

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.1.008>



Устинович Ю.А.¹ ✉, Ломская И.В.², Лемешко Ю.И.³, Белкин А.М.¹, Петрученя А.В.³

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Врожденная пневмония: современный взгляд

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция – Устинович Ю.А., Лемешко Ю.И., Белкин А.М.; написание текста – Устинович Ю.А., Ломская И.В.; редактирование статьи – Петрученя А.В., Лемешко Ю.И., Белкин А.М.

Подана: 13.12.2023

Принята: 29.01.2024

Контакты: docneonat@mail.ru

Резюме

Неонатальные пневмонии занимают значимое место в структуре заболеваемости и смертности новорожденных. Особую опасность среди них представляют врожденные пневмонии с ранней манифестацией. Успех лечения таких пациентов зависит от своевременной диагностики и дифференциальной диагностики заболевания. Традиционная рентгенологическая диагностика является «золотым стандартом». В дополнение к ней активно исследуются и внедряются в практику лабораторные маркеры пневмонии, такие как тромбоцитарные индексы, соотношение С-реактивного белка и альбумина, прокальцитонин и другие. Данные тесты также важны для контроля за эффективностью проводимого лечения. Важное место в лечении занимают вопросы ухода за пациентом и профилактики контаминации госпитальной флорой.

Ключевые слова: врожденная пневмония, новорожденный, инфекция, иммунитет, биомаркеры воспаления, факторы риска

Ustsinovich Y.¹ ✉, Lomskaya I.², Lemeshko Y.³, Belkin A.¹, Petruchenya A.³

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

² 1st Clinical City Hospital, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Congenital Pneumonia: Modern View

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept – Ustsinovich Y., Lemeshko Y., Belkin A.; text writing – Ustsinovich Y., Lomskaya I.; editing – Petruchenya A., Lemeshko Y., Belkin A.

Submitted: 13.12.2023

Accepted: 29.01.2024

Contacts: docneonat@mail.ru

Abstract

Neonatal pneumonias occupy a significant place in the structure of morbidity and mortality of newborns. Of particular danger among them are congenital pneumonia with early manifestation. The success of treatment of such patients depends on timely diagnosis and

differential diagnosis of the disease. Traditional x-ray diagnostics is the "gold standard". In addition to it, laboratory markers of pneumonia, such as platelet indices, the ratio of C-reactive protein to albumin, procalcitonin and others, are being actively researched and put into practice. These tests are also important for monitoring the effectiveness of treatment. An important place in treatment is occupied by the issues of patient care and prevention of contamination by hospital flora.

Keywords: congenital pneumonia, newborn, infection, immunity, inflammatory biomarkers, risk factors

■ ВВЕДЕНИЕ

Неонатальные пневмонии, несмотря на неоспоримый прогресс современных перинатальных технологий, остаются серьезной проблемой в практике врачей-неонатологов и детских анестезиологов-реаниматологов. При этом особым «коварством» выделяются врожденные пневмонии (ВП), поскольку они часто имеют так называемый светлый промежуток: ребенок рождается без каких-либо клинических проявлений заболевания, а патологические симптомы начинают лавинообразно нарастать через несколько часов после рождения.

Пневмонии характеризуются очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Врожденная пневмония (МКБ-10 – P23) определяется как инфекционная пневмония, развившаяся внутриутробно или при рождении. К врожденным относятся пневмонии, развившиеся в результате ante- и/или интранатального инфицирования, имеющие клинико-рентгенологические проявления в первые 72 часа жизни ребенка. Нарушения альвеолярной вентиляции и перфузии драматично изменяют газообмен и аэробный метаболизм в тканях и органах. Но это происходит не сразу. На ранних стадиях патогенеза диагностика ВП нередко является сложной задачей. Клинические проявления часто неспецифичны. По сравнению с детьми старшего возраста для новорожденных пациентов характерно преобладание общих реакций над местными, а локальные признаки легочной инфекции выражены слабо. Пневмония чаще проявляется как системное ухудшение, затрагивающее несколько систем органов [1]. Данная статья посвящена в первую очередь ВП, развивающимся в первые 24 часа после рождения. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония является ежегодной причиной смерти более 900 000 детей в возрасте до 5 лет, при этом пик летальности приходится на пациентов первого года [2]. Смертность от пневмонии детей первого месяца жизни достигает 29 на 1000 живорожденных [3].

Этиология, патофизиология и патогенез

Этиологическая структура пневмоний у новорожденных имеет существенные отличия от пациентов других возрастных групп. В этиологии неонатальной пневмонии при трансплацентарном пути инфицирования особое значение имеет цитомегаловирусная, герпетическая инфекции, краснуха, туберкулез, сифилис. При перинатальном инфицировании важная роль отводится стрептококкам группы В, кишечной палочке, анаэробным бактериям, хламидиям, микоплазме,

цитомегаловирусу, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes. При постнатальном инфицировании чаще встречаются стафилококки, синегнойная палочка, вирусы гриппа А, В, парагриппа, РС-вирус, аденовирусы, энтеровирусы, цитомегаловирусы, кандиды, кишечная палочка [4]. Однако заражение этими микроорганизмами в результате непосредственной постнатальной передачи при контакте с инфицированными членами семьи или лицами, осуществляющими уход за новорожденным, редко становится очевидным в течение первых 24 часов.

Инфицирование и воспаление легких плода может возникнуть задолго до рождения или накануне родов. Передача инфекции обычно происходит одним из трех путей: гематогенным, восходящим или аспирационным путем.

