

На правах рукописи



Лигская Екатерина Владимировна

**Клинико-иммунологические аспекты диагностики и прогноза тяжести течения
внебольничной пневмонии у детей на основании оценки маркеров адаптивного
иммунитета и гипоксии**

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Иммунология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Еремеева Алина Владимировна

доктор медицинских наук, доцент
член-корреспондент РАН

Кудлай Дмитрий Анатольевич

Официальные оппоненты:

Мельникова Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии № 1, заведующая кафедрой

Ревакина Вера Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», отделение аллергологии, заведующая отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «21» декабря 2026 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно данным Исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study) внебольничная пневмония (ВП) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в детской популяции во всем мире, особенно среди детей раннего возраста (Bender R.G. et al., 2021).

При этом диагностика ВП у детей сопряжена с существенными трудностями. Клиническая картина часто неспецифична (Knoll M.D. et al., 2017; Бакрадзе М.Д. и др., 2015). Существующие подходы к диагностике варьируются в разных странах: от ориентированных исключительно на клинические признаки до требующих обязательного рентгенологического подтверждения диагноза (Рубрикатор КР Минздрава РФ, 2022; World Health Organization, 2014).

В связи с этим, сохраняется потребность в поиске и валидации новых, объективных лабораторных маркеров для оценки и прогнозирования тяжести течения ВП, и этиологической диагностики.

Наиболее частым прогностически неблагоприятным проявлением пневмонии у детей является гипоксия (Arora M. et al., 2024; Lazzerini M. et al., 2015). Роль центрального звена в клеточном ответе на гипоксию играет фактор, индуцируемый гипоксией– 1-альфа (HIF-1a) (Saxena K. et al., 2019; McGettrick A.F. et al., 2020). Поскольку экспрессия HIF-1a напрямую связана с обеспечением тканей кислородом, можно предположить, что его уровень в сыворотке крови коррелирует с тяжестью тканевой гипоксии.

Тяжесть течения инфекционных заболеваний, в том числе ВП, в значительной степени определяется активностью и адекватностью иммунного ответа. Ключевыми факторами адаптивной иммунной системы являются Т- и В-лимфоциты (Branitzki-Heinemann K., 2016).

Процесс образования Т- и В-клеточных рецепторов (TCR и BCR, соответственно) сопровождается образованием кольцевых элементов ДНК - TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Каппа-deleting Recombination Excision Circle). Поскольку TREC и KREC не способны к репликации, они отражают активность лимфопоэза (Гордукова М.А. и др., 2015; Korsunskiy I. et al., 2019).

Проведённое комплексное исследование является высоко актуальным в свете современных эпидемиологических, диагностических трудностей и отсутствия консенсуса относительно подходов к лечению ВП у детей.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что ВП является одним из наиболее частых тяжёлых заболеваний в педиатрической практике, её диагностика вызывает трудности. Клинические симптомы ВП у детей недостаточно специфичны, степень их выраженности зависит от множества факторов и изменяется во времени (Бакрадзе М.Д. и др., 2015; Mathew J.L. et al., 2017). Широко применяемые в клинической практике лабораторные маркёры недостаточно надёжны (Chen X. et al., 2024; Podd B.S. et al., 2023).

Гипоксия является одним из основных факторов, определяющих тяжесть течения ВП у детей. HIF-1 α выступает одним из центральных регуляторов клеточной адаптации к недостатку обеспечения кислородом. В литературе имеется достаточно много данных, относительно уровня HIF-1 α в сыворотке крови при различных заболеваниях у взрослых (Zhao H. et al., 2021; Liao H.J. et al., 2022; Yücel K. et al., 2022). Исследования данного показателя в детской популяции немногочисленны. Имеются единичные исследования уровня HIF-1 α в сыворотке крови у детей с нарушениями психического развития (Şimşek F. et al., 2021; Ertürk E. et al., 2023, Demirdöğen E. et al., 2024). В одном исследовании, посвящённом оценке уровня HIF-1 α у детей с гипертрофией аденоидов, было показано повышение уровня HIF-1 α в группе исследования по сравнению со здоровыми детьми (Yücel, K. et al., 2022). Уровень HIF-1 α у детей с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) и ВП, по имеющимся у нас данным, ранее не изучался.

Исследование TREC и KREC для оценки функции костного мозга и тимуса используется в программах неонатального скрининга на первичные иммунодефициты (Воронин С.В. и др., 2024; Корсунский И.А. и др., 2020). Литературные данные показывают возможность использования этой диагностической платформы для оценки состояния и активности лимфоцитарного звена иммунной системы в других клинических ситуациях (Веселова Е.И. и др., 2021; Смердин С.В., 2022; Elena D. et al., 2025). Имеются единичные исследования, посвящённые изучению уровней TREC и KREC при ВП у взрослых (Kashatnikova D.A. et al., 2022; Khadzhieva M.B. et al., 2021). Однако вопросы прогностической значимости концентраций TREC и KREC при острых инфекциях, в том числе ВП, у детей остаются малоизученными.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: Оптимизировать клинико-иммунологические подходы к диагностике и прогнозированию тяжести течения внебольничной пневмонии у детей на основании оценки маркёров адаптивного иммунитета и гипоксии.

Задачи исследования:

1. Проанализировать этиологическую структуру, варианты течения и подходы к проведению терапии у детей с внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационар.

2. Изучить уровень фактора, индуцируемого гипоксией-1 α в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией и острыми респираторными инфекциями.

3. Оценить уровни TREC и KREC, как маркёров активности адаптивного иммунного ответа, и определить их роль в прогнозировании течения внебольничной пневмонии у детей.

4. Разработать алгоритм для формирования группы детей с внебольничной пневмонией, требующей стационарного лечения, нуждающихся в оценке активности адаптивного иммунного ответа с помощью определения концентрации уровней TREC и KREC, для прогнозирования тяжести течения.

Научная новизна

В рамках настоящего исследования проанализирована этиологическая структура, варианты течения и применяемые в настоящее время подходы к проведению терапии у детей с ВП на стационарном этапе лечения. Определены клинические факторы, указывающие на вероятность микоплазменной этиологии ВП в период эпидемиологического подъёма заболеваемости.

Впервые в педиатрической практике изучен уровень HIF-1 α в сыворотке крови у детей с ОРИ, в том числе ВП. Была выявлена взаимосвязь данного показателя с уровнем поражения дыхательных путей. Продемонстрировано влияние наличия бронхообструктивного синдрома (БОС) на уровень HIF-1 α , при отсутствии существенной связи с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности (ДН). Полученные результаты обосновывают перспективу изучения HIF-1 α в качестве лабораторного маркера тканевой гипоксии у детей.

Впервые дана оценка уровней TREC и KREC в сухих пятнах крови как маркёров активности адаптивного иммунного ответа у детей с ОРИ. Определена роль TREC и KREC в прогнозировании тяжести течения ВП у детей. Разработан алгоритм выделения среди детей, госпитализированных по поводу ВП, пациентов, у которых определение концентрации TREC и KREC наиболее целесообразно.

