

# Гематологические показатели интоксикации и функциональная активность нейтрофилов периферической крови у детей с острой пневмонией

Малолетникова И.М.

Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь

Maloletnikova I.M.

Gomel State Medical University, Belarus

## Hematological indicators of intoxication and functional activity of peripheral blood neutrophils in children with acute pneumonia

**Резюме.** Обследовано 90 пациентов с острой пневмонией, из них 1-я группа (n=60) – дети со среднетяжелым течением, 2-я (n=30) – с тяжелым. В зависимости от инфекционного индекса (ИИ) была проведена стратификация пациентов с пневмонией на две группы (а и б): группы 1а (n=15) и 2а (n=20) – дети относились в группу часто болеющих (ЧБД), группы 1б (n=45) и 2б (n=10) – не относились в группу ЧБД. Выявлено, что в группе ЧБД отсутствует четкая связь между степенью тяжести пневмонии и воспалительным ответом со стороны общего анализа крови. Был проведен корреляционный анализ между показателями функциональной активности нейтрофилов и гематологическими лейкоцитарными индексами. Выявлены корреляционные связи в группе ЧБД между показателями фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, нейтрофильными внеклеточными ловушками (NETсп, NETст) и гематологическими лейкоцитарными индексами. Данные ассоциации можно рассматривать как маркеры эффективности терапии и прогнозирования течения заболевания. **Ключевые слова:** пневмония, нетоз, фагоцитоз, продукция активных форм кислорода, гематологические лейкоцитарные индексы, часто болеющие дети.

Медицинские новости. – 2020. – №9. – С. 74–76.

**Summary.** 90 patients with acute pneumonia were examined, including group 1 (n=60) – children with moderate pneumonia, and group 2 (n=30) – children with severe pneumonia. Depending on the infectious index, patients with pneumonia were stratified into two groups (a and b): group 1a (n=15) and 2a (n=20) – children were assigned to the group of frequently ill children, group 1b (n=45) and 2b (n=10) – children were not included in the group of frequently ill children. It was found that in the group of frequently ill children, there is no clear relationship between the severity of pneumonia and the inflammatory response from the general blood test. A correlation analysis was performed between the indicators of functional activity of neutrophils and hematological leukocyte indices. Correlations between phagocytic index, phagocytic number, Neutrophil Extracellular Traps (NET spontaneous, NET stimulated) and hematological leukocyte indices were found in a group of frequently ill children. These associations can be considered as markers of the effectiveness of therapy and prognosis of the course of the disease.

**Keywords:** pneumonia, netosis, phagocytosis, production of reactive oxygen species, hematological leukocyte indices, frequently ill children.

Meditsinskie novosti. – 2020. – №9. – P. 74–76.

Достаточно часто при острой пневмонии у детей общий анализ крови не является информативным в отношении таких показателей, как лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ, при этом клинически мы наблюдаем выраженные интоксикационный и респираторный синдромы. Гематологические лейкоцитарные индексы как интегральные показатели, рассчитываемые на основании данных общего анализа крови, дают возможность оценивать реактивность при различных патологических состояниях, а также могут использоваться как критерий оценки тяжести эндогенной интоксикации и эффективности проводимого лечения [5].

**Цель исследования** – оценить гематологические показатели интоксикации и функциональной активности нейтрофилов периферической крови у детей с острой пневмонией.

### Материалы и методы

Было обследовано 140 пациентов. Основная группа состояла из 90 детей (51 девочка и 39 мальчиков) в возрасте 10,4 (7,1; 13,0) года, поступивших на стационарное лечение с диагнозом

«Острая пневмония» в инфекционное отделение Гомельской областной детской клинической больницы. Группа сравнения включала 50 человек, сопоставимых по полу и возрасту и не имеющих изменений в общем анализе крови и мочи.