Гематогенный путь имеет следующие механизмы. В случае бактериемии у матери возбудитель может легко проникнуть через плацентарный барьер, представляющий собой несколько слоев клеток, которые отделяют материнское кровообращение от кровообращения плода, в ворсинчатых бассейнах плаценты. При этом у матери могут отмечаться лихорадка или другие признаки инфекции в зависимости от реактивности ее организма. Однако обычной ситуацией является транзиторная бактериемия, возникающая в процессе повседневной деятельности, такой как чистка зубов, дефекация, и других потенциальных нарушений целостности и защитных свойств поверхностей слизистых оболочек, колонизированных микрофлорой. В этом случае у матери, скорее всего, не будет явных признаков инфекции. Поскольку защитные силы организма у плода ограничены, это может привести к диссеминации возбудителя и развитию заболевания.

Восходящая инфекция из родовых путей и аспирация инфицированных околоплодных вод имеют общие черты. Заражение амниотической жидкости часто связано с восходящим проникновением возбудителей из родовых путей, но может быть и результатом гематогенного заноса или прямого попадания возбудителя во время гинекологического исследования, амниоцентеза, установки внутриматочных катетеров или других инвазивных процедур. Инфицирование может произойти как с разрывом околоплодных оболочек, так и без него.

Аспирационный путь инфицирования возникает в случаях, когда плод аспирирует инфицированную жидкость до родов. Чтобы попасть в кровоток, микроорганизмам, достигающим дистальных отделов дыхательных путей или альвеол, необходимо преодолеть только альвеоларно-капиллярный барьер – два слоя клеток (альвеоларный эпителий и эндотелий капилляров).

Интранатальная пневмония развивается в случае попадания возбудителя в легкие при прохождении плода через родовые пути. Инфекционный агент может попасть в результате аспирации инфицированных или контаминированных материнских жидкостей, а также в результате механического или ишемического нарушения целостности поверхности слизистой оболочки, которая была недавно колонизирована микроорганизмом с соответствующим инвазивным потенциалом и вирулентностью.

Постнатальная пневмония возникает после выхода ребенка из родовых путей. Заражение происходит после акта рождения в процессе колонизации эпителиальных поверхностей новорожденного материнской или госпитальной патогенной флорой, при аспирации желудочного содержимого в случае срыгивания.

Легкие новорожденного ребенка имеют ряд структурно-функциональных особенностей, делающих их более уязвимыми к инфекционной агрессии. Среди них

следует отметить сниженный мукоцилиарный клиренс, относительно меньшее количество альвеолярных макрофагов, незрелость иммунной системы [5–7]. При этом врожденный иммунитет, как системный, так и локализованный на слизистых оболочках дыхательных путей и паренхиме легких, является незрелым, а адаптивный иммунитет, представленный в основном в форме IgG, полученных от матери, недостаточно состоятелен. Он постепенно формируется постнатально в процессе колонизации ребенка естественной микрофлорой. В итоге легочные и внелегочные повреждения вызываются не только вторжением микроорганизмов, но и плохо направленными или неадекватными реакциями защитной системы хозяина, которые могут повредить здоровые ткани даже хуже, чем вторгшийся инфекционный агент.

Прямое повреждение легких возбудителем является результатом синтеза и секреции микробных ферментов, белков, токсичных липидов и других токсинов, которые разрушают мембраны клеток хозяина, нарушают процессы клеточного метаболизма. Имеются данные о том, что легочная инфекция инактивирует существующий сурфактант и повреждает его продуценты – пневмоциты II типа [8]. Косвенное повреждение легких опосредуется секретируемыми молекулами, такими как эндотоксин, лейкоцидин, и многими другими, которые изменяют вазомоторный тонус и целостность сосудистой стенки, мешая доставке кислорода и питательных веществ и удалению продуктов жизнедеятельности из тканей. Активированная воспалительная реакция приводит к целенаправленной миграции фагоцитов с высвобождением токсичных веществ из гранул и инициацией каскадов комплемента, цитокинов, коагуляции. В норме фагоцитоз нейтрофилов, рекрутированных в легкие, является важным первым шагом в борьбе с легочной бактериальной инфекцией, однако у новорожденных наблюдаются множественные формы дисфункции нейтрофилов. В обширном исследовании, охватившем более 30 тысяч здоровых новорожденных детей, проведенном N. Shmutz с коллегами, было установлено, что около 2% доношенных и 5% недоношенных новорожденных изначально имеют нейтропению (абсолютное количество нейтрофилов менее 1000/мкл) [9]. У новорожденных также наблюдается снижение активности рекрутирования нейтрофилов из костного мозга в ответ на инфекцию [10] и дефекты хемотаксиса нейтрофилов к очагам воспаления [11]. Особенно страдает функциональная активность нейтрофилов у недоношенных детей.

Для нормальной работы рекрутированных нейтрофилов, макрофагов и моноцитов необходима эффективная опсонизация патогенов комплементом, антителами и другими неспецифически связывающими белками, включая фибронектин, С-реактивный белок (CRP) и маннозосвязывающий белок лектин [12]. Помимо облегчения эффективного фагоцитоза, комплемент также обладает важной прямой микробиоцидной активностью за счет образования мембраноатакующего комплекса и способствует распознаванию клеток-хозяев, несущих внутриклеточные патогены (бактериальные или вирусные). К сожалению, у новорожденного наблюдаются более низкие уровни многих компонентов комплемента и отсутствуют специфические антитела и вспомогательные опсонины, что ограничивает способность врожденной иммунной системы обеспечить эффективный ответ на пневмонию [13].

Сочетанное влияние микробной и аутоагрессии приводит к повышению тонуса гладких мышц мелких бронхов под воздействием медиаторов воспаления, таких как С3а и С5а, гиперсекреции слизи, что вызывает ухудшение проходимости воздухоносных путей, формирование ателектазов и воздушных ловушек, нарушение

баланса аэрации и перфузии газообменных структур легких. Отек легочной ткани и повышение тонуса сосудов малого круга кровообращения увеличивают нагрузку на миокард, нарушая гемодинамику. В итоге имеет место комбинированная легочно-сердечная недостаточность, ведущая к полиорганной дисфункции [14, 15].

Диагностика неонатальной пневмонии

Известно и описано много факторов, увеличивающих риск развития врожденной пневмонии [16, 17]. Среди таких факторов указывают следующие:

- преждевременные роды;
- разрыв околоплодных оболочек до начала родов;
- длительный, более 18 часов, безводный период;
- лихорадка у матери ($>38^{\circ}\text{C}$);
- околоплодные воды с неприятным запахом;
- инфекция мочеполовой системы у матери;
- рождение ребенка с перинатальной инфекцией при предыдущих родах;
- тахикардия у плода;
- меконий в околоплодных водах;
- гестационный анамнез с выделением микроорганизма, который обладает трансплацентарным патогенным потенциалом;
- нарушение жирового обмена у матери;
- врожденное сердечно-легочное заболевание у матери;
- применение антибиотиков во время беременности;
- курение матери во время беременности.

Интранатальная антибиотикотерапия снижает вероятность послеродового инфицирования ребенка при наличии некоторых из этих факторов риска, но не устраняет риск как таковой. Отсутствие этих факторов риска не исключает пневмонию.

Диагноз неонатальной пневмонии основывается на сочетании результатов физического обследования, рентгенологических данных и подтверждающих результатах лабораторных тестов.

Физикальное обследование предусматривает анализ локальных легочных и системных проявлений заболевания. Респираторные проявления могут включать стойкое тахипноэ более 60/мин, экспираторные хрипы и участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры (например, раздувание крыльев носа, втяжение над- и подреберий, межреберий, симптом качелей). Выделения из дыхательных путей могут существенно различаться по качеству и количеству, но чаще всего они бывают обильными и прогрессируют от серозно-геморрагических до более гнойных. Нередки белый, желтый, зеленый или геморрагический цвета, а также кремовая текстура. Следует помнить, что аспирация крови или мекония может повлиять на цвет выделяемой слизи. Кашель и экспираторные хрипы у детей раннего возраста наблюдаются редко. Более типично сочетание повышенной работы дыхания, описанной выше, с акроцианозом, кислородозависимостью, нуждаемостью в активной респираторной поддержке. Общий цианоз предполагает концентрацию дезоксигемоглобина примерно 50 г/л или более и соответствует тяжелому нарушению газообмена вследствие тяжелой легочной дисфункции. Это может быть следствием пневмонии, но нужно также иметь в виду врожденные пороки сердца, гемоглобинопатии, полицитемию и легочную гипертензию (с другими сопутствующими паренхиматозными

заболеваниями легких или без них). Аускультативная картина характеризуется ослабленным дыханием, возможна крепитация. Асимметрия дыхательных шумов и экскурсий грудной клетки позволяет предположить синдром утечки воздуха или эмфизематозные изменения, вторичные по отношению к частичной обструкции дыхательных путей.

Системные проявления ВП не патогномичны и чаще преобладают над местными [17]. У новорожденных системные проявления пневмонии аналогичны признакам и симптомам, наблюдаемым при сепсисе, остеомиелите или других тяжелых инфекциях. Они включают следующие:

- нестабильность температуры;
- сыпь;
- желтуха при рождении;
- тахикардия;
- интолерантность к глюкозе;
- парез кишечника, вздутие живота;
- гипоперфузия непriorитарных органов, в первую очередь кожи;
- олигурия.

Другие системные проявления включают лимфаденопатию и гепатомегалию. Аденопатия предполагает давнюю инфекцию. Гепатомегалия может быть следствием некоторых хронических инфекций, сердечной недостаточности или увеличения внутрисосудистого объема жидкости. Кажущаяся гепатомегалия может возникнуть, если терапевтическое положительное давление в дыхательных путях при спонтанном дыхании под положительным давлением (СДППД) или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) приводит к значительному раздуванию легких и смещению печени нормального размера вниз.

Конъюнктивит или везикулярные высыпания на коже также дают основания задуматься о возможном поражении в том числе и легких.

Критериями Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 2016) для диагностики пневмонии у пациентов в возрасте до 1 года являются повторные рентгенологические данные об инфильтрации, стойкой консолидации, плевральном выпоте и свидетельства ухудшения газообмена плюс как минимум три дополнительных клинических и/или лабораторных показателя. Свидетельствами ухудшения газообмена являются десатурация, кислородозависимость, нуждаемость в респираторной поддержке. Клинико-лабораторные критерии (их нужно минимум три) включают следующие:

- нестабильность температуры;
- лейкопения (менее 4000/мкл) или лейкоцитоз (более 15 000/мкл) и сдвиг формулы нейтрофилов влево (незрелых форм 10% и более);
- появление гнойной мокроты или изменение характера мокроты, увеличение количества мокроты или увеличенная потребность в ее аспирации;
- апноэ, тахипноэ, игра крыльев носа с симптомом качелей или экспираторным стоном;
- хрипы, крепитация;
- кашель;
- брадикардия (менее 100 уд/мин) или тахикардия (более 170 уд/мин).

Следует констатировать, что диагностические критерии врожденной пневмонии остаются спорными из-за отсутствия возможности прижизненного исследования гистопатологических образцов. Критерии варьируют от очень либеральных (чтобы свести к минимуму вероятность пропуска случая ВП) до очень жестких (чтобы свести к минимуму возможность пропустить диагноз какого-либо другого патологического состояния из описанных ниже). Пример первого подхода включает акцентуацию только на затруднениях дыхания и перманентные рентгенологические признаки инфильтратов.