По результатам проведённой работы предложен алгоритм комплексного подхода к прогнозированию тяжести течения ВП у детей на основании синтеза клинико-лабораторных данных и оценки активности адаптивного иммунитета (TREC, KREC) для выбора оптимальной диагностической и терапевтической тактики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что в условиях эпидемиологического подъёма заболеваемости ВП, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* среди детей, данная этиология пневмонии наиболее вероятна у детей 6 лет и старше, без фоновой патологии и сопутствующих заболеваний ЛОР-органов, при остром развитии заболевания с фебрильной лихорадкой и кашлем без предшествующих

катаральных проявлений, с нормальными показателями лейкоцитарной формулы и умеренным повышением уровня С-реактивного белка (СРБ).

У детей с ВП, госпитализированных в стационар и получающих в качестве стартовой терапии макролиды в комбинации с бета-лактамами в связи с подозрением на микоплазменную этиологию заболевания обоснована возможность отмены второго антибактериального препарата в случае этиологической верификации диагноза.

Установлено, что исследование уровня HIF-1 α у детей с ВП на текущий момент не целесообразно в связи с недостаточной изученностью данного маркера. В настоящий момент с целью оценки наличия и степени гипоксии рационально ориентироваться на наличие клинических признаков ДН.

Установлено, что определение концентрации TREC и KREC в периферической крови для оценки активности адаптивного иммунного ответа наиболее целесообразно у детей до 5 лет, госпитализированных по поводу ВП, у которых выявлено наличие лейкоцитоза, нейтрофилёза, повышения СРБ более 20 мг/л, или присутствуют другие признаки тяжёлого течения заболевания. Определены уровни TREC и KREC, свидетельствующие о повышенном риске тяжёлого течения ВП у детей до 5 лет.

Разработан алгоритм комплексного подхода к прогнозированию тяжести течения ВП с использованием TREC и KREC в качестве маркеров активности адаптивного иммунного ответа для выбора оптимальной терапевтической тактики.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на базе инфекционных и педиатрических отделений ГБУЗ “ДГКБ №9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ” (главный врач - к.м.н. Афуков И.И.) в период с 2023 по 2025 год. Дизайн исследования соответствовал принципам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ “ДГКБ №9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ” (протокол №55 от 11.07.2023 с поправками от 25.04.2025 и 25.11.2025) и локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. М.И. Сеченова (Сеченовский Университет) (протокол №24-25 от 27.11.2025 г.). Исследование состояло из ретроспективной и проспективной частей. В рамках ретроспективной части проводилось наблюдательное, когортное исследование, заключавшееся в изучении медицинской документации 5568 детей, госпитализированных с ВП с последующим детальным анализом 620 историй болезни, отобранных методом случайной выборки. Проспективная часть исследования подразумевала проведение наблюдательного когортного исследования и состояла из двух этапов. На первом этапе исследования проводилось определение уровня HIF-1 α в сыворотке крови у 143 детей, госпитализированных по поводу ОРИ. На втором этапе проспективной части выполнялось

исследование концентрации TREC и KREC в сухих пятнах крови у 180 детей госпитализированных по поводу ОРВИ и 89 детей, госпитализированных планово без признаков воспалительных заболеваний (группа контроля). Выборки пациентов между этапами исследования не пересекались. Использовались клиничко-анамнестические, лабораторные, инструментальные и специальные (ИФА для определения HIF-1 α , количественный ПЦР для определения TREC и KREC) методы исследования.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования, включая обзор научной литературы, обоснование актуальности, формулировку целей и задач, выбор методологических подходов, планирование и техническую подготовку исследования. Автор самостоятельно осуществлял отбор медицинской документации на ретроспективном и набор пациентов на проспективном этапе исследования. Диссертант лично участвовал в обследовании участников исследования и сборе биологического материала для лабораторных исследований. На основании полученных в ходе исследования материалов автор сформировал базу данных, провёл статистическую обработку, анализ и обобщение результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации. Автор лично оформил текст диссертации и автореферата, представил результаты на конференциях, осуществлял подготовку публикаций по теме диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. В условиях эпидемиологического подъёма заболеваемости внебольничной пневмонией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, к ведущим факторам, позволяющим предположить данную этиологию пневмонии у детей, в первые сутки госпитализации, относится острое начало заболевания без предшествующих катаральных явлений, на фоне нормальных показателей лейкоцитарной формулы и умеренного повышения уровня С-реактивного белка до 30 мг/л у детей младшего и старшего школьного возраста без сопутствующей хронической неврологической патологии.
2. Высокий уровень фактора, индуцируемого гипоксией –1 альфа (HIF-1 α) в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией и другими острыми респираторными инфекциями тесно связан с поражением нижних дыхательных путей и наличием бронхообструктивного синдрома, что позволяет рассматривать его как возможный лабораторный маркёр тканевой гипоксии, в том числе предшествующей развитию клинических признаков дыхательной недостаточности.
3. У детей с внебольничной пневмонией и другими острыми респираторными инфекциями уровни TREC (T-cell Receptor Excision Circle – эксцизионное кольцо Т-клеточного

рецептора) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle – рекомбинационное кольцо каппа-делеционного элемента) значимо ниже, чем у здоровых сверстников. Снижение уровня TREC менее 159 копий/ 10^5 лейкоцитов у пациентов от 1 до 5 лет с внебольничной пневмонией ассоциировано с дыхательной недостаточностью, высоким уровнем С-реактивного белка и увеличением длительности госпитализации.

4. Использование алгоритма, разработанного на основании выявленных взаимосвязей между уровнями TREC, KREC и тяжестью течения внебольничной пневмонии, позволяет формировать группы детей, нуждающихся в оценке активности адаптивного иммунного ответа, выявлять пациентов группы высокого риска и оптимизировать терапевтическую тактику у данных пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует Паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, направлениям исследований пунктов 1, 3: пункт 1 «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста»; пункт 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности». Диссертационная работа соответствует также Паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология, направлениям исследований пунктов 2, 6: пункт 2 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии»; пункт 6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, определяется рациональным дизайном исследования, достаточным объемом клинических наблюдений и лабораторных исследований, использованием современных методов исследования, обоснованным применением методов статистической обработки результатов. Выводы логически вытекают из результатов проведенных исследований и научно аргументированы.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на IX Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» (г. Санкт-Петербург, 2025 г.), XXVI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2025 г.), V Научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Сперанские чтения 2025» (г. Москва, 2025 г.), Научно-практической конференция молодых ученых и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных болезней - 2025» (г. Москва, 2025 г.), Шестой Научно-практической конференция студентов и молодых ученых с международным участием "Виртуоз педиатрии" (г. Москва, 2025 г.), III Сеченовском международном форуме материнства и детства, (г. Москва, 2026 г.), Седьмой Научно-практической конференция студентов и молодых ученых с международным участием "Виртуоз педиатрии" (г. Москва, 2026 г.).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, Chemical Abstracts, 3 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Внедрение результатов исследования

Положения, сформированные по результатам научно-исследовательской работы, внедрены в клиническую практику инфекционных отделений ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач, к.м.н., И.И. Афуков).