Обследование пациентов проведено согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь №1536 от 27.12.2012. Дополнительно оценивали функциональный статус нейтрофилов, который включал показатели фагоцитоза, продукцию активных форм кислорода (АФК), а также показатели нетоза [2, 3]. С учетом тяжести течения пневмонии все пациенты основной группы были разделены на две группы: 1-я (n=60) – дети со среднетяжелым течением, 2-я (n=30) – с тяжелым. Для диагностики тяжести течения пневмонии использовали основные клинико-лабораторные и инструментальные критерии ВОЗ. Из клинико-лабораторных критериев учитывали такие, как температура, кашель, степень дыхательной недостаточности, данные перкуссии и аускультации, показатели общего и биохимического

анализа крови. К инструментальным признакам относилась рентгенография органов грудной клетки, оценивали размер инфильтрации легких и ее распространенность, наличие или отсутствие плеврального выпота, наличие или отсутствие деструкции легочной паренхимы [1]. При анализе анамнестических данных детей основной группы было установлено, что часть пациентов относилась в группу часто болеющих детей (ЧБД). В качестве критерия включения в группу ЧБД рассматривали инфекционный индекс (ИИ) по формуле: ИИ = число случаев ОРИ за год (n)/возраст ребенка (лет), а также учитывали в течение года характеристики эпизодов ОРИ. ИИ у редко болеющих детей составляет 0,2–0,3, а в группе ЧБД – 1,1–3,5 [4, 10]. В зависимости от ИИ была проведена стратификация пациентов с пневмонией на две группы (а и б): группы 1а (n=15) и 2а (n=20) – дети относились в группу ЧБД, группы 1б (n=45) и 2б (n=10) – не относились. Дополнительную информацию о «скрытой» эндогенной интоксикации при острой пневмонии и состоянии иммунного ответа пациентов

могут дать гематологические лейкоцитарные индексы (ГЛИ), следовательно, всем пациентам выполняли расчет ГЛИ в зависимости от принадлежности к группе по следующим формулам [5–10].

1. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ, Островский В.К., 1983) по формуле:  $ЛИИ = (Пл + Ми + Ю + П + С) / (Лф + Мо + Э + Б)$ , где Пл – плазматические клетки, Ми – миелоциты, Ю – юные, П – палочкоядерные, С – сегментоядерные, Лф – лимфоциты, Мо – моноциты, Э – эозинофилы, Б – базофилы. Определены пороговые значения ЛИИ в группе сравнения у 50 детей, коридор значений составил от 1,0 до 1,5 усл. ед.

2. Гематологический показатель интоксикации (ГПИ, Васильев В.С., 1984) дополнительно учитывает данные о скорости оседания эритроцитов и общем лейкоцитозе:  $ГПИ = ЛИИ \times K_{лейк} \times K_{СОЭ}$ , где  $K_{лейк}$  и  $K_{СОЭ}$  – поправочные коэффициенты. Определены пороговые значения ГПИ в группе сравнения у 50 детей, коридор значений составил от 0,5 до 2,0 усл. ед.

3. Показатель тяжести интоксикации (ПТИ):  $ПТИ = \text{нейтрофилы} / \text{лимфоциты}$ . Определены пороговые значения ПТИ в группе сравнения у 50 детей, коридор значений составил от 1,5 до 2,5 усл. ед.

Показатель	Группа 1а, 2а (n=35)	Группа 1б, 2б (n=55)	p
Инфекционный индекс	1,5 (0,9; 1,8)	0,4 (0,2; 0,5)	0,0051
Необходимость применения антибактериальной терапии (количество курсов за год)	6,0 (5,0; 9,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,0003
Кратность острых респираторных заболеваний в течение года	8,0 (7,0; 11,0)	4,0 (2,0; 5,0)	0,0002
Наличие осложнений (сколько раз при эпизодах ОРВИ)	5,0 (4,0; 7,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,0012

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA) и MedCalc 10.2.0.0 (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным и менее 0,05.

**Результаты и обсуждение**

При анализе полученных результатов установлено, что общее количество ЧБД в 2 группах составило 38,8% (35/90) пациентов, при среднетяжелом течении пневмонии часто болеющим ребенком был каждый четвертый – 25,0% (15/60), при тяжелом – ЧБД в анамнезе выявлено у 66,7% (20/30), что в 1,6 раза чаще (OR=0,16; 95% CI 0,06–0,43; p=0,0002). Большая часть пациентов из группы ЧБД принадле-

жали к соматическому типу «истинно» часто болеющих детей – 71,4% (25/35), а 28,6% (10/35) – к оториноларингологическому, то есть у детей с пневмонией соматический тип встречается чаще в 6,2 раза, чем оториноларингологический (OR=6,25; 95% CI 2,2–17,6; p=0,0005). С учетом полученных данных мы проанализировали показатели ИИ, а также эпизоды ОРВИ в течение года у пациентов из группы ЧБД и редко болеющих детей (табл. 1).

