

Прогностическое значение лимфоцитов периферической крови при внебольничной пневмонии у детей

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-1-21-31>

УДК 616.24-002-053.3-06:616.15-07

Дата поступления: 19.09.2024

Дата принятия: 30.10.2024

Дата публикации: 21.03.2025

**Изюрова Н. В., Савочкина А. Ю.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уральский федеральный округ, Челябинская область, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Россия

Изюрова Наталья Владимировна — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ORCID ID: 0000-0002-0049-2194, e-mail: natusaz@live.ru.

Савочкина Альбина Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующий кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ORCID ID: 0000-0002-0536-0924, e-mail: alina7423@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Несмотря на существенное снижение заболеваемости пневмонией, внебольничная пневмония остается одной из основных причин смерти детей вне неонатального периода. Являясь ключевым компонентом иммунной системы, CD4⁺ Т-клетки значительно влияют на повреждение легочной ткани. До инициации адаптивного иммунного ответа НК-клетки не только продуцируют цитокины, связанные с противовирусным иммунитетом, но также непосредственно участвуют в быстром выведении инфицированных клеток.

Цель. Определить изменения субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей в разных возрастных группах с внебольничной пневмонией и оценить их прогностическую значимость в зависимости от тяжести внебольничной пневмонии.

Материалы и методы. Было обследовано 117 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с рентгенологически подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии тяжелой (29 детей) и нетяжелой (88 детей). Все дети были разделены на 4 возрастные группы (1–3 года, 4–7 лет, 8–12 лет, 13–18 лет). Фенотипирование и дифференцировка субпопуляций лимфоцитов проводились методом проточной цитометрии.

Результаты. По результатам исследования было выявлено снижение количества НК-лимфоцитов в периферической крови у детей с тяжелой внебольничной пневмонией по сравнению с детьми с нетяжелой внебольