією та встановлено, що існує достовірний прямий зв'язок середньої сили (між TLR_2 і ІЛ-1 β $r_s=0,3$ та між TLR_2 і ІЛ-10 $r_s=0,4$), $p < 0,05$.

Також було проведено кореляційний аналіз між показниками TLR_2 і ІЛ-1 β , ІЛ-10 в сироватці крові у новонароджених, в залежності від необхідності проведення ШВЛ у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених. Встановлено достовірні прямі зв'язки середньої сили ($r_s=0,3$; $r_s=0,3$) між показниками TLR_2 і ІЛ-1 β та TLR_2 і ІЛ-10 в сироватці крові новонароджених дітей I групи, які отримували ШВЛ, $p < 0,05$ та достовірний прямий сильний зв'язок ($r_s=0,8$) між показниками TLR_2 і ІЛ-10 в сироватці крові дітей II групи, які отримували ШВЛ, $p < 0,05$.

Достовірний прямий зв'язок середньої сили існує між показниками TLR₂ і IL-1 β, TLR₂ і IL-10 у дітей I групи ($r_s=0,4$ і $r_s=0,6$, $p<0,05$) при рівні СРБ 6-12 мг/л.

За допомогою ROC-кривих ми провели аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту TLR₂ і IL-1 β, IL-10 для прогнозування розвитку набутої пневмонії у новонароджених дітей, а також за допомогою додаткових операційних характеристик дослідили точність, прогностичну цінність позитивного результату, прогностичну цінність негативного результату (таблиця 3).

Таблиця 3 - Діагностична та прогностична цінність вмісту TLR₂, IL-1 β та IL-10 для прогнозування виникнення пневмонії у новонароджених дітей

	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Прогностична цінність позитивного результату, %	Прогностична цінність негативного результату, %
Показник TLR ₂ , ≥ 0,64 нг/мл	77,4	77,3	86,0	94,0	77,0
Показник IL-1 β, ≥ 9,2 пг/мл	88,0	82,0	86,0	93,0	72,0
Показник IL-10, ≥ 12,1 пг/мл	86,0	79,0	84,0	91,0	69,0

Результати ROC-аналізу підтвердили, що показник TLR₂ ≥ 0,64 нг/мл дозволяє ідентифікувати хворих новонароджених з набутою пневмонією з чутливістю 77,4 % та специфічністю 77,3 %. Площа під кривою (AUC) становить 0,856 (95 % ДІ 0,776; 0,937), що підтверджує добру якість моделі TLR₂ ≥ 0,64 нг/мл. Встановлено високу чутливість (87 %) та досить високу специфічність (80 %), точність (85 %), високі прогностичні цінності позитивного та негативного результатів дослідження вмісту IL-1 β, IL-10 у сироватці крові.

Значення TLR₂ ≥ 0,64 нг/мл в сироватці крові у новонароджених дітей в перші дні життя є діагностичним тестом для набутої пневмонії. А також вміст IL-1 β в сироватці крові у новонароджених дітей в перші дні життя ≥ 9,2 пг/мл та вміст IL-10 ≥ 12,1 пг/мл свідчить про набуту пневмонію.

ВИСНОВКИ

1. Пневмонія новонароджених є захворюванням, яке загрожує життю дитини. Четверту частину серед усіх хвороб новонароджених Вінницької області становлять розлади дихання. Встановлено, що вроджені пневмонії новонароджених зустрічаються втричі частіше, ніж набуті. Впродовж останніх 5 років спостерігається зростання захворюваності новонароджених на пневмонію на 2 - 8 %.

2. Ретроспективне дослідження показало, що 11,8 % новонароджених колонізовано умовно-патогенною мікрофлорою до поступлення у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, серед них 71,4 % доношених. Через тиждень перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених ще 18,1 % пацієнтів мали позитивні результати бактеріологічних посівів, що розцінювали, як госпітальну колонізацію. Переважала умовно-патогенна мікрофлора, а саме: *Enterobacter aerogenes* (32,1 %), *Enterobacter cloacae* (19 %), *Staphylococcus aureus* (15,5 %), *Escherichia coli* (9,5 %).

3. Ранній розвиток пневмонії асоціюється з інфекційними захворюваннями матері під час вагітності у 60,46 %. Про неблагополуччя під час антенатального періоду говорить достовірно нижча маса тіла при народженні ($2680,0 \pm 86,35$) г, $p < 0,05$. Перебіг вродженої пневмонії був достовірно важчим, ніж набутої, що клінічно проявлялося більш виразними симптомами інтоксикації (55 %), дихальної недостатності (44,2 %), аускультативно – крепітацією (41,9 %), артеріальною гіпотензією (39,8 %), $p < 0,05$.

4. Вміст TLR_2 у сироватці крові новонароджених дітей з вродженою пневмонією склав $0,6 \pm 0,09$ нг/мл [95 % ДІ 0,57; 0,63] нг/мл, з набутою - $1,8 \pm 0,03$ нг/мл [95 % ДІ 1,64; 1,96] нг/мл, що в 4,5 рази перевищувало показники групи контролю $0,4 \pm 0,02$ нг/мл [95 % ДІ 0,3; 0,5] нг/мл, $p < 0,05$. Разом з тим, показник TLR_2 у дітей з вродженою пневмонією був утричі нижчим, ніж у дітей з набутою пневмонією, $p < 0,05$. Результати ROC-аналізу підтвердили, що показник TLR_2 дозволяє ідентифікувати хворих новонароджених з набутою пневмонією з чутливістю 77,4 % та специфічністю 77,3 %.

5. Вміст $IL-1 \beta$ у сироватці крові дітей I та II групи був достовірно вищим ($9,2 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 9,91; 9,21] пг/мл) і ($11,7 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 11,65; 11,75] пг/мл), ніж у дітей групи контролю ($4,3 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 4,15; 4,45] пг/мл), $p < 0,05$. Вміст $IL-10$ ($12,1 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 12,02; 12,18] пг/мл та $14,7 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 14,59; 14,81] пг/мл) достовірно переважав показник дітей групи контролю ($9,9 \pm 0,08$ пг/мл [95 % ДІ 9,49; 10,31] пг/мл), $p < 0,05$. Встановлено високу діагностичну чутливість (88 %) та специфічність (74 %), точність (83 %), та високу прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту $IL-1 \beta$, $IL-10$ у сироватці крові.

6. Комплексний аналіз клініко-анамнестичних та лабораторних показників дозволив доповнити схему патогенезу вродженої та набутої пневмонії новонароджених.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підставі отриманих результатів запропоновано удосконалення способу діагностики та диференційної діагностики пневмонії періоду новонародженості шляхом визначення вмісту TLR₂ в сироватці крові: TLR₂ ≥ 0,64 нг/мл асоціюється з виникненням набутої пневмонії.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Внутрішньолікарняне інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії: залежність від гестаційного віку / О.С. Яблонь, І.І. Ремінна, О.А. Моравська та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI. № 4(22). С. 17-22. (Дисертантом здійснено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, підготовку публікації до друку).

2. Яблонь О.С., Ремінна І.І. До проблеми діагностики та диференціальної діагностики пневмоній у новонароджених дітей . *Вісник ВНМУ*. 2016. №2. С. 462-466. (Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, збір та проведення статистичної обробки матеріалу, підготовку публікації до друку).

3. Яблонь О.С., Ремінна І.І. Роль TLR2 в реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей. *Современная педиатрия*. 2016. №8(80). С. 26-29. (Дисертантом особисто проведений аналітичний огляд літератури, здійснено набір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку публікації до друку).

4. Ремінна І.І. Особливості запальної реакції у новонароджених, хворих на вроджену та набуту пневмонію. *Здоров'я ребенка*. 2017. Т. 12(1). С. 43-47. (Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

5. Yablon O., Zaichko N., Reminna I. Indices of Inborn Immunity (TLR₂, Interleukins 1 β and 10) in Cases of Pneumonia among Newborn Infants. *Journal of Education, Health and Sport*. ISSN 2391-8306. 2017. Vol. 7(3). P. 519-530. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.439972> (Дисертантом здійснено набір, статистичну обробку матеріалу, підготовку публікації до друку).