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Структура и объём диссертации

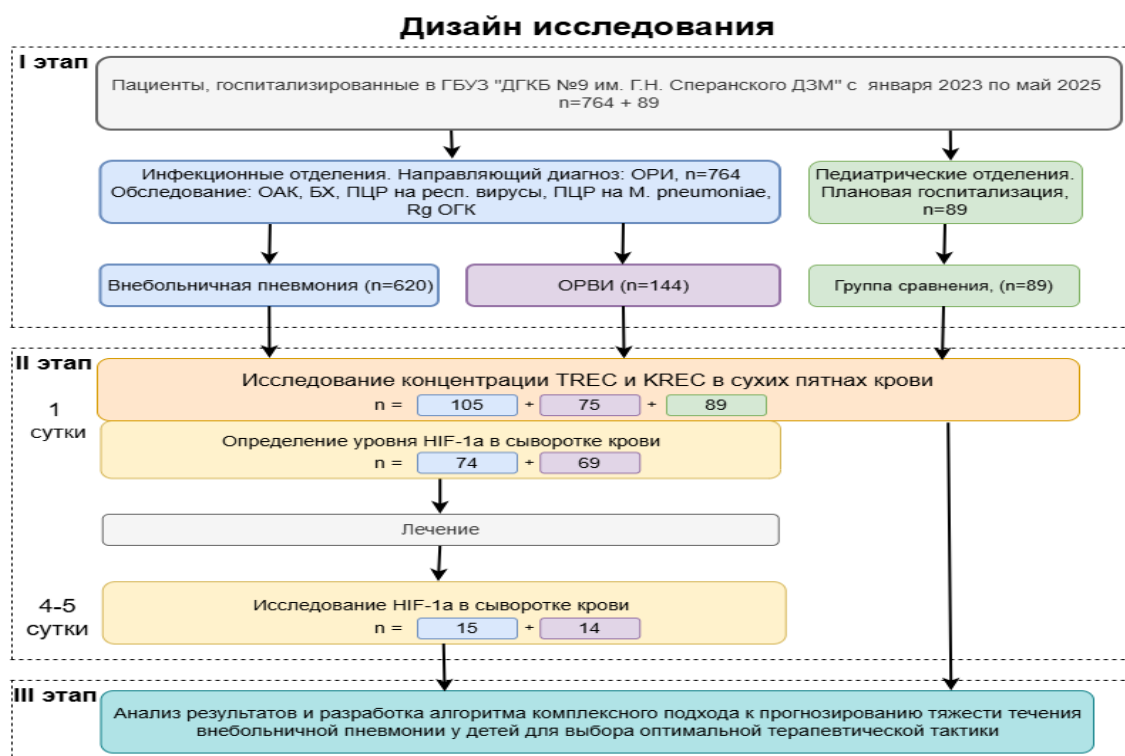
Диссертационная работа изложена на 138 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов, методов исследования и характеристику пациентов, результаты собственных исследований, заключение с обсуждением результатов, выводы и практические рекомендации. Диссертация содержит 22 таблицы и проиллюстрирована 15 рисунками. Список литературы включает 162 источника, из них 18 отечественных и 144 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика больных и методов исследования

Научно-квалификационная работа выполнена на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Корсунский А.А.). Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Примечание: ОРИ – острая респираторная инфекция; ОАК – общий (клинический) анализ крови; БХ – биохимический анализ крови; Rg ОГК – рентгенография органов грудной клетки

Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Исследование проводилось на базе инфекционных и педиатрических отделений ГБУЗ «ДГКБ №9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ» (главный врач - к.м.н. Афуков И.И.) в период с 2023 по 2025 год.

Включение пациентов в исследование проводилось на момент поступления в стационар с учётом критериев включения, невключения и исключения.

Критерия включения в исследование: возраст от 1 до 17 лет; наличие информированного согласия (ИДС) законных представителей пациента (для всех пациентов) и

самого пациента (для пациентов, достигших возраста 15 лет) на участие в исследовании; первичная госпитализация по поводу ОРИ (коды по МКБ-10: J00 – J04, J06, J12 – J18, J20 – J22).

Критерии не включения: ранее проведённое стационарное лечение по поводу того же заболевания; аспирационный генез пневмонии; положительный результат экспресс-теста на грипп при поступлении; положительный результат экспресс-теста на бета-гемолитический стрептококк группы А при поступлении у пациентов с поражением верхних дыхательных путей; острый эпиглоттит.

Критерии исключения: отзыв ИДС со стороны законных представителей пациента или самого пациента; положительный результат обследования на грипп в период госпитализации; положительный результат обследования (микробиологическое исследование, ПЦР) на бета-гемолитический стрептококк группы А у пациентов с поражением верхних дыхательных путей.

Группу сравнения составили 89 детей, проходивших плановое обследование в педиатрических отделениях (гастроэнтерологическое, нефрологическое, кардиологическое, психоневрологическое) ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» с апреля по май 2025 года.

Критерии включения: возраст от 1 до 17 лет; наличие ИДС законных представителей пациента (для всех пациентов) и самого пациента (для пациентов, достигших возраста 15 лет); госпитализация в плановом порядке с целью проведения обследования.

Критерии не включения: наличие острых воспалительных заболеваний любой локализации на момент поступления; наличие ранее установленных первичных и вторичных иммунодефицитных состояний.

Критерии исключения: отзыв ИДС со стороны законных представителей пациента или самого пациента; признаков острого инфекционного заболевания или выявление воспаления любой локализации в течение 48 часов от момента госпитализации.

Отбор пациентов для участия во II этапе исследования проводился с применением **дополнительных критериев не включения:** проживание в учреждениях интернатного типа; наличие ранее установленных первичных и вторичных иммунодефицитных состояний; наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой или дыхательной системы, сопровождающихся хронической дыхательной недостаточностью (ДН); бронхиальная астма; проведение антибактериальной терапии по поводу любого заболевания в течение 3 месяцев, предшествующих госпитализации; применение системных или ингаляционных глюкокортикостероидов на догоспитальном этапе.

В исследовании приняло участие 853 ребёнка. На основании первичного обследования пациенты были разделены на 3 группы. В первую подгруппу вошли 620 детей с внебольничной пневмонией (коды по МКБ-10: J12 - J18). Во вторую подгруппу вошли 144 ребенка с острыми

респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) вне зависимости от локализации (коды по МКБ-10: J00 - J04, J06, J20 - J22). 89 детей составили группу сравнения.

Для всех пациентов был проведён сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания при помощи опроса и анализа данных истории болезни и электронной амбулаторной медицинской карты.

Лабораторные исследования включали клинический анализ крови и мочи, СРБ, HIF-1 α , TREC, KREC, КЩС, ПЦР мазков из носо- и ротоглотки на панель респираторных вирусов, ПЦР мазков из ротоглотки на ДНК *Mycoplasma pneumoniae* (по показаниям), ИФА крови на IgM к *Mycoplasma pneumoniae* (по показаниям).

Всем детям проводилась оценка насыщения крови кислородом с помощью портативного пульсоксиметра. Снижение сатурации крови кислородом по данным пульсоксиметрии ниже 95% классифицировалось как гипоксемия. Рентгенография органов грудной клетки в первые сутки госпитализации была выполнена детям с подозрением на ВП.

Статистический анализ выполнялся с использованием программ StatTech v. 4.8.11, TIBCO Statistica v. 14.0.0.15 и Microsoft Excel v. 16.0. Нормальность распределения проверялась по критериям Шапиро–Уилка ($n < 50$) или Колмогорова–Смирнова ($n \geq 50$). Количественные данные с нормальным распределением описывались как $M (SD)$ с 95% ДИ, при ненормальном – как $Me (Q1–Q3)$. Категориальные – в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения двух групп применялись t-критерий Стьюдента (при равных дисперсиях) или Уэлча (при неравных), для ненормального распределения – U-критерий Манна–Уитни. Для трёх и более групп – однофакторный ANOVA с апостериорными сравнениями по Тьюки или критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Холма. Сравнение категориальных данных – по хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Дискриминационная способность оценивалась с помощью ROC-анализа, оптимальная точка cut-off определялась по индексу Юдена. Построение прогностических моделей проводилось методами множественной линейной и бинарной логистической регрессии. Для количественных переменных с ненормальным распределением применялось преобразование Бокса–Кокса. Качество линейных моделей оценивалось с использованием R^2 , фактора инфляции дисперсии (VIF), критерия Дарбина–Уотсона. Качество логистических моделей – по псевдо- R^2 Найджелкерка, площади под ROC-кривой, чувствительности и специфичности. Для внутренней валидации и оценки стабильности разработанных прогностических моделей выполнялся бутстреп-анализ (1000 итераций, 25% наблюдений случайным образом откладывались для тестирования, оставшиеся использовались для обучения). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этиологическая структура, варианты течения и подходы к проведению терапии у детей с внебольничной пневмонией

Мы провели анализ этиологической структуры ВП, у 620 детей госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» с января 2023 года по декабрь 2024 года

У 155 детей (25%) установить этиологию пневмонии не удалось. В группе исследования преобладали дети (455 пациентов, 73,4% от общего числа) с пневмонией микоплазменной этиологии, что согласуется с общей тенденцией к росту доли *M. pneumoniae* в этиологической структуре внебольничных пневмоний у детей в 2023-2024 годах. Пациенты с ВП, вызванной другими установленными бактериальными возбудителями составляли лишь 2,1% от количества детей с установленной этиологией ВП.

С учётом вышесказанного пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли дети с ВП, вызванной *M. pneumoniae* (n=455), во вторую – дети с ВП другой этиологии (n=165).

Дети с микоплазменной ВП (МП) были статистически значимо старше, чем дети с ВП другой этиологии (Me - 12,2 [9,1; 14,7] и 4,5 [2,0; 9,0] лет соответственно, $p < 0,001$).

Дети с течением ВП не микоплазменной этиологии поступали в стационар в более ранние сроки по сравнению с детьми с МП ($p < 0,001$; Me - 4 [2,00; 5,00] и 7 [5,00; 9,00] дней соответственно).

Выявление предшествующих симптомов ОРВИ в анамнезе повышало шансы развития ВП не микоплазменной этиологии в 4,74 раза (95% ДИ: 2,94 – 7,69), а при лабораторно подтверждённой вирусной ко-инфекции – в 9,11 раз (OR = 9,11; 95% ДИ: 4,76 – 16,67), различия шансов были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Наличие гастроинтестинальной симптоматики (тошнота, рвота, диарея или боль в животе) увеличивало шансы не микоплазменной этиологии пневмонии в 5,24 раза (95% ДИ 2,69 – 10,21). Хронические неврологические заболевания или патологии костно-мышечной системы с вовлечением грудной клетки повышали шансы развития ВП не микоплазменной этиологии в 7,23 (95 % ДИ 3,24 - 16,13) и 5,81 (95 % ДИ 1,95 - 17,25) раз соответственно.

Дети с МП статистически значимо чаще ($p < 0,001$), получали антибактериальную терапию (АБТ) на догоспитальном этапе (256 (56,3%) и 46 (27,9%) детей соответственно). Для детей с МП старт АБТ на амбулаторном этапе не оказывал существенного влияния на медиану срока госпитализации, при ВП другой этиологией он достоверно ассоциирован с более поздней госпитализацией (Me – 5,00 [4,00; 6,75] дней с АБТ и 1,00 [1,00; 4,00] без АБТ; $p < 0,001$).

В обеих группах на амбулаторном этапе наиболее часто назначались бета-лактамы (76,9% (197) детей с МП и 62,5% (30) детей с ВП другой этиологии). Установлено, что у 56 детей (12,3%) с МП, получавших макролиды на догоспитальном этапе, значимо реже, чем у детей, получавших бета-лактамы или не получавших АБ терапию регистрировалась фебрильная лихорадка (48,2%, 72,7% и 76,1%; $p < 0,05$) и клинические симптомы ДН (30,4%, 53,5% и 44,3%; $p < 0,05$).

У пациентов с МП исследование КЩС при поступлении проводилось почти в 2 раза реже, чем у пациентов с ВП другой этиологии (15% и 29% соответственно). У детей с МП наиболее часто регистрировались изолированная гипокапния (37,3% детей) и респираторный алкалоз (23,9% детей). В группе пациентов с ВП другой этиологии у 60,4% детей выявлены признаки метаболического ацидоза. Декомпенсированный респираторный ацидоз наблюдался только у детей с ВП другой этиологии. Наличие ацидоза повышало шансы другой этиологии ВП в 4,87 раза (95 % ДИ: 2,17–10,90; $p < 0,001$).

Различий по частоте развития ДН не установлено.

Шансы не микоплазменной этиологии пневмонии возрастали в 5,72 раза (95 % ДИ: 3,45 – 9,10) при наличии лейкоцитоза и в 5,61 раз (95 % ДИ: 3,70 – 8,33) при повышенном уровне нейтрофилов ($p < 0,001$). У большинства детей (288 пациентов, 63,3%) с МП уровень СРБ не превышал 29,9 мг/л. У детей с ВП другой этиологии уровень СРБ чаще всего превышал 50 мг/л, (77 пациентов, 46,7%; $p = 0,02$).

Тяжёлые и системные осложнения: деструкция лёгочной ткани, кардит и сепсис – присутствовали только у пациентов с пневмонией другой этиологии. У детей с МП единственным зарегистрированным осложнением был плеврит.

Полученные результаты использовались для построения модели бинарной логистической регрессии для оценки вероятности микоплазменной этиологии ВП. Пол был принудительно зафиксирован в модели для контроля возможного конфаундинга.