Из представленных данных видно, что у детей из группы ЧБД ИИ при пневмонии был повышен в 3,75 раза. Отмечалась большая частота острых респираторных заболеваний в течение года и наличие осложнений при ОРВИ. Вероятно, с этим связано частое использование антибактериальных препаратов в течение года (в 2,0 раза чаще),

Таблица 2 Показатели крови и ГЛИ у пациентов с острой пневмонией в зависимости от тяжести заболевания и принадлежности к группе ЧБД, Ме (LQ; UQ)

Группа / Показатель	Сравнения (n=50) 1	Среднетяжелая пневмония (n=60)		Тяжелая пневмония (n=30)		p
		ЧБД (n=15) 2	не ЧБД (n=45) 3	ЧБД (n=20) 4	не ЧБД (n=10) 5	
ЛИИ, усл. ед.	1,2 (1,0; 1,5)	4,1 (3,5; 6,9)	3,2 (2,6; 3,8)	5,2 (4,1; 7,3)	4,3 (2,9; 5,0)	$p_{1-2,4} = 0,001$ $p_{1-3,5} = 0,0005$ $p_{2,4-3,5} = 0,02$
ГПИ, усл. ед.	0,8 (0,5; 2,0)	4,9 (3,7; 6,0)	2,6 (1,5; 3,2)	5,8 (4,5; 7,7)	3,7 (2,6; 4,2)	$p_{1-2,4} = 0,0012$ $p_{1-3,5} = 0,0032$ $p_{2,4-3,5} = 0,0003$
ПТИ, усл. ед.	1,9 (1,5; 2,5)	4,1 (3,9; 6,5)	3,5 (2,8; 4,5)	5,3 (4,2; 7,5)	3,9 (2,1; 4,7)	$p_{1-2,4} = 0,0005$ $p_{1-3,5} = 0,0023$ $p_{2,4-3,5} = 0,001$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,0 (5,0; 8,0)	10,0 (7,0; 20,0)	15,0 (6,0; 19,0)	9,0 (5,0; 18,0)	17,0 (8,0; 20,0)	$p_{1-2,4} = 0,01$ $p_{1-3,5} = 0,006$ $p_{2,4-3,5} = 0,07$
Нейтрофилы палочко-ядерные, $\times 10^9/л$	0,20 (0,05; 0,28)	0,09 (0,07; 0,1)	0,30 (0,1; 0,37)	0,1 (0,06; 0,13)	0,38 (0,08; 0,40)	$p_{1-2,4} = 0,08$ $p_{1-3,5} = 0,003$ $p_{2,4-3,5} = 0,02$
Нейтрофилы сегменто-ядерные, $\times 10^9/л$	3,0 (2,1; 4,0)	6,0 (5,0; 12,0)	4,0 (3,0; 5,0)	7,0 (6,0; 14,0)	5,0 (4,0; 7,0)	$p_{1-2,4} = 0,004$ $p_{1-3,5} = 0,006$ $p_{2,4-3,5} = 0,01$
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	2,0 (1,5; 3,0)	1,5 (1,5; 3,0)	2,1 (1,6; 2,9)	1,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,4; 2,7)	$p_{1-2,4} = 0,03$ $p_{1-3,5} = 0,001$ $p_{2,4-3,5} = 0,03$
СОЭ, мм/ч	7,0 (5,0; 12,0)	19,0 (9,0; 26,0)	25,0 (16,0; 30,0)	17,0 (7,0; 20,0)	27,0 (12,0; 32,0)	$p_{1-2,4} = 0,0007$ $p_{1-3,5} = 0,0012$ $p_{2,4-3,5} = 0,003$

**Таблица 3** Показатели функциональной активности нейтрофилов в крови у пациентов в зависимости от тяжести заболевания и принадлежности к группе ЧБД и не ЧБД, Ме (LQ; LQ)