6. Рибак І.І. Стан внутрішньолікарняного інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. *Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Збірник наукових статей*. (Вінниця, 17-18.04. 2012 р.). Вінниця, 2012. С. 93-94. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

7. Ремінна І.І. Зміна чутливості госпітальних штамів у новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. *Український науково-медицинський молодіжний журнал. Науково-практичне видання*. Київ, 2013. Спеціальний випуск №2. С.154-155. (Дисертантом особисто здійснено набір, аналіз, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

8. Ремінна І.І. Внутрішньолікарняне інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. *Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Збірник наукових статей. (Вінниця, 17-18.05.2013 р.)*. Вінниця, 2013. С. 92-93. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

9. Ремінна І.І. Показники вродженого імунітету (TLR 2 типу), як критерії діагностики вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей. *Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2017»*. Збірник наукових статей. (Вінниця, 11-12.05.2017 р.). Вінниця, 2017. С. 286-287. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

10. Патент № 117448, Україна, МПК G01N 33/48(2006.01) Спосіб діагностики та диференційної діагностики пневмонії періоду новонародженості / О.С. Яблонь, І.І. Ремінна; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u201700557; заявл. 20.01.2017; опубл. 26.06.2017, бюл. № 12. (Дисертантом здійснено підбір літературних джерел, аналіз прототипів та аналогів патенту, проведено збір та статистичну обробку даних).

АНОТАЦІЯ

Ремінна І.І. Імунопатогенетичні особливості неонатальних пневмоній. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

Дисертаційна робота присвячена вивченню імунопатогенетичних особливостей перебігу пневмонії періоду новонародженості на основі аналізу причин її виникнення при народженні та в динаміці раннього неонатального періоду, результатів сучасних методів дослідження, діагностики та диференціальної діагностики.

Ретроспективний аналіз 348 стаціонарних карт всіх новонароджених дітей, госпіталізованих у ВАІТН упродовж 2013 року, показав, що серед пацієнтів ВАІТН 11,8% було колонізовано умовно-патогенними збудниками на момент поступлення у стаціонар. Через тиждень перебування у ВАІТН ще 18,1 % пацієнтів мали позитивні результати бактеріологічних посівів, що розцінювалося, як госпітальна колонізація.

На підставі проспективного обстеження 74 новонароджених дітей з пневмонією, встановлено, що вміст TLR₂ в сироватці крові дітей з вродженою пневмонією був достовірно вищим ($0,6 \pm 0,09$ нг/мл [95 % ДІ 0,57; 0,63] нг/мл), ніж у дітей групи контролю ($0,4 \pm 0,02$ нг/мл [95 % ДІ 0,3; 0,5] нг/мл), але вірогідно нижчим, ніж у дітей з набутою пневмонією ($1,8 \pm 0,03$ нг/мл) [95 % ДІ 1,64; 1,96] нг/мл), $p < 0,05$. Визначено, що вміст TLR₂ у новонароджених I групи, які знаходились на ШВЛ був вірогідно нижчим ($0,7 \pm 0,02$ нг/мл [95 % ДІ 0,61;

0,79] нг/мл), ніж у дітей II групи ($1,9 \pm 0,06$ нг/мл [95 % ДІ 1,74; 2,06] нг/мл), $p < 0,05$. Проте, порівнюючи в межах групи з показником TLR_2 дітей, які ШВЛ не отримували ($0,5 \pm 0,07$ нг/мл [95 % ДІ 0,19; 0,81] нг/мл), було встановлено вірогідно вищий вміст дітей I групи, $p < 0,05$.

Встановлена зворотня залежність: чим вищий показник СРБ у сироватці крові, тим нижчий вміст TLR_2 . Щодо рентгенологічної картини, то з поширенням інфільтративних змін в легенях, у дітей II групи спостерігалось збільшення рівня TLR_2 ($3,4 \pm 0,07$ нг/мл [95 % ДІ 3,35; 3,45]), а у дітей I групи - зменшення ($0,6 \pm 0,01$ нг/мл [95 % ДІ 0,58; 0,62] нг/мл), $p < 0,05$.