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 55,2%. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{(1 + e^{-z})} \times 100\% \quad (1)$$

где P – оценка вероятности микоплазменной этиологии пневмонии, z – значение логистической функции. Уравнение логистической функции имеет вид:

$$\begin{aligned} z = & -0,615 - 0,035X_{\text{ж}} + 0,323X_{\text{Возраст}} - 1,543X_{\text{ОРВИ}} - 1,084X_{\text{Ги}} \\ & - 1,080X_{\text{Нейтр.}} - 0,996X_{\text{СРБ}} - 2,187X_{\text{Невр.}} \end{aligned} \quad (2)$$

где $X_{\text{ж}}$ – Пол (0 – мужской, 1 – женский), $X_{\text{Возраст}}$ – Возраст (полных лет), $X_{\text{ОРВИ}}$ – предшествующие симптомы ОРВИ (0 – Нет, 1 – Есть), $X_{\text{ГИ}}$ – гастроинтестинальные проявления (0 – Нет, 1 – Есть), $X_{\text{Нейтр.}}$ – повышение количества нейтрофилов (0 – Нет, 1 – Есть), $X_{\text{СРБ}}$ – повышение СРБ выше 30 мг/л (0 – менее 30 мг/л, 1 – более 30 мг/л), $X_{\text{Невр.}}$ – хронические неврологические заболевания (0 – Нет, 1 – Есть).

Площадь под ROC-кривой для данной модели составила 0,898 (95% ДИ: 0,875 – 0,922, $p < 0,001$). Скорректированная площадь под кривой после бутстреп-валидации (1000 итераций) составила 0,895.

Оптимальный порог вероятности P составил 0,659, при нём чувствительность ($Se.$) составила 87,0%, специфичность ($Sp.$) — 80,0%.

Таким образом, построенная математическая модель, позволяет по доступным на этапе госпитализации признакам, с достаточной точностью ($AUC = 0,898$) оценить вероятность развития у ребенка ВП микоплазменной этиологии.

Все включённые в исследование дети получали АБТ на стационарном этапе лечения. При МП в 87,9% (400) случаев в качестве стартовой АБТ назначалась комбинация бета-лактамов и макролидов. В группе детей с ВП другой этиологии 69,1% (114) детей получали монотерапию бета-лактамами (67,3% (111) случаев), а комбинация бета-лактамов с макролидами была второй (27,3 % (45) случаев) по частоте тактикой АБТ.

Среди детей с МП, получавших комбинацию из двух АБ препаратов, клинический эффект был достигнут у 97,8% (409 пациентов), у 41 ребенка (10,0%) после лабораторного подтверждения МП была проведена отмена препарата, направленного на типичных бактериальных возбудителей ВП. При этом отмена второго АБ препарата у детей с МП не приводила к удлинению сроков госпитализации ($p = 0,701$).

Исследование уровня фактора, индуцируемого гипоксией-1 α у детей с внебольничной пневмонией и острыми респираторными инфекциями

В рамках нашего исследования мы определили уровень HIF-1 α в сыворотке крови в первые сутки госпитализации у 113 детей с острыми инфекциями нижних дыхательных путей (ВП и острый обструктивный бронхит) и 30 детей с острыми инфекциями верхних дыхательных путей (ОИВДП). Все пациенты были разделены на группы:

Группа 1 – 74 пациента с ВП;

Группа 2 – 39 пациентов с острым обструктивным бронхитом;

Группа 3 – 30 пациентов с ОИВДП.

При анализе уровня HIF-1 α в группах исследования выявлены статистически значимые различия. Медиана уровня HIF-1 α в сыворотке крови у пациентов с ВП (Группа 1) составила

125,94 [91,92; 141,69] пг/мл и была статистически значимо ниже, чем у пациентов с острым обструктивным бронхитом (Группа 2) — 150,50 [135,04; 162,44] пг/мл, ($p < 0,001$). Медиана уровня HIF-1 α у детей с острыми инфекциями верхних дыхательных путей (Группа 3) составляла 80,27 [67,06; 88,15] пг/мл и была ниже, чем в других группах ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

Мы провели оценку возможности использования HIF-1 α в качестве маркера уровня поражения респираторного тракта, объединив для этого группы 1 и 2. По данным ROC-анализа, концентрация HIF-1 α продемонстрировала хорошую дискриминационную способность для дифференциации уровня поражения дыхательных путей. Площадь под ROC-кривой составила 0,881 (95% ДИ: 0,824–0,937). Оптимальная точка cut-off, составила 105 пг/мл (Se. – 78,8%, Sp. — 96,7%).

У части пациентов из первой группы ВП протекала с развитием БОС. В связи с этим для дальнейшей оценки клинической значимости уровня HIF-1 α 74 пациента первой группы были разделены на две подгруппы: группа 1А — 55 детей с ВП без БОС; группа 1Б — 19 детей с ВП и БОС.

Результаты сравнения сывороточной концентрации HIF-1 α в сформированных группах представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Уровень HIF-1 α в сыворотке крови на 1 сутки госпитализации в группах исследования, Me, (n=143)

Группа	HIF-1 α (пг/мл)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	n
1А	114,9	81,7 – 133,7	55
1Б	148,7	138,9 – 174,1	19
2	150,5	135,0 – 162,4	39
3	80,3	67,1 – 88,2	30

Сывороточная концентрация HIF-1 α в группе 1А была существенно ниже, чем в группах 1Б и 2 ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Группы 1Б и 2 по уровню HIF-1 α статистически значимо не различались ($p = 0,481$). Таким образом, наличие БОС оказывало значительно более выраженное влияние на уровень HIF-1 α , чем конкретная нозологическая форма.

Связь между уровнем HIF-1 α и насыщением крови кислородом по данным пульсоксиметрии анализировалась отдельно у детей с БОС (группы 1Б и 2) и без БОС (группа 1А). У пациентов с БОС и гипоксемией (сатурация кислорода $< 95\%$) уровень HIF-1 α был статистически значимо ниже, чем при нормальном уровне сатурации ($p = 0,025$). У детей без БОС подобной зависимости не выявлено.

Для оценки клинической значимости HIF-1 α в динамике проведена повторная оценка его уровня на 4-5 сутки госпитализации у 19 детей с развитием БОС при поступлении, и 10 детей без БОС. Несмотря на то, что все пациенты с БОС систематически получали бронхолитическую терапию, у них отмечалось значимое нарастание концентрации HIF-1 α к 4-5 дню госпитализации (Me – 154,17 [136,70; 162,44] и 186,59 [170,09; 191,06] пг/мл соответственно, $p = 0,003$). У детей без БОС уровень HIF-1 α за тот же период оставался стабильным (Me – 123,39 [89,06; 139,68] и 117,92 [94,60; 135,50] пг/мл соответственно, $p = 1,000$).

