

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Н.Кроткова

28.02. 2022 г.

Регистрационный № 172 – 1221

**МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ
РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ
ПНЕВМОНИИ**

(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет», учреждение
образования «Гродненский государственный медицинский университет»,
учреждение «Гомельская областная детская клиническая больница»

АВТОРЫ: Малолетникова И.М., к.м.н., доцент Зарянкина А.И.,
Железко В.В., д.м.н., профессор Парамонова Н.С., Ижаковский В.С.

Гомель, 2021

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен «Метод прогнозирования вероятности рецидивирования респираторной инфекции у детей после перенесенной пневмонии», который может быть использован для выделения группы риска часто болеющих детей (ЧБД).

Метод, изложенный в данной инструкции, предназначен для врачей-педиатров, врачей-педиатров участковых, врачей-инфекционистов, врачей-пульмонологов, врачей-иммунологов, врачей общей практики, врачей лабораторной диагностики и иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь детскому населению (пациентам с пневмонией (J13–J18)).

1. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пневмония (МКБ 10 – J13–J18).

2. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

3. ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И ЛЕКАРАТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Изделия медицинской техники:
 - 1.1. Спектрофотометр/флюориметр;
 - 1.2. Микроскоп;
 - 1.3. Вытяжной шкаф;
 - 1.4. Термостат;
 - 1.5. Центрифуга лабораторная медицинская;

1.6. Холодильник.

2. Изделия медицинского назначения:

2.1. Лабораторная посуда (стекла предметные для микропрепаратов, пробирки с коническим дном с закручивающимися крышками, пригодные для центрифугирования, наконечники без фильтра, планшет 96-луночный, для работы с суспензионными культурами клеток (non-treated), плоскодонный, с крышкой).

2.2. Медицинские изделия, реактивы для определения концентрации в плазме крови (стекла предметные для микропрепаратов, пробирки с коническим дном с закручивающимися крышками, пригодные для центрифугирования, наконечники без фильтра, планшет 96-луночный, для работы с суспензионными культурами клеток (non-treated), плоскодонный, с крышкой, иммерсионное масло).

4. ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ

I этап – иммунологическая диагностика:

Данный этап проводится пациентам на момент клинико-рентгенологического выздоровления от пневмонии и спустя месяц, которые имели инфекционный индекс (ИИ) более 1, расчет по формуле:

$$\text{ИИ} = \frac{\text{число случаев острой респираторной инфекции (ОРИ) за год (n)}}{\text{возраст ребенка (лет)}},$$

и/или патологический процесс тяжелой степени тяжести, а также при необходимости по показаниям. При наличии изменения данных показателей спустя месяц, повторно их оценка проводится через 6 месяцев и год, при необходимости по показаниям.

Оценка фагоцитарного звена иммунитета, по потенциальной бактерицидной активности нейтрофилов.

1. Результат фагоцитоза учитывают в мазке, приготовленном из смеси лейкоцитов. Подсчитывают количество нейтрофилов, поглотивших микробные частицы – фагоцитарный индекс (ФИ) и среднее количество микробных частиц в одном нейтрофиле – фагоцитарное число (ФЧ). Референтные значения составили: ФИ – 60-80%; ФЧ – 5-10.

2. Учет НСТ-теста. Учитывают количество формазан-положительных клеток (содержат черные или темно-синие включения). Референтные значения составили: НСТ_{сп} – 2-15%; НСТ_{ст} – 40-60% (НСТ_{сп} – кислород-продуцирующая активность в спонтанном тесте, НСТ_{ст} – кислород-продуцирующая активность в стимулированном тесте).

3. Учет нейтрофильных внеклеточных ловушек. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET) представлены тонкими свободнолежащими внеклеточно расположенными нитями, занимающими пространство, в 2-3 раза превосходящее размер неизменного нейтрофила. Референтные значения составили: NET_{сп} – 3-5%; NET_{ст} – 6-10% (Net_{сп} – Neutrophil Extracellular Traps в спонтанном тесте, Net_{ст} – Neutrophil Extracellular Traps в стимулированном тесте).

II этап – оценка состояния про-/антиоксидантной активности:

Данный этап проводится пациентам на момент клинкорентгенологического выздоровления от пневмонии и спустя месяц, которые имели инфекционный индекс более 1 и/или патологический процесс тяжелой степени тяжести, а также при необходимости по показаниям. При наличии изменения данных показателей спустя месяц, повторно их оценка проводится через 6 месяцев и год, при необходимости по показаниям.

Позволяет оценить активность и тяжесть воспалительного процесса по состоянию про-/антиоксидантной активности с использованием технологии люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Прибор

автоматически регистрирует в пробе следующие параметры ЛЗХЛ: устойчивость баланса про-/антиоксидантов (I_{max}) – 37-49%; мощность антиоксидантной системы (S) – 43-57%; исходная антирадикальная активность (t) – 0,27-0,64 мин.