Ряд патологических состояний может проявляться респираторной дисфункцией в первые 24 часа после рождения. Однако следует помнить, что у новорожденного с любым из этих состояний также может быть и ВП как сопутствующее заболевание. К таким патологическим состояниям относятся следующие:

- альвеолярно-капиллярная дисплазия;
- аритмии, блокады сердца;
- асфиксия;
- аномалии развития бронхов;
- ларингомаляция, трахеобронхомалия;
- атрезия хоан;
- хилоторакс;
- диафрагмальная грыжа;
- внутричерепное кровоизлияние;
- менингит;
- нейромышечные расстройства;
- гипоплазия легких;
- паралич диафрагмального нерва;
- спинальная травма;
- врожденные пороки сердца;
- гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток;
- врожденный дефицит протеина В сурфактанта;
- атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ;
- врожденные нарушения обмена веществ и др.

Рентгенография легких является «золотым стандартом» диагностики неонатальной пневмонии. Чрезвычайно важна правильная укладка пациента: хорошо центрированная рентгенограмма грудной клетки во фронтальной (передне-задней) проекции. Другие проекции также могут быть необходимы для уточнения анатомических взаимоотношений рентгенологических находок и уровней жидкости и воздуха.

Практика демонстрирует, что рентгенологическое исследование легких новорожденного пациента нередко носит urgentный характер и врач-неонатолог, врач – анестезиолог-реаниматолог детский должен сам уметь оценивать его результат. При этом необходимо помнить ряд важных моментов. Любое рентгенографическое изображение отражает ситуацию только на тот момент, когда проводилось исследование. Поскольку неонатальные заболевания легких, включая пневмонию, являются динамичными, первоначально наводящие на размышления изображения могут потребовать повторной оценки на основе последующего клинического течения заболевания и результатов повторных рентгенологических исследований.

При рассмотрении рентгенограммы органов грудной клетки пациента с подозрением на пневмонию обратите особое внимание на следующие структуры:

- реберно-диафрагмальные углы;
- межплевральные пространства и поверхности плевры;
- края диафрагмы;
- силуэт сердца и тимуса;
- легочная сосудистая сеть;
- воздушные бронхограммы, перекрывающие тень сердца;
- расширение границ легких (количество межреберных промежутков);
- равномерность аэрации легочной ткани.

Диффузные относительно однородные инфильтраты, напоминающие картину «матового стекла» респираторного дистресс-синдрома, позволяют предположить гематогенный процесс, хотя нельзя исключить аспирацию инфицированной жидкости с последующим гематогенным обсеменением.

Пятнистые неравномерные тени, закрывающие нормальные границы, указывают на аспирацию в дородовом или интранатальном периоде, особенно если такие тени расположены далеко от главных бронхов. Неравномерная тень, более выраженная в нижней доле с правой стороны, соответствует послеродовой аспирации.

Генерализованная эмфизема с очаговыми инфильтратами предполагает частичную обструкцию дыхательных путей частицами мекония или воспалительными массами. При оценке эмфиземы необходимо также учитывать вклад положительного давления в дыхательных путях от проводимой респираторной поддержки СДППД или ИВЛ.

Пневматоцеле (особенно с границами раздела воздух/жидкость) и выраженное скопление жидкости в плевральной полости также подтверждают наличие инфекционных процессов.

Одиночные или множественные выраженные воздушные бронхограммы, расположенные в двух или более генерациях за пределами главных бронхов, отражают плотную легочную паренхиму (возможно, инфильтрат), подчеркивая заполненные воздухом проводящие дыхательные пути.

Боковые или косые проекции могут помочь лучше определить структуры, местоположение и значение которых неясны.

Ультразвуковое исследование

Ультрасонография (УЗИ) может быть полезна при определенных обстоятельствах. Она особенно ценна для выявления наличия и локализации жидкости в плевральном и перикардальном пространствах. Однако наличие воздуха в легких ограничивает возможности использования УЗИ.

Идентификация возбудителя

Результаты этих исследований могут быть использованы для принятия терапевтических решений, а также для прогностических целей и инфекционного контроля.

Традиционный бактериологический культуральный метод используется наиболее широко. Аэробной обработки достаточно для выделения большинства патогенов, ответственных за инфекционно-воспалительный процесс. Хотя неприятный запах амниотической жидкости при хориоамнионите у матери часто обусловлен

анаэробами, эти микроорганизмы редко являются его причиной. Культура грибов, вирусов, *U. urealyticum*, *U. parvum* и других небактериальных организмов часто требует другой микробиологической обработки, но такое исследование не является рутинным и может быть оправдано в спорных клинических ситуациях.

В отделениях интенсивной терапии и реанимации для детей и взрослых иногда используют инвазивные методы культивирования микрофлоры из нижних дыхательных путей, такие как слепой бронхоальвеолярный лаваж или бронхоскопия с забором проб защищенной кистью. Однако из-за технических проблем и повышенного риска, связанного с выполнением этих методов у новорожденных, инвазивный отбор проб из дыхательных путей не считается диагностическим подходом первой линии в отделении интенсивной терапии новорожденных. Клинико-лабораторная оценка аспирированных образцов мокроты из трахеи интубированного новорожденного пациента может быть полезной для диагностики неонатальной пневмонии и выбора эмпирической схемы лечения антибиотиками [1]. В типичных обстоятельствах коммисалам дыхательных путей требуется до 8 часов, чтобы мигрировать по трахее. По крайней мере, одно давнее исследование продемонстрировало, что посев эндотрахеальных аспиратов, полученных в течение 8 часов после рождения, очень хорошо коррелирует с результатами посева крови и, вероятно, отражает аспирированную инфицированную жидкость [18]. Чем дольше была установлена эндотрахеальная трубка (ЭТТ), тем выше была вероятность того, что выделенные микроорганизмы представляют собой колонизирующие организмы, а не инвазивные патогены. Повышенное выделение гнойной мокроты является важным диагностическим критерием и частым признаком неонатальной пневмонии. Посевы мокроты из трахеи редко дают один микроорганизм, что указывает на то, что секреты трахеи обычно содержат множество колонизирующих видов в дополнение к любым патогенам, которые могут там присутствовать.

При наличии выпота в плевральной полости целесообразно провести пункцию и микробиологическое исследование полученного содержимого. В случае ограниченного объема выпота или наличия карманов хорошим подспорьем при выполнении пункции служит УЗИ легких.

Ряд факторов может препятствовать выращиванию вероятного патогена, включая следующие:

- предварительное лечение антибиотиками, которые ограничивают рост *in vitro*, но не *in vivo*;
- загрязнители, которые вызывают чрезмерный рост патогена;
- наличие патогенов, которые не реплицируются в доступных в настоящее время культуральных системах;
- наличие воспалительного, но неинфекционного процесса, например аспирации мекония.

Методы, которые могут помочь преодолеть некоторые из этих ограничений, включают обнаружение антигенов, зонды нуклеиновых кислот, анализы на основе полимеразных цепных реакций (ПЦР) или серологические тесты. Новые поколения технологий, не основанных на культуре, продолжают развиваться и могут стать более точными и широко доступными в будущем.

Окраска трахеальной мокроты по Граму, показывающая лейкоцитарный инфильтрат и преобладание одного бактериального морфотипа (например,

грамположительные кокки парами и цепочками для гемолитического стрептококка группы В), предполагает пневмонию, вызванную доминирующим микробом, что может указывать на необходимость начала лечения. Кроме того, серийное окрашивание по Граму аспирированной мокроты во время лечения можно использовать для отслеживания разрешения заболевания или персистенции одного потенциально устойчивого к лекарственному средству микроорганизма.

Маркеры воспаления

Использование маркеров воспаления для подтверждения диагноза подозреваемой инфекции, включая пневмонию, остается спорным [19]. Наиболее широко для этой цели использовались различные индексы, полученные на основе дифференциального анализа числа лейкоцитов, хотя неинфекционных причин таких аномальных результатов много. Было опубликовано множество сообщений о младенцах с доказанной инфекцией, у которых исходно показатели нейтрофилов находились в пределах референсных значений.

Количественные измерения С-реактивного белка (C-reactive protein, CRP), прокальцитонина (ПКТ), цитокинов (например, интерлейкина-6), белков-ингибиторов интер-альфа [20] и набора реагентов острой фазы рекламируются как более специфичные, но ограничены субоптимальной положительной прогностической ценностью. От заражения до появления аномальных показателей этих маркеров проходит некоторое время. Часто необходимы серийные измерения, они имеют высокую прогностическую ценность отрицательного результата. Эти тесты могут быть полезны для оценки разрешения воспалительного процесса, включая инфекцию, но они недостаточно точны для установления диагноза без дополнительной подтверждающей информации. Решения о проведении противомикробной терапии не должны основываться только на маркерах воспаления [19].

В другом исследовании D. Bozka с коллегами констатируют высокую диагностическую ценность прокальцитонина при неонатальных пневмониях [21]. Их результаты продемонстрировали уровень ПКТ 7,56 нг/мл (1,86–15,53 нг/мл) против 0,79 нг/мл (0,18–2,30 нг/мл) у здоровых младенцев.

Фракция незрелых тромбоцитов – новый гематологический параметр, который используется для сбора клинической информации о прогнозе тромбоцитопении, а также для измерения уровня активности воспалительной реакции [22, 23]. Исследования с участием взрослых пациентов в критическом состоянии выявили, что показатель фракции незрелых тромбоцитов можно использовать для диагностики сепсиса, и он даже может представлять собой более точный биомаркер воспаления по сравнению с CRP и ПКТ [24–26]. Он может играть важную раннюю прогностическую роль в диагностике врожденной пневмонии [27–33]. Ilkay Er и коллеги оценили прогностическую ценность фракции незрелых тромбоцитов у поздних недоношенных новорожденных, у которых была диагностирована ВП. Исследователи сравнили группу новорожденных с ВП (респираторный дистресс инфекционной этиологии) с группой детей с преходящим тахипноэ новорожденных (ТТН, неинфекционный респираторный дистресс). Забор крови для анализа проводился через 12–24 часа после рождения, а также в период 48–72 часа после рождения. У пациентов, вошедших в исследование, отсутствовала тромбоцитопения с уровнем менее 150 000/мкл. В группе детей с ВП были достоверно более высокие значения фракции незрелых

тромбоцитов. Исследователи пришли к выводу о том, что значения фракции незрелых тромбоцитов $\geq 2,9$ в первые 24 часа после рождения могут указывать на пневмонию (2,9%, оценивается как отношение незрелых тромбоцитов к общей популяции тромбоцитов и выражается в процентах) [27, 28]. В этом же исследовании Ilkay Er и коллеги оценили динамику уровня ПКТ у поздних недоношенных детей. В первые сутки различия при ТТН и ВП отсутствовали, но через 48–72 часа после рождения в случае врожденной пневмонии уровень ПКТ увеличивался в два раза и более, тогда как при ТТН резко снижался.

Вообще тромбоциты достаточно быстро реагируют на различные проблемы, происходящие в организме. Индексы тромбоцитов (количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, тромбокрит и упомянутая выше фракция незрелых тромбоцитов) могут быть полезными прогностическими параметрами у новорожденных, поскольку тромбоциты являются реагентами острой фазы и их параметры могут отражать активность воспаления. S. Mishra с коллегами продемонстрировали, что инфекционно-воспалительный процесс у новорожденных сопровождается увеличением среднего объема тромбоцитов (MPV) по сравнению с контрольной группой ($10,47 \pm 1,92$ фл против $8,84 \pm 1,30$ фл) и тромбокрита ($0,22 \pm 0,10\%$ против $0,18 \pm 0,05\%$) [34].