HIF-1 α также является важным регулятором эритропоэза. У детей с количеством эритроцитов ниже возрастной нормы концентрация HIF-1 α был статистически значимо ниже, чем у детей с нормальным количеством эритроцитов ($p = 0,022$; (Me=85,56 [77,59; 111,05] и 127,38 [88,56; 148,46] пг/мл соответственно). Аналогично у пациентов с повышенным средним объёмом эритроцита (MCV) медиана концентрации HIF-1 α составила 85,56 [73,30; 128,79] пг/мл, а при нормальном MCV - 129,10 [89,56; 147,52] пг/мл ($p = 0,018$).

Таким образом, HIF-1 α у детей с ОРИ в первые сутки госпитализации может рассматриваться как маркёр тканевой гипоксии в том числе на субклиническом уровне. С целью оптимизации возможностей выявления субклинической гипоксии у детей с ОРИ была построена модель множественной линейной регрессии, позволяющая прогнозировать уровень HIF-1 α по рутинным клинико-лабораторным показателям.

В качестве независимых переменных были отобраны: уровень поражения дыхательных путей (верхние или нижние), наличие бронхообструктивного синдрома, повышение MCV. Наблюдаемая зависимость HIF-1 α от включённых в модель независимых переменных описывается уравнением:

$$Y_{HIF-1\alpha} = 81,968 + 43,354X_{1\text{Наличие БОС}} + 28,298X_{2\text{Поражение нижних дых.путей}} - 11,888X_{3\text{Повышение MCV}}. \quad (4)$$

Модель является статистически значимой ($F(3,139)=63,466$, $p < 0,001$) и объясняет 57,8% вариаций показателя HIF-1 α . При бутстреп-анализе направление связей оставалось стабильным, модель была стабильна и не переобучена.

Оценка уровня TREC и KREC у детей с внебольничной пневмонией и острыми респираторными инфекциями

Мы провели анализ уровня TREC и KREC в сухих пятнах крови у 105 детей с ВП, 75 детей с ОРВИ и 89 условно здоровых детей группы сравнения.

Принимая во внимание известную возрастную динамику концентраций TREC и KREC, анализ данных маркёров проводили отдельно по возрастным категориям. Половых различий уровня TREC и KREC в сухих пятнах крови не наблюдалось. Наличие фоновых хронических

заболеваний и сопутствующей патологии также не оказывало статистически значимого влияния на уровни исследуемых маркёров ($p > 0,05$).

Результаты анализа концентрации TREC в группах исследования с учётом возраста представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Концентрация TREC (коп./ 10^5 лейкоцитов) в группах исследования с учётом возрастной категории, ($n=269$); Me [Q1; Q3]

Возраст	Параметр	Группа		
		ВП	ОРВИ	Группа сравнения
1-5 лет	Me [Q1; Q3]	315,5* [163,0; 549,5]	341,5* [132,0; 616,8]	1360,0 [722,0; 2620,0]
6-12 лет	Me [Q1; Q3]	134,0* [86,1; 206,8]	162,0* [77,7; 231,0]	705,5 [418,8; 1187,5]
13-17 лет	Me [Q1; Q3]	149,0* [70,1; 229,0]	705,50** [418,8; 1187,5]	361,0 [229,3; 563,5]
Примечание: * – $p < 0,001$ при сравнении с группой сравнения ** – $p < 0,01$ при сравнении с группой сравнения				

Концентрация TREC у детей с ВП и ОРВИ была существенно ниже, чем в группе сравнения, во всех возрастных категориях. Значимых различий по уровню TREC между детьми с ВП и ОРВИ не выявлено.

Тенденция к снижению концентрации TREC с возрастом наблюдалась во всех группах, наиболее выражена она была в группе сравнения, где значимые различия ($p < 0,01$) при попарном сравнении отмечались во всех возрастных категориях. В группах детей с ВП и ОРВИ значимых различий концентрации TREC между детьми от 6 до 12 лет и подростками от 13 до 17 лет не наблюдалось ($p > 0,05$).

При объединении групп ВП и ОРВИ в общую группу ОРИ (учитывая отсутствие различий между ними) кратность снижения TREC относительно группы сравнения составила: в возрасте 1–5 лет — в 4,2 раза ($Me_{ОРИ} = 324,50$ [158,75; 571,75] коп./ 10^5 лейкоцитов; $p < 0,001$); в возрасте 6–12 лет — в 5,3 раза ($Me_{ОРИ} = 134,00$ [85,75; 219,25] коп./ 10^5 лейкоцитов; $p < 0,001$). у подростков 13–17 лет — в 2,3 раза ($Me_{ОРИ} = 155,50$ [72,00; 230,50] коп. $\times 10^5$ лейкоцитов; $p < 0,001$).

ROC-анализ показал, что уровень TREC обладал высокой дискриминационной способностью для дифференциации пациентов с ОРИ и группы сравнения во всех возрастных категориях ($AUC_{1-5 \text{ лет}} = 0,880$; 95% ДИ: 0,795 – 0,965; $AUC_{6-12 \text{ лет}} = 0,919$; 95% ДИ: 0,849 – 0,989; $AUC_{13-17 \text{ лет}} = 0,840$; 95% ДИ: 0,733 – 0,947; $p < 0,001$ во всех случаях)

Аналогично была проанализирована концентрации KREC в сухих пятнах крови в группах исследования, полученные данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Концентрация KREC (коп./10⁵ лейкоцитов) в группах исследования с учётом возрастной категории, (n=269); Me [Q1; Q3]

Возраст	Параметр	Группа		
		ВП	ОРВИ	Группа сравнения
1-5 лет	Me [Q1; Q3]	826,0* [474,8; 1217,5]	1135,0** [559,0; 2047,5]	2050,0 [1132,5; 3070,0]
6-12 лет	Me [Q1; Q3]	505,0* [318,8; 756,0]	527,0* [367,5; 772,8]	1200,0 [764,8; 1610,0]
13-17 лет	Me [Q1; Q3]	272,0** [158,0; 375,0]	285,0 [220,0; 462,0]	579,0 [378,8; 931,5]
Примечание: * – $p < 0,001$ при сравнении с группой сравнения ** – $p < 0,05$ при сравнении с группой сравнения				

Концентрация KREC была значимо ниже у детей с ВП по сравнению с группой сравнения во всех возрастных категориях. У пациентов с ОРВИ достоверное снижение уровня KREC отмечено в возрастных группах 1–5 и 6–12 лет. Значимых различий по концентрации KREC между группами ВП и ОРВИ не выявлено ($p > 0,05$ во всех возрастах).

Возрастная динамика KREC была более сглаженной, чем у TREC. Наиболее отчётливые возрастные различия наблюдались в группе сравнения ($p < 0,01$ для всех попарных сравнений).

ROC-анализ показал, что концентрация KREC обладает удовлетворительной дискриминационной способностью в отношении дифференциации детей с ОРВИ и здоровых сверстников во всех возрастных категориях: $AUC_{1-5 \text{ лет}} = 0,710$; 95% ДИ: 0,593; 0,827; $AUC_{6-12 \text{ лет}} = 0,787$; 95% ДИ: 0,682; 0,892; $AUC_{13-17 \text{ лет}} = 0,763$; 95% ДИ: 0,635; 0,891; $p < 0,01$ для всех трёх значений

Поскольку статистически значимые различия концентраций TREC и KREC между ВП и ОРВИ отсутствовали, все пациенты с ОРВИ в каждой возрастной категории были разделены на квартили по уровню TREC и по уровню KREC.