III этап – критерии прогнозирования рецидивирования респираторной инфекции у пациентов после перенесенной пневмонии:

Пациенты, которые после клинико-рентгенологического выздоровления от пневмонии (спустя 1 месяц) имели один из следующих критериев:

1. Инфекционный индекс более 1;
2. Патологический процесс тяжелой степени тяжести;
3. Изменения показателей фагоцитарного звена иммунитета и про-/антиоксидантного статуса (после клинико-рентгенологического выздоровления от пневмонии и спустя 1 месяц).

При наличии следующих показателей можно прогнозировать рецидивирования респираторной инфекции:

Показатели фагоцитарного звена иммунитета:

$FI \leq 58\%$; $FC \leq 4$; $HCT_{cp} > 17\%$; $NET_{cp} > 9\%$; $NET_{ct} > 15\%$.

Показатели про-/антиоксидантной активности:

$I_{max} \leq 37\%$; $S \leq 36\%$; $t \leq 0,40$ мин.

Диагностическая вероятность прогнозировать рецидивирования респираторной инфекции и выделение группы ЧБД составляет 81%, клиническая чувствительность – 78% и клиническая специфичность – 82%.

IV этап – диспансеризация детей, после выздоровления от пневмонии проводится согласно инструкции «О порядке проведения диспансеризации» утвержденной постановления Министерства

здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2016 № 96. Дополнительно определяют инфекционный индекс.

ИИ у редко болеющих детей составляет 0,2-0,3, у пациентов группы ЧБД – 1,1-3,5; следует учитывать, характеристику эпизодов ОРИ (тяжесть каждого эпизода, наличие осложнений, необходимость применения антибактериальных препаратов, продолжительность интервала между эпизодами). Оценка ИИ и характеристика эпизодов ОРИ проводится в периоде реконвалесценции пневмонии (спустя год), при необходимости по показаниям.

Оценка показателей фагоцитарного звена иммунитета и про-/антиоксидантной активности (спустя год) данные показатели не должны отличаться от референтных значений.

При наличии изменения показателей фагоцитарного звена иммунитета и про-/антиоксидантной активности (спустя месяц) необходимо назначить различные антиоксидантные комплексы на 3-4 недели курсами 2-3 раза в год и повторить данные анализы через 6 месяцев и год, при сохранении изменений рекомендована консультация врача-иммунолога.

5. ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ МЕТОДА

Осложнений при применении данного метода не зарегистрировано.

Ошибки могут отмечаться на этапе клинической, иммунологической, лабораторной диагностики. На первом этапе к диагностическим ошибкам могут приводить: недооценка анамнеза пациента, не типичность жалоб, изменение клинической картины под влиянием ранее назначенного лечения. Неправильный забор материала и нарушение условий хранения (материала, тест-систем) могут привести к лабораторным ошибкам при проведении иммунологической, лабораторной диагностики.

Во избежание подобных ошибок необходимо при проведении вышеприведенных исследований строго соблюдать все методические требования.

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПНЕВМОНИИ

Пневмония является актуальной проблемой в патологии детского возраста и важнейшей отдельно взятой инфекционной причиной смертности детей во всем мире.

По данным ВОЗ среди причин летальности у детей до 5 лет на ее долю приходится 17,5%, что ежегодно в мире составляет около 1,1 млн. смертельных случаев (это больше, чем СПИД, малярия и корь вместе взятые). При этом 99,0% летальных случаев от пневмонии у детей до 5 лет приходится на слабо и среднеразвитые страны мира.

По данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, заболеваемость пневмонией в Республике Беларусь составила 7,57-12,72 на 1000 детей в возрасте 0-17 лет. Максимальная заболеваемость пневмонией приходится на ранний возраст: дети до 1 года – 4,9-15,3% , дети от 1 года до 14 лет – 9,1-21,6%. Среди подростков (15-17 лет) показатели заболеваемости в 1,4-2 раза ниже, чем у детей 0-14 лет [1, 2].

Под термином пневмония следует понимать – острое инфекционное заболевание легких, преимущественно бактериальной природы, характеризующееся воспалительным поражением респираторных отделов с внутриальвеолярной экссудацией, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [2].

Ведущую роль в развитии воспалительного процесса при пневмонии играет не только степень вирулентности возбудителя, но и состояние защитных механизмов дыхательных путей, изменения локального и

системного иммунитета и иммунопатологические реакции организма в целом [3, 4].