В настоящее время активно проводятся исследования диагностической ценности N-концевого натрийуретического пептида промозга (N-terminal probrain natriuretic peptide, NT-proBNP) для дифференциальной диагностики ВП и ТТН. Работа Z. Arslan и коллег установила, что в случае ВП уровень NT-proBNP значительно выше такового при ТТН и составляет $7263,5$ пг/мл ($1643\text{--}35\ 000$) против 3308 пг/мл ($69\text{--}19\ 746$) соответственно. В качестве порогового значения для диагностики ВП авторы этого исследования определили уровень NT-proBNP в $5515,5$ пг/мл с 75%-ной чувствительностью и 74%-ной специфичностью [35]. Насколько это станет применимым в практической неонатологии – покажет время.

Еще одним не сложным и перспективным маркером воспаления при диагностике врожденной пневмонии и оценке риска генерализации септического процесса является соотношение уровней С-реактивного белка и альбумина (CRP/Alb) [36]. Соотношение рассчитывается в CRP нг/мл к Alb мг/мл или, как нам привычнее и что не меняет результат, CRP мг/л к Alb г/л. Ранее такие исследования были проведены у взрослых пациентов и показали, что сепсис может вызывать одновременно повышение уровня CRP и снижение уровня Alb. При этом соотношение CRP/Alb в последнее время считается более полезным индикатором сепсиса, чем просто уровни CRP или Alb у взрослых пациентов. У новорожденных детей такие работы еще только начаты, но их результаты уже демонстрируют свою перспективность. P. Kang с коллегами установили, что соотношение $\text{CRP/Alb} > 0,024 \times 10^{-3}$ с 80%-ной вероятностью указывает на развитие сепсиса у новорожденных с ВП [36]. ROC-анализ выявил более высокую диагностическую ценность соотношения CRP/Alb при сепсисе на фоне ВП по сравнению с отдельно оцениваемыми уровнями CRP и ПКТ.

Лечение

Терапия новорожденных с пневмонией многовекторна и многогранна. Целью терапии является как элиминация инфекции, так и обеспечение адекватной поддержки газообмена, гемодинамики, метаболизма для обеспечения выживания и в конечном итоге благополучия ребенка.

Независимо от времени начала заболевания лечение при подозрении на бактериальную пневмонию должно начинаться немедленно с эмпирической схемы применения антибиотиков, достаточно широкой, чтобы охватить по возможности больший спектр микроорганизмов, включая те, которые могут быть устойчивы к лекарственным средствам. Последнее особенно актуально при неблагоприятном гестационном анамнезе с точки зрения инфекций и антибактериальной терапии во время беременности.

Действующий клинический протокол «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18 апреля 2022 г. № 34, в качестве стартовой антибактериальной терапии ВП предусматривает назначение полусинтетического пенициллина с ингибитором бета-лактамаз или цефалоспорина, в комбинации с аминогликозидом. При отягощенном инфекционном анамнезе возникает соблазн начать сразу с чего-то более современного. Здесь важно знать о следующем факте. Подтвержденные фактическими данными варианты таргетного лечения воспаления независимо от антимикробной терапии сильно ограничены [37]. Существует немало предположений о том, что современные противомикробные агенты бактерицидного действия, направленные на уничтожение инвазивных организмов, могут драматически ухудшать воспалительные каскады и связанное с ними повреждение организма-хозяина, поскольку умирающие микроорганизмы выделяют провоспалительные структурные и метаболические компоненты. Это продукты распада микроорганизмов, способные вызвать инфекционно-токсический шок вскоре после начала антибактериальной терапии, и наш личный опыт работы неоднократно это демонстрировал.

При наличии оснований опасаться инфицирования вирусом простого герпеса следует немедленно назначить лечение ацикловиром, не дожидаясь результатов вирусологического обследования. Инфицирование вирусом простого герпеса с поражением центральной нервной системы может потребовать 21 или более дней противовирусного лечения. Недавние рекомендации по лечению детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией предписывают лечение валганцикловиром в течение как минимум шести месяцев. Это ограничивает тяжесть неврологических последствий у детей с симптоматической ЦМВ-инфекцией [38, 39].

Оптимальная продолжительность антимикробной терапии неонатальной пневмонии не была тщательно оценена в сравнительных исследованиях. Большинство клиницистов лечат младенцев в течение 7–10 дней, если клинические признаки ВП быстро исчезают. Если положительные результаты посева были обнаружены в обычно стерильном локусе (кровь, ликвор), разумно продолжить лечение в течение 7–10 дней после санации этого локуса. Более длительные периоды терапии могут быть оправданы, если наблюдается секвестрированный очаг, такой как эмпиема или абсцесс, или если развивается метастатическая инфекция.

Неотъемлемыми компонентами комплексного лечения ВП являются адекватная респираторная поддержка, варьирующая от кислородотерапии до СДППД и ИВЛ [40–42], обеспечение поддержания гомеостатических констант, начиная с терморегуляции и включая нутритивный, метаболический статус, кислородотранспортную функцию крови. Каждый из этих компонентов терапии является предметом отдельного обзора и в настоящей статье не рассматривается. Считаем необходимым лишь обратить внимание на исследование G. Taïorazova и коллег, установивших

выраженный дефицит витамина D у недоношенных новорожденных с ВП [43], что необходимо учитывать при лечении таких детей. При обследовании этих пациентов у них также было выявлено снижение уровня железа, кальция, марганца, натрия, стронция и повышение уровня магния, меди, цинка, алюминия и мышьяка. Только калий, хром и свинец оказались в пределах нормы. По имеющимся данным, в отличие от большинства микроэлементов в условиях воспалительной реакции отмечается повышение концентрации в плазме меди и цинка, в отличие от железа, концентрация которого снижается.