Медиана срока от начала заболевания до госпитализации у детей с ВП в возрасте от 1 до 5 лет, вошедших в 1 квартиль по концентрации TREC ($TREC < 159$ коп./10⁵ лейкоцитов) составила 2,00 [1,25; 4,50] дня, у пациентов из 2–4 квартилей – 7,00 [4,75; 7,25] дня ($p = 0,002$). У больных ВП из 1 квартиля по уровню TREC, достоверно чаще регистрировалась ДН при поступлении: 81,5% по сравнению с 48,7% в группе 2–4 квартилей ($p = 0,003$).

В отличие от TREC, уровень KREC не продемонстрировал значимых ассоциаций с клиническими параметрами.

У 43,5% детей, входящих в 1 квартиль и у 11,2% пациентов 2-4 квартилей по концентрации TREC, отмечалось повышение уровня лейкоцитов ($p < 0,001$). Нейтрофилёз наблюдался у 58,7% детей из 1 квартиля, и только у 20,1% пациентов из 2-4 квартилей ($p < 0,001$). У 60,9% детей,

входящих в 1 квартиль по уровню TREC и 29,1% детей из 2-4 квартилей был снижен уровень лимфоцитов ($p < 0,001$).

При анализе связи уровня KREC с показателями лейкоцитарной формулы статистически значимые различия обнаружены между детьми с концентрацией KREC ниже и выше медианы.. Повышение уровня лейкоцитов наблюдалось у 30,0% детей с уровнем KREC ниже медианы и 8,9% детей с уровнем KREC выше медианы ($p = 0,002$). Нейтрофилёз регистрировался у 40,4% детей с KREC ниже медианы и у 19,8% детей с KREC выше медианы ($p = 0,002$).

Медиана СРБ у детей, входящих в 1 квартиль по уровню TREC более чем в 2 раза превышала таковую в объединённой группе 2–4 квартилей (11,35 [3,25; 24,07] мг/л, $p < 0,001$). Медиана СРБ у детей 1-2 квартиля по KREC составила 19,80 [6,60; 61,40] мг/л, у детей 3-4 квартилей – 8,90 [2,55; 18,15] мг/л ($p < 0,001$).

Дети, вошедшие в 1 квартиль по уровню TREC, проводили в стационаре в среднем на 2 дня больше, чем у детей с более высоким уровнем TREC (Me – 6,00 [5,00; 8,75] и 4,00 [3,00; 5,00] дней соответственно, $p = 0,022$).

Таким образом, определение уровня TREC и KREC наиболее целесообразно для прогнозирования тяжести течения внебольничной пневмонии у детей до 5 лет с учётом наибольших рисков неблагоприятных исходов.

На основании вышеизложенных данных нами был разработан алгоритм дифференцированного подхода к диагностике и прогнозированию тяжести течения внебольничной пневмонии у детей с использованием TREC и KREC в качестве маркёров активности адаптивного иммунитета у детей группы риска для выбора оптимальной терапевтической тактики (Рисунок 2).

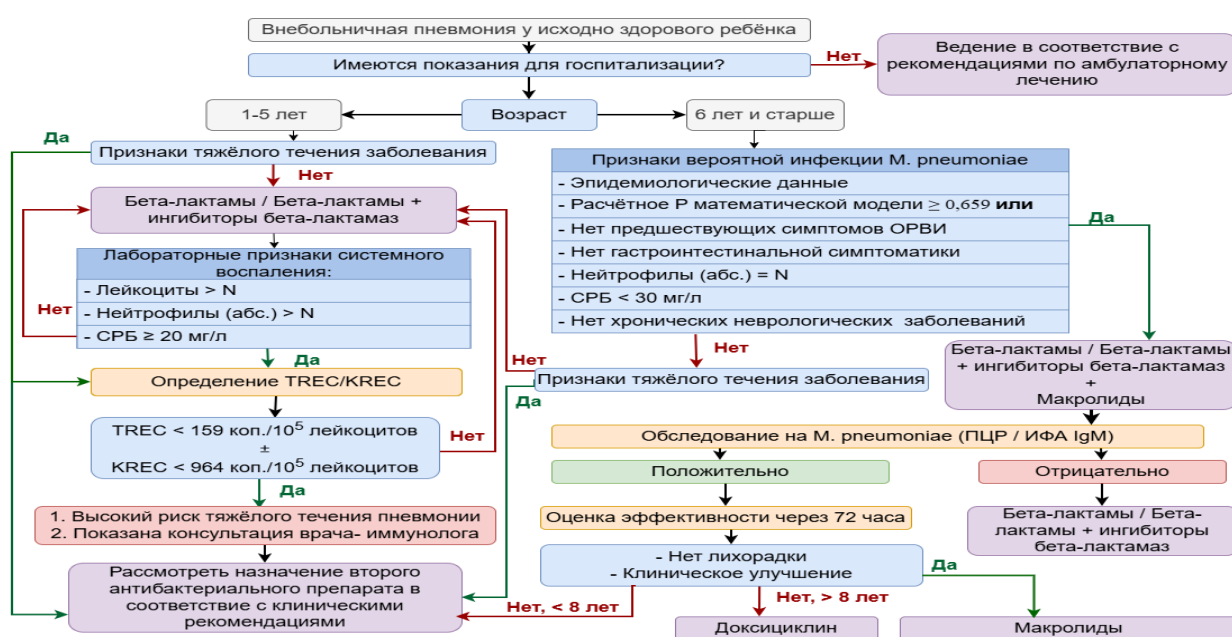


Рисунок 2 – Алгоритм комплексного подхода к прогнозированию тяжести течения внебольничной пневмонии у детей для выбора оптимальной терапевтической тактики

Таким образом, в ходе подготовки диссертационной работы решена научная задача по разработке и обоснованию нового комплексного подхода к прогнозированию тяжести течения внебольничной пневмонии у детей на основании синтеза клинико-лабораторных данных и оценки активности адаптивного иммунитета (TREC, KREC). Это позволило разработать и предложить клинический алгоритм для прогнозирования тяжести течения внебольничной пневмонии у детей и выбора оптимальной терапевтической тактики.

ВЫВОДЫ

1. В эпидемиологическом сезоне 2023-2024 годов на фоне значительного увеличения доли *Mycoplasma pneumoniae* в этиологической структуре внебольничных пневмоний у детей, ведущими клинико-эпидемиологическими особенностями внебольничных пневмоний микплазменной этиологии были острое начало без предшествующей вирусной инфекции ($p < 0,001$), без развития лейкоцитоза ($p < 0,001$) и нейтрофилёза ($p < 0,001$), с умеренным повышением С-реактивного белка до 30 мг/л ($p < 0,001$) у детей школьного возраста ($p < 0,001$) и без фоновой соматической патологии ($p < 0,001$).

2. У детей с внебольничной пневмонией исходно получающих на стационарном этапе лечения комбинированную антибактериальную терапию бета-лактамами и макролидами, после получения положительного результата ПЦР или ИФА на IgM к *Mycoplasma pneumoniae*, отмена бета-лактамов не сопровождается увеличением продолжительности стационарного лечения ($p > 0,05$).

3. Повышение сывороточного уровня HIF-1 α у детей с внебольничной пневмонией и другими острыми респираторными инфекциями, ассоциируется с поражением нижних дыхательных путей и наличием бронхообструктивного синдрома ($p < 0,001$), указывает на наличие тканевой гипоксии и позволяет выявлять скрытую гипоксию у пациентов без явных симптомов дыхательной недостаточности.

4. Выявлено снижение уровней TREC ($p < 0,01$) и KREC ($p < 0,05$) у детей с внебольничной пневмонией и другими острыми респираторными инфекциями по сравнению со здоровыми сверстниками, что обосновывает использование данных показателей в качестве маркёров напряжённости адаптивного иммунного ответа. Концентрации TREC и KREC в периферической крови у детей 1-5 лет: TREC < 159 коп./ 10^5 лейкоцитов, KREC < 964 коп./ 10^5 лейкоцитов, 6-12 лет: TREC < 86 коп./ 10^5 лейкоцитов, KREC < 527 коп./ 10^5 лейкоцитов, 13-17 лет: TREC < 72 коп./ 10^5 лейкоцитов, KREC < 278 коп./ 10^5 лейкоцитов связаны с повышением абсолютного числа лейкоцитов ($p < 0,01$) и нейтрофилов ($p < 0,01$); уровнем С-реактивного белка выше 20 мг/л ($p < 0,01$).

5. Установлено, что у детей от 1 до 5 лет с внебольничной пневмонией уровень TREC ниже 159 коп./105 лейкоцитов является прогностическим маркёром, указывающим на высокую вероятность развития дыхательной недостаточности ($p = 0,003$) и удлинения сроков госпитализации ($p=0,022$).

6. Разработан алгоритм, позволяющий на основании рутинных клинико-лабораторных данных, формировать группу детей с внебольничной пневмонией, нуждающихся в оценке активности адаптивного иммунного ответа с помощью определения концентрации TREC и KREC для прогнозирования тяжести течения заболевания и оптимизации терапевтической тактики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В условиях эпидемического подъёма заболеваемости внебольничной пневмонией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* среди детей, для повышения точности ранней этиологической диагностики рекомендуется учитывать комплекс клинико-лабораторных признаков, включающий острое начало без предшествующей вирусной инфекции, отсутствие лейкоцитоза и нейтрофилёза на фоне умеренного повышения С-реактивного белка до 30 мг/мл у детей школьного возраста без фоновой соматической патологии.

2. При положительном результате ПЦР или ИФА на IgM к *Mycoplasma pneumoniae* у детей с внебольничной пневмонией получающих в качестве стартовой терапии бета-лактамамы в комбинации с макролидами рекомендуется рассмотреть отмену бета-лактамного антибактериального препарата.

3. Детям с внебольничной пневмонией рекомендуется определение расчётного уровня HIF-1 α для оценки вероятности развития и степени тканевой гипоксии. Исследование уровня HIF-1 α в сыворотке крови показано детям с тяжёлым течением пневмонии без клинических признаков дыхательной недостаточности и/или снижения сатурации.

4. В комплекс обследования детей от 1 до 5 лет с внебольничной пневмонией при наличии выраженных признаков системного воспаления (лейкоцитоз, нейтрофилёз, повышение уровня С-реактивного белка > 20 мг/л), рекомендовано включать оценку уровней TREC и KREC, как маркёров напряжённости адаптивного иммунного ответа.

5. Детей от 1 до 5 лет с внебольничной пневмонией и уровнем TREC менее 159 коп./10⁵ лейкоцитов следует относить к группе высокого риска развития дыхательной недостаточности и удлинения сроков госпитализации.

6. Для формирования группы детей с внебольничной пневмонией, нуждающихся в оценке активности адаптивного иммунного ответа с помощью определения концентрации TREC и KREC, рекомендуется использовать разработанный алгоритм. Применение алгоритма позволяет

прогнозировать тяжесть течения заболевания, длительность госпитализации и определять оптимальную терапевтическую тактику.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Лигская Е.В.** Роль иммунного ответа в развитии гипоксических осложнений респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей / Лигская Е.В., Корсунский А.А., Еремеева А.В., Сатышев О.В., Кудлай Д.А. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** - 2024. - Т. 103, № 4. - С. 142-150. [Scopus].
2. **Лигская Е.В.** Уровень фактора, индуцируемого гипоксией, 1-альфа (HIF-1 α) в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией / Лигская Е.В. // **Российский педиатрический журнал.** - 2025. - Т. 6, № 2. - С. 105.
3. **Лигская Е.В.** Оценка фактора, индуцируемого гипоксией-1 α , у детей с острыми инфекциями органов дыхания в зависимости от уровня поражения и особенностей течения заболевания / Лигская Е.В., Еремеева А.В., Корсунский А.А., Кудлай Д.А. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** - 2025. - Т. 104, № 2. - С. 82-91. [Scopus].
4. **Лигская Е.В.** Уровень фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа, в сыворотке крови у детей с обструктивным бронхитом / Лигская Е.В. // **Российский педиатрический журнал.** - 2025. - Т. 28, № S1. - С. 59.
5. **Лигская Е.В.** Количественные показатели TREC и KREC как предикторы тяжести течения острых респираторных инфекций у детей / Лигская Е.В., Еремеева А.В., Кудлай Д.А., Сатышев О.В., Гордукова М.А., Корсунский А.А. // **Молекулярная медицина.** - 2025. - Т. 23, № 6. - С. 21-29. [Chemical Abstracts].
6. **Лигская Е. В.** Внебольничная пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae* у детей: клинические и лабораторные особенности / Е. В. Лигская // Сперанские чтения – 2026. Материалы VI научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием. Москва, 2026 / Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), под ред. Афукова И. И., Корсунского А. А., Смирновой Г.И. – Москва: 2026. - С. 44.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой

HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha) – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа

KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle) – рекомбинационное кольцо капта-делеционного элемента

Se – Sensetivity – чувствительность

Sp – Specificity – специфичность

TREC (T-cell Receptor Excision Circle) – эксцизионное кольцо Т-клеточного рецептора

АБТ – антибактериальная терапия

БОС – бронхообструктивный синдром

ВП – внебольничная пневмония

ДН – дыхательная недостаточность

ИДС – информированное добровольное согласие

ИФА – иммуноферментный анализ

МП – микоплазменная пневмония

ОРИ – острая респираторная инфекция

ОИВДП – острая инфекция верхних дыхательных путей

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СРБ – С-реактивный белок