За допомогою ROC-аналізу встановлено високу чутливість (87 %) та досить високу специфічність (80 %), точність (85 %), високу прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту TLR_2 та $IL-1\beta$, $IL-10$ у сироватці крові. Значення $TLR_2 \geq 0,64$ нг/мл в сироватці крові у новонароджених дітей в перші дні життя є діагностичним тестом для набутої пневмонії. А вміст $IL-1\beta$ в сироватці крові у новонароджених дітей в перші дні життя $\geq 9,2$ пг/мл та вміст $IL-10 \geq 12,1$ пг/мл свідчить про набуту пневмонію.

Ключові слова: новонароджені, пневмонія, діагностика, $Toll_2$ -подібні рецептори, інтерлейкіни 1β і 10 .

АННОТАЦІЯ

Реминная И.И. Иммунопатогенетические особенности неонатальных пневмоний. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - «Педиатрия». - Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2018.

Диссертационная работа посвящена изучению иммунопатогенетических особенностей течения пневмонии периода новорожденности на основе анализа причин ее возникновения при рождении и в динамике раннего неонатального периода, результатов современных методов исследования, диагностики и дифференциальной диагностики.

Ретроспективный анализ 348 стационарных карт всех новорожденных детей, госпитализированных в ОАИТН в течение 2013 года, показал, что среди пациентов ОАИТН 11,8% было колонизировано условно-патогенными возбудителями на момент поступления в стационар. Через неделю пребывания в ОАИТН еще 18,1% пациентов имели положительные результаты бактериологических посевов, что расценивалось, как госпитальная колонизация.

На основании проспективного обследования 74 новорожденных детей с пневмонией, установлено, что содержание TLR_2 в сыворотке крови детей с врожденной пневмонией был достоверно выше ($0,6 \pm 0,09$ нг/мл) [95 % ДИ 0,57; 0,63] нг/мл), чем у детей группы контроля ($0,4 \pm 0,02$ нг/мл [95 % ДИ 0,3; 0,5] нг/мл), но достоверно ниже, чем у детей с приобретенной пневмонией ($1,8 \pm 0,03$ нг/мл) [95 % ДИ 1,64; 1,96] нг/мл), $p < 0,05$. Определено, что содержание TLR_2 у новорожденных I группы, которые находились на ИВЛ был достоверно ниже ($0,7 \pm 0,02$ нг/мл [95 % ДИ 0,61; 0,79] нг/мл), чем у детей II группы ($1,9 \pm$

0,06 нг/мл [95 % ДИ 1,74; 2,06] нг/мл), $p < 0,05$. Однако, сравнивая в пределах группы с показателем TLR₂ детей, которые ИВЛ не получали ($0,5 \pm 0,07$ нг/мл [95 % ДИ 0,19; 0,81] нг/мл), было установлено достоверно более высокое его содержание у детей I группы, $p < 0,05$.

Установлена обратная зависимость: чем выше показатель СРБ в сыворотке крови, тем ниже содержание TLR₂. Относительно рентгенологической картины, то с распространением инфильтративных изменений в легких, у детей II группы наблюдалось увеличение уровня TLR₂ ($3,4 \pm 0,07$ нг/мл [95 % ДИ 3,35; 3,45]), а у детей I группы - уменьшение ($0,6 \pm 0,01$ нг/мл [95 % ДИ 0,58; 0,62] нг/мл), $p < 0,05$.

С помощью ROC - анализа установлена высокая чувствительность (87 %) и достаточно высокая специфичность (80 %), точность 85 %), высокая прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов исследования содержания TLR₂ и IL-1 β , IL-10 в сыворотке крови. Значение TLR₂ $\geq 0,64$ нг/мл в сыворотке крови у новорожденных детей в первые дни жизни является диагностическим тестом для приобретенной пневмонии. А содержание IL-1 β в сыворотке крови у новорожденных детей в первые дни жизни $\geq 9,2$ пг/мл и содержание IL-10 $\geq 12,1$ пг/мл свидетельствует о приобретенной пневмонией.