Уход за пациентом на ИВЛ

У интубированных младенцев ЭТТ сама по себе представляет собой важный резервуар для развития микроорганизмов. Несколько исследований продемонстрировали ранний и прогрессивный рост бактериальных биопленок на внешней и внутренней поверхностях неонатальных ЭТТ [44]. Особую озабоченность вызывают достоверные данные о том, что биопленки ЭТТ имеют тенденцию обогащаться потенциально патогенными видами, такими как *Staphylococcus aureus*, и различными грамотрицательными бактериями. У пациентов на ИВЛ наблюдается высокая корреляция между микроорганизмами, колонизирующими ЭТТ, и культивируемыми секретами трахеи, что позволяет предположить, что биопленки ЭТТ являются вероятным источником инфекции [45]. Кроме того, искусственная поверхность ЭТТ и сложная трехмерная биопленка, в которой существуют колонизаторы ЭТТ, повышают устойчивость бактерий к терапии антибиотиками [45]. Наконец, ЭТТ служит инородным телом, которое нарушает мукоцилиарный транспорт и предотвращает эффективный кашель, еще больше ограничивая выведение мокроты и микроорганизмов из нижних дыхательных путей.

Реабилитация пациентов с ВП

При рождении в срок у новорожденного имеется порядка 50 миллионов альвеол. После рождения легкие продолжают расти и формироваться на протяжении десятилетия, в итоге количество альвеол достигает 300 миллионов, как у взрослых. Наиболее интенсивно альвеолы формируются в период с 36 недель гестации до 18 месяцев постнатального возраста. При этом пик формирования альвеол приходится на 5–6-й месяцы постнатального возраста, считая от срочных родов. Безусловно, повторные респираторные инфекции в этот период увеличивают риск развития негативных отдаленных последствий. Важнейшая роль в их профилактике принадлежит родителям ребенка.

Обучение родителей, чей ребенок перенес врожденную пневмонию, в основном направлено на последующий уход. Задача неонатолога и педиатра – консультировать родителей по вопросам ухода, информировать о необходимости предотвращения воздействия вирусных и микробных агентов на детей в период сезонного эпидемиологического неблагополучия со стороны других родственников, не принимающих участия непосредственно в уходе за ребенком (ограничение контактов). Важно просвещать родителей о пользе, которую младенцы могут получить от пневмококковой иммунизации и ежегодной иммунизации против вируса гриппа. Обсудите потенциальные выгоды и затраты на иммуноглобулин для пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса.

В рамках профилактической первичной помощи информируйте родителей о возможном последующем контакте с инфекцией в детских садах, школах и аналогичных учреждениях, а также о важности мытья рук. Подчеркните необходимость тщательного наблюдения за долгосрочными проблемами роста и развития, отитами, реактивными заболеваниями дыхательных путей и другими возможными осложнениями [46].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неонатальные пневмонии занимают значимое место в структуре заболеваемости новорожденных пациентов, нередко протекают тяжело, требуют комплексного лечения, сопровождаются высоким риском летальности и развития стойких негативных отдаленных последствий.

Возраст первичной манифестации и сопутствующие обстоятельства, включая анамнез матери, особенности течения родов, могут дать важную информацию об этиологии, помочь принять решение о необходимости дополнительного обследования и начале лечения. Неонатальная пневмония диагностируется на основании совокупности клинических, рентгенологических и лабораторных данных. Необходимы дальнейшие исследования с целью установления наиболее информативных и при этом доступных в рутинной практике биомаркеров неонатальной пневмонии, позволяющих в короткие сроки верифицировать диагноз и обоснованно начать лечение.

Раннее вмешательство с применением антибиотиков широкого спектра действия имеет решающее значение для предотвращения генерализации инфекции и развития опасных осложнений пневмонии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hooven T.A., Polin R.A. Pneumonia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22:206–13.
- World Health Organization, Pneumonia fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en> (accessed 21 December 2023).
- Syeda A., Lohith R., Sowmya K., Manta S., Ahmed N. A study of risk factors and clinical characteristics of neonatal pneumonia in a tertiary care centre. *Int J Contemp Pediatr.* 2023;10:227–33.
- Barnett E.D., Klein J.O. Bacterial infections of the respiratory tract. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders Co. 2006:297–317.
- Saini Y., Wilkinson K.J., Terrell K.A., Burns K.A., Livraghi-Butrico A., Doerschuk C.M. Neonatal pulmonary macrophage depletion coupled to defective mucus clearance increases susceptibility to pneumonia and alters pulmonary immune responses. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;54:210–21.
- Dowling D.J., Levy O. Ontogeny of early life immunity. *Trends Immunol.* 2014;35:299–310.
- Britt R.D., Faksh A., Vogel E., Martin R.J., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal factors in neonatal and pediatric lung diseases. *Expert Rev Respir Med.* 2013;7:515–31.
- Bissinger R., Carlson C., Hulsey T., Eicher D. Secondary surfactant deficiency in neonates. *J Perinatol.* 2004;24:663–6.
- Schmutz N., Henry E., Jopling J., Christensen R.D. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol.* 2008;28:275–81.
- Christensen R.D., Rothstein G. Exhaustion of mature marrow neutrophils in neonates with sepsis. *J Pediatr.* 1980;96:316–8.
- Birle A., Nebe C.T., Hill S., Hartmann K., Poeschl J., Koch L. Neutrophil chemotaxis in cord blood of term and preterm neonates is reduced in preterm neonates and influenced by the mode of delivery and anaesthesia. *PLoS One.* 2015;10:e0120341.
- Bajic G., Degn S.E., Thiel S., Andersen G.R. Complement activation, regulation, and molecular basis for complement-related diseases. *EMBO J.* 2015;34:2735–57.
- Drossou V., Kanakoudi F., Diamanti E., Tzimouli V., Konstantinidis T., Germanis A. Concentrations of main serum opsonins in early infancy. *Archs Dis Childh Fetal Neonatal Ed.* 1995;72:F172–F175.
- Wynn J.L., Wong H.R. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol.* 2010;37:439–79.
- Köhl J. Anaphylatoxins and infectious and non-infectious inflammatory diseases. *Mol Immunol.* 2001;38:175–87.
- Chen C.H., Wen H.J., Chen P.C. Prenatal and postnatal risk factors for infantile pneumonia in a representative birth cohort. *Epidemiol Infect.* 2012;140:1277–85.
- Nissen M.D. Congenital and neonatal pneumonia. *Pediatr Respir Rev.* 2007;8:195–203.