Острые пневмонии сопровождаются различными изменениями показателей системы иммунитета: угнетением функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, снижением функции естественных киллеров, нарушением функции фагоцитов, дефицитом гуморальных факторов иммунитета [3, 5].

Нейтрофильные гранулоциты обладают широким набором функциональных свойств, направленных на уничтожение микроорганизмов. Определение фагоцитоза является тестом первого уровня при оценке иммунного статуса, который дополняется НСТ-тестом второго уровня с высокой чувствительностью и позволяет судить о способности нейтрофилов к завершению фагоцитозу. Оба теста в совокупности являются достаточно информативными для характеристики потенциальной внутриклеточной бактерицидности нейтрофильных гранулоцитов. Также в настоящее время показана способность нейтрофильных гранулоцитов к высвобождению вовнеклеточное пространство сетеподобных структур («внеклеточных нейтрофильных ловушек», neutrophil extracellular traps, NET), которые обладают противомикробной активностью по отношению к широкому ряду микроорганизмов и к объектам слишком крупным для фагоцитоза [6-8].

Данная оценка позволяет определить разнообразные проявления реактивности нейтрофильных гранулоцитов (поглотительную активность, NET-образующие свойства и кислород-продуцирующую активность) у пациентов с пневмонией, так как выраженность изменений позволяет судить о тяжести течения патологического процесса и возможном этиологическом факторе [7].

При сдвиге про-/антиоксидантного равновесия на 50% и более от

нижнего предела свидетельствует о тяжелом течении инфекционно-воспалительного процесса, возможности развития осложнений и неблагоприятном исходе заболевания.

Окислительный стресс – это процесс повреждения активными формами кислорода различных клеток и органов. Он происходит тогда, когда образование активных форм кислорода в системе превышает способность системы их нейтрализовать и элиминировать. ДНК, липиды и белки клеток являются мишенями окислительного повреждения активными формами кислорода. Каждый свободный радикал, образовавшийся в организме, может инициировать серию цепных реакций, которые идут до тех пор, пока не будут удалены свободные радикалы [9, 10].

В доступной литературе отсутствуют работы по интегральной оценке показателей функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов и про-/антиоксидантного статуса сыворотки крови в динамике острой внегоспитальной пневмонии у детей, на основании которой возможна разработка новых подходов к прогнозированию течения пневмонии, выделению групп риска по хронизации воспалительного процесса в легких и разработки способов коррекции возникающих при этих метаболических нарушений.

Полученные данные позволят разработать критерии тяжести течения пневмонии и выделить группу риска по данной патологии.

Использование инструкции позволит улучшить диагностику и выделить группу риска по тяжести течения данной патологии учитывая клинические и лабораторные признаки согласно бальной оценки по шкале, а также оценке функциональной активности лейкоцитов и про-/антиоксидантного статуса. Полученные данные необходимы для

последующего наблюдения, проведения профилактических мероприятий и своевременной коррекции лечебной тактики.

Литература:

1. Nguyen, T.K. Child pneumonia – focus on the Western Pacific Region / T. K. Nguyen // Paediatric Respiratory Reviews. – 2017. – Vol. 21. – P. 102–110.
2. Малолетникова, И.М. Особенности патогенеза, роль окислительного стресса, антиоксидантной системы и функционального статуса нейтрофилов у детей с внегоспитальной пневмонией / И.М. Малолетникова // Проблемы здоровья и экологии. 2018. – № 2 (56). – С. 10–15.
3. Новиков, Д.К. Клиническая иммунология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – М.: Мед.лит. 2009. – 464 с.
4. Рывкин, А.И. Патогенез внебольничной пневмонии у детей. / А.И. Рывкин // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2009. – № 2. – С 42–48.
5. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia / K. Krenke [et al.] // The Clinical Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 253–261.
6. Neutrophil extracellular traps are associated with inflammation in chronic airway disease / T.K. Wright [et al.] // Respiriology. – 2016. – Vol. 21. – P. 467–475
7. Kaplan, M.J. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. / M.J. Kaplan // The Journal of Immunology. – 2012. – Vol. 189, № 6 – P. 2689–2695.

8. Потапнёв, М.П. Молекулярные аспекты распознавания в иммунном и воспалительном ответе / М.П. Потапнёв // Здоровоохранение. – 2014. – № 5. – С. 18–27.

9. Петренко, Т.С. Хемилюминесцентные параметры в плазме крови и слюне у пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей / Т.С. Петренко, И.А. Новикова // Лабораторная диагностика Восточная Европа. – 2013. – № 1. – С.58–75.

10. Определение активности антиоксидантов методом измерения кинетики хемилюминисценции / Д.Ю. Измайлов [и др.] // Фотобиология и экспериментальная фотомедицина. – 2011. – № 2. – С. 70–76.