Ключевые слова: новорожденные, пневмония, диагностика, Toll₂-подобные рецепторы, интерлейкины 1 β и 10.

ABSTRACT

Reminna I.I. Immunopathogenetic Features of Neonatal Pneumonia. – Manuscript Copyright.

Thesis Research for a Candidate Degree in Medical Sciences in Specialty 14.01.10 – “Pediatrics.” – Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2018.

The thesis research is devoted to the study of immunopathogenetic features of neonatal pneumonia on the basis of analysis of the causes of their occurrence at birth and in the dynamics of the early neonatal period, the results of modern methods of research, diagnosis, differential diagnosis, and prognosis.

Retrospective analysis of 348 clinical records of all newborns hospitalized in the Department of Anaesthesiology and Neonatal Intensive Care during 2013 showed that 11.8% of patients in the Department of Anaesthesiology and Neonatal Intensive Care were colonized with opportunistic agents when being admitted to a hospital. These were mostly full-term newborns (71.4%). A week later another 18.1% of the patients who stayed at the Department of Anaesthesiology and Neonatal Intensive Care had positive results of bacterial inoculation for flora, which was regarded as hospital colonization. These were mostly premature newborns (61.9%) with opportunistic pathogens. Pathogens of hospital infections were mostly identified either in stool culture (49.5%) or in intubation tubes (26.3%).

Based on the prospective study of 74 newborn infants with pneumonia, it was found that the body weight of newborns of Group I was significantly lower ($2680 \pm 86,35$) g than of children in a control group ($3313 \pm 108,34$) g, $p < 0,05$.

Children with congenital pneumonia (11.6% and 39.6% at the first minute of life, 4.6% and 13.9% at the fifth minute of life) were more likely to have a poor Apgar score (<4 points and 4-6 points) than children with acquired pneumonia (9.7% and 19.3% at the first minute of life, 6.5% and 6.5% at the fifth minute of life), $p < 0, 05$.

The emergence of the disease in full-term newborns is largely due to the complications that took place during pregnancy and childbirth.

Clinical data analysis showed that children with congenital pneumonia (55%) had percussion and auscultatory changes more often than children with acquired pneumonia (32.3%), $p < 0.05$.

Children with congenital pneumonia were examined for TORCH infection, which identified the infection herpes simplex virus of type 1/2 in 46.15% of cases, cytomegalovirus – 38.46% of cases, and toxoplasma in 15.38% of cases.

Clinical examination conducted in the first days of life also showed that children of Group I were significantly more likely to have symptoms of intoxication (55%) than children of Group II (32.3%), $p < 0.05$. The severity of the disease was due to the development of the respiratory failure of the third degree, which occurred more often among children of Group I (20.93%) than among children of Group II (9.68%), $p < 0,05$. Tympanic resonance, in particular by percussion above the lungs, as well as the contraction of the percussion note, was more frequent among children of Group I (46.5%) than among children of Group II (25.8%), $p < 0.05$. By auscultation, on the background of weakened breathing, there were many small-bubble, crepitant stertors, which were also significantly more frequent among children of Group I (41.9%) than among children of Group II (16.1%), $p < 0.05$.

Based on the results of the general blood test, there was no difference between the main and the control group. High CRP rates were more frequent in children with congenital pneumonia (35.3%) than in children of Group II (23%). However, the value of CRP did not exceed 6 mg/l among a significant number of newborns.

The analysis of the localization of the inflammatory process based on the X-ray of Thoracic organs of the newborns showed that acquired pneumonia actualized in the form of focal and skip lesion more often (93.55 %), while lesions of the lung lobe or the entire lung were observed three times more often among newborns with congenital infection.

The severity of the children's state at birth and the presence of respiratory disorders conditioned the implementation of intensive care with the use of respiratory support. Thus, the children of Group I stayed at the Department of Anaesthesiology and Neonatal Intensive Care three times longer than the children of Group II. Artificial ventilation was received by the majority of the children (51.2%) in Group I and one-third of children (29%) in Group II, $p < 0.05$. Children with congenital pneumonia required longer artificial ventilation (5.46 ± 0.1 days) than children with acquired pneumonia (1.26 ± 0.4 days).