18. Sherman M.P., Goetzman B.W., Ahlfors C.E., Wennberg R.P. Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia. *Pediatrics*. 1980;65:258–63.
19. *Neonatal pneumonia*. Last revised by Alexandru Calciu on 1 Jun 2023. Available at: <https://radiopaedia.org/articles/neonatal-pneumonia> (accessed 17 December 2023).
20. Chaaban H., Singh K., Huang J., Siryaporn E., Lim Y.P., Padbury J.F. The role of inter-alpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatr*. 2009;154:620–2.
21. Bozkaya D., Yiğit S., Yurdakök M. Is serum procalcitonin level a reliable indicator in early diagnosis of congenital pneumonia? *Turk J Pediatr*. 2019;61:34–9.
22. Gonçalo A.P., Barbosa I.L., Campilho F., Campos A., Mendes C. Predictive value of immature reticulocyte and platelet fractions in hematopoietic recovery of allograft patients. *Transplant Proc*. 2011;43:241–3.
23. Hennel E., Kentouche K., Beck J., Kiehntopt M., Boeer K. Immature platelet fraction as marker for platelet recovery after stem cell transplantation in children. *Clin Biochem*. 2012;45:749–52.
24. De Blasi R.A., Cardelli P., Costante A., Sandri M., Mercieri M., Arcioni R. Immature platelet fraction in predicting sepsis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2013;39:636–43.
25. Enz Hubert R.M., Rodrigues M.V., Andregetto B.D. Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity. *Sci Rep*. 2015;5:8019.
26. Liu Q.H., Song M.Y., Yang B.X., Xia R.X. Clinical significance of measuring reticulated platelets in infectious diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e9424.
27. Er I., Cetin C., Baydemir C., Gunlemes A. Can immature platelet fraction be an early predictor for congenital pneumonia? *Turk Pediatr Ars*. 2020;55:409–41.
28. Briggs C., Kunka S., Hart D., Oguni S., Machin S.J. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Hematol*. 2004;126:93–9.
29. Franciuc I., Matei E., Aschie M. Changes in platelet function in preterm newborns with prematurity related morbidities. *Children (Basel)*. 2022;9:791.
30. Bhat Y.R. Platelet indices in neonatal sepsis: A review. *World J Clin Infect Dis*. 2017;7:6–10.
31. Madani S.H., Amiri S., Khazaei S. Platelet indices as useful indicators of neonatal sepsis. *J Evolution Med Dent Sci*. 2019;8:1612–7.
32. Cremer M., Weimann A., Schmalisch G., Hammer H., Bühner C., Dame C. Immature platelet values indicate impaired megakaryopoietic activity in neonatal early-onset thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2010;103:1016–21.
33. Brown R.E., Rimsza L.M., Pastos K. Effects of sepsis on neonatal thrombopoiesis. *Pediatr Res*. 2008;64:399–404.
34. Mishra S., Jaiswar S., Saad S. Platelet indices as a predictive marker in neonatal sepsis and respiratory distress in preterm prelabor rupture of membranes. *Int J Hematol*. 2021;113:199–206.
35. Arslan Z., Alan S., Aliefendioğlu D. The diagnostic value of n-terminal probrain natriuretic peptides to differentiate neonatal pneumoniae and transient tachypnea of the newborn. *Turk J Med Sci*. 2023;53:486–94.
36. Kang P., Kang W., Li Y., Li T. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio as an Early Biomarker to Identify Sepsis in Neonates with Pneumonia. *Mediators Inflamm*. Published online 2022 Jul 14. doi: 10.1155/2022/4711018
37. Wynn J.L., Neu J., Moldawer L.L., Levy O. Potential of immunomodulatory agents for prevention and treatment of neonatal sepsis. *J Perinatol*. 2009;29:79–88.
38. Kimberlin D.W., Jester P.M., Sánchez P.J., Ahmed A., Arav-Boger R., Michaels M.G. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372:933–43.
39. Muller W.J. Treatment of perinatal viral infections to improve neurologic outcomes. *Pediatr Res*. 2016;81:162–9.
40. Sancovec D.N. Respiratory support: How not to Harm Hemodynamics? *Reproductive health. Eastern Europe*. 2023;15(5):496–504. (in Russian)
41. Belkin A., Ustinovich Yu., Boidak M., Naumov V., Rudkova N. Peculiarities of Hemodynamic Status Assessment in Premature Infants. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2023;15(2):190–202. (in Russian)
42. van Kaam A.H.L.C.; Donn S.M., Mammel M.C. (eds.). *Manual of neonatal respiratory care*. 5th ed. Cham: Springer. 2022; 936 p.
43. Taiozova G., Alimbaeva A., Tanatarov S. The role of vitamin D and trace elements in premature newborns with congenital pneumonia. *Bratislava Medical Journal*. 2023;124:572–7.
44. Zur K.B., Mandell D.L., Gordon R.E., Holzman I., Rothschild M.A. Electron microscopic analysis of biofilm on endotracheal tubes removed from intubated neonates. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:407–14.
45. Adair C.G., Gorman S.P., Feron B.M., Byers L.M., Jones D.S., Goldsmith C.E. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 1999;25:1072–6.
46. Aslam M., chief editor: Zanelli S. *Congenital Pneumonia*. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/978865-overview?form=fpf#a2> (accessed 17 December 2023).