Группа	ФИ, %	ФЧ	НСТсп, %	НСТст, %	NETсп, %	NETст, %
Сравнения (n=50) 1	65,0 (69,0; 72,0)	6,0 (5,0; 8,0)	7,0 (6,0; 10,0)	53,0 (49,0; 54,0)	4,0 (3,0; 7,0)	10,0 (9,0; 13,0)
<b>Среднетяжелая пневмония (n=60)</b>						
ЧБД (n=20) 2	53,0 (48,0; 59,0)	4,0 (4,0; 5,0)	20,0 (16,0; 23,0)	48,0 (47,0; 51,0)	6,0 (2,0; 8,0)	15,0 (13,0; 18,0)
не ЧБД (n=40) 3	71,0 (62,0; 73,0)	8,0 (6,0; 9,0)	16,0 (14,0; 20,0)	51,0 (48,0; 52,0)	4,0 (3,0; 6,0)	13,0 (8,0; 14,0)
<b>Тяжелая пневмония (n=30)</b>						
ЧБД (n=20) 4	50,0 (47,0; 56,0)	4,0 (4,0; 5,0)	19,0 (15,0; 22,0)	49,0 (46,0; 54,0)	7,0 (4,0; 9,0)	16,0 (12,0; 17,0)
не ЧБД (n=10) 5	69,0 (63,0; 72,0)	7,0 (5,0; 8,0)	16,0 (14,0; 21,0)	52,0 (49,0; 53,0)	4,0 (3,0; 8,0)	12,0 (7,0; 13,0)
ρ	ρ <sub>1-2,4</sub> = 0,0003 ρ <sub>1-3,5</sub> = 0,00012 ρ <sub>2,4-3,5</sub> = 0,0015	ρ <sub>1-2,4</sub> = 0,002 ρ <sub>1-3,5</sub> = 0,001 ρ <sub>2,4-3,5</sub> = 0,016	ρ <sub>1-2,4</sub> = 0,004 ρ <sub>1-3,5</sub> = 0,007 ρ <sub>2,4-3,5</sub> = 0,011	ρ <sub>1-2,4</sub> = 0,04 ρ <sub>1-3,5</sub> = 0,12 ρ <sub>2,4-3,5</sub> = 0,09	ρ <sub>1-2,4</sub> = 0,02 ρ <sub>1-3,5</sub> = 0,1 ρ <sub>2,4-3,5</sub> = 0,03	ρ <sub>1-2,4</sub> = 0,01 ρ <sub>1-3,5</sub> = 0,1 ρ <sub>2,4-3,5</sub> = 0,043

что должно определять характер стартовой терапии в стационаре. При оценке ОАК в группе пациентов с острой пневмонией не всегда были характерны изменения в виде лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево и ускорения СОЭ. При этом одновременное сочетание лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига и ускорение СОЭ встречалось менее чем в 15,0% случаев. Учитывая, что ГЛИ отражают взаимоотношения между различными классами клеток лейкоцитарной формулы, а также показателем СОЭ, далее был проведен анализ между ГЛИ и показателями ОАК (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что отсутствует четкая связь между степенью тяжести пневмонии и повышением количества лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ в ОАК в группе ЧБД. У этих пациентов как при среднетяжелой, так и при тяжелой пневмонии количество лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ незначительно превышало норму или данные показатели находились в пределах нормальных значений. В то же время ГЛИ (показатели ЛИИ, ГПИ, ПТИ) более чутко отреагировали на наличие воспалительного процесса. Далее была проведена оценка показателей функциональной активности нейтрофилов у детей с внегоспитальной пневмонией в зависимости от тяжести течения патологического процесса и принадлежности к группе ЧБД (табл. 3).

Как видно из приведенных данных, у пациентов с внегоспитальной пневмонией из группы ЧБД имелись комплексные нарушения функционального статуса нейтрофилов: снижалась поглотительная способность (фагоцитарный индекс – ФИ и фагоцитарное число – ФЧ). В ответ на стимуляцию падала способность нейтрофилов к продукции кислородных радика-

лов, но формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), наоборот, повышались. Полученные данные у ЧБД говорят о недостаточном иммунном ответе и реактивности макроорганизма на инфекционно-воспалительный процесс. Был проведен корреляционный анализ между показателями функциональной активности нейтрофилов и ГЛИ. В группе ЧБД наблюдалась обратная корреляционная зависимость между показателями фагоцитоза ФИ, ФЧ и ГЛИ (ФИ и ЛИИ  $r_s = -0,50$ ,  $p = 0,0014$ ; ФИ и ГПИ  $r_s = -0,40$ ,  $p = 0,001$ ; ФИ и ПТИ  $r_s = -0,60$ ,  $p = 0,011$ ; ФЧ и ЛИИ  $r_s = -0,70$ ,  $p = 0,0034$ ; ФЧ и ГПИ  $r_s = -0,40$ ,  $p = 0,014$ ; ФЧ и ПТИ  $r_s = -0,50$ ,  $p = 0,015$ ) и прямая – между NET<sub>сп</sub>, NET<sub>ст</sub> и ГЛИ (NET<sub>сп</sub> и ЛИИ  $r_s = 0,40$ ,  $p = 0,012$ ; NET<sub>сп</sub> и ГПИ  $r_s = 0,30$ ,  $p = 0,032$ ; NET<sub>сп</sub> и ПТИ  $r_s = 0,30$ ,  $p = 0,014$ ; NET<sub>ст</sub> и ЛИИ  $r_s = 0,60$ ,  $p = 0,01$ ; NET<sub>ст</sub> и ГПИ  $r_s = 0,50$ ,  $p = 0,0054$ ; NET<sub>ст</sub> и ПТИ  $r_s = 0,60$ ,  $p = 0,018$ ). Возможно, выявленные особенности связаны с функциональным истощением гранулоцитов, учитывая, что дети относились в группу ЧБД, а образование NET рассматривается как альтернатива фагоцитозу, который включается на более поздних этапах контакта фагоцита с антигеном. Выявленные ассоциации можно рассматривать как маркеры эффективности терапии и прогнозирования течения заболевания.

**Выводы:**

1. Наличие в анамнезе частой респираторной патологии связано с тяжестью течения внегоспитальной пневмонии. При среднетяжелом течении часто болеющим ребенком был каждый четвертый – 25,0% (15/60), при тяжелом течении – ЧБД в анамнезе у 66,7% (20/30), что в 1,6 раза чаще (OR=0,16; 95% CI 0,06–0,43;  $p = 0,0002$ ).

2. В группе ЧБД отсутствует четкая связь между степенью тяжести пневмонии и воспалительным ответом со стороны ОАК.

3. ГЛИ (показатели ЛИИ, ГПИ, ПТИ) дают дополнительную информацию о тяжести «эндогенной» интоксикации при отсутствии клинически значимых изменений в ОАК, они могут быть использованы как для установления тяжести пневмонии, так и для контроля течения заболевания.

4. У часто болеющих пациентов с внегоспитальной пневмонией выявлены комплексные нарушения функционального статуса нейтрофилов: снижалась поглотительная способность (ФИ и ФЧ). В ответ на стимуляцию падала способность нейтрофилов к продукции кислородных радикалов.

5. Выявлены корреляционные связи в группе ЧБД между показателями ФИ, ФЧ, NET<sub>сп</sub>, NET<sub>ст</sub> и ГЛИ, данные ассоциации можно рассматривать как маркеры эффективности терапии и прогнозирования течения заболевания.

**ЛИТЕРАТУРА**

- ВОЗ. Информационный бюллетень №331 (ноябрь 2014 г.) // URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>.
- Гусакова Н.В., Новикова И.А. // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – Т.3, №29. – С.27–31.
- Гусакова Н.В., Новикова И.А. // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – Т.50, №4. – С.48–53.
- Зыблева С.В. Часто и длительно болеющие дети: вопросы обследования и иммунореабилитации: Практич. пособие для врачей / С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев. – Гомель, 2015. – 84 с.
- Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В. // Анезология и реаниматология. – 2005. – №6. – С.25–29.
- Островский В.К., Анасов Б.М., Янголенко Д.В. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – №3. – С.43–46.
- Сакович А.Р. // Мед. журнал. – 2012. – №4. – С.88–91.
- Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. // Здоровье Украины. – 2009. – №6 (19). – С.51–57.
- Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. – №6. – С.3–12.
- Часто болеющие дети: профилактика и лечение: практическое пособие для врачей-педиатров / Н.С. Парамонова [и др.]; под общ. ред. Н.С. Парамонова. – Гродно, 2007. – 36 с.

Поступила 05.05.2020 г.