The analysis of the treatment showed that antibiotics were prescribed to 100% of children with pneumonia, however, infants with congenital pneumonia were more likely to receive inotropic support (16.28%), fungicide therapy as preventative medication (27.91%), intravenous immunoglobulins (11.63%) and transfusion of fresh frozen plasma (2.33%) than children who had acquired pneumonia, $p < 0.05$.

TLR₂ content in the blood serum of children with congenital pneumonia was significantly higher (0.6 ± 0.09 ng/ml [95 % CI 0,57; 0,63] ng/ml) than in the control group (0.4 ± 0.02 ng/ml [95 % CI 0.3; 0.5] ng/ml) and significantly lower than in the serum of children with acquired pneumonia (1.8 ± 0.03 ng/ml [95 % CI 1.64, 1.96] ng/ml), $p < 0.05$. It was determined that TLR₂ content of newborns in Group I who had received artificial ventilation was significantly lower (0.7 ± 0.02 ng/ml [95 % CI 0.61; 0.79] ng/ml) than of children in Group II (1.9 ± 0.06 ng/ml [95 % CI 1.74; 2.06] ng/ml), $p < 0.05$. However, after having compared children with TLR₂ who had not received artificial ventilation (0.5 ± 0.07 ng/ml [95 % CI 0.19; 0.81] ng/ml), it was found that children in Group I had significantly higher indicators, $p < 0.05$.

The inverse relationship is established: The higher the CRP in serum is, the lower is the content of TLR₂. With regard to the radiological picture, children of Group II had an increase in the level of TLR₂ (3.4 ± 0.07 ng/ml [95% CI 3.35; 3.45]) along with the extension of infiltrative changes in the lungs while children of Group I had a decrease in the level of TLR₂ (0.6 ± 0.01 ng/ml [95 % CI 0.58; 0.62 ng/ml), $p < 0.05$).

We noted a direct correlation of the average force $r_s = 0.4$ between TLR₂ and IL-10 indices among children of Group II, $p < 0.05$. We also established reliable direct correlation of the average force ($r_s = 0.3$; $r_s = 0.3$) between TLR₂ and IL-1 β , TLR₂ and IL-10 in the blood serum of newborn infants of Group I who had received artificial ventilation, $p < 0.05$ and a reliable direct strong connection ($r_s = 0.8$) between TLR₂ and IL-10 in the blood serum of children in Group II who had also received artificial ventilation, $p < 0.05$.

We established high sensitivity (87%) and rather high specificity (80%), accuracy (85%), and high prognostic value of positive and negative results of TLR₂ and IL-1 β , IL-10 in blood serum with the help of ROC-analysis. TLR₂ ≥ 0.64 ng/ml value in the blood serum of newborn babies measured in the first days of their life is a diagnostic test for acquired pneumonia. The content of IL-1 β in the blood serum of newborn babies in the first days of their life $\geq 9,2$ pg/ml indicates acquired pneumonia. The content of IL-10 in the blood serum of newborn babies in the first days of their life equal to $\geq 12,1$ pg/ml testifies of acquired pneumonia.

Key words: newborns, pneumonia, diagnosis, Toll₂-like receptors, interleukins 1 β and 10.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВЧВЛ – високочастотна вентиляція легень

ДН – дихальна недостатність

ІЛ – інтерлейкін

ІЛ-10 – інтерлейкін-10

ІЛ-1 β – інтерлейкін-1 β

ІФА – імуноферментний аналіз

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

САТ – середній артеріальний тиск

ШВЛ – штучна вентиляція легень

СРБ – С-реактивний білок

CPAP, Constant Positive Airway Pressure – терапія постійним позитивним тиском в дихальних шляхах

ELISA, enzyme-linked immuno sorbent assay – ферментний імуносорбентний аналіз

TLRs, Toll-like receptors – Toll-подібні рецептори

TLR₂ – Toll-подібні рецептори 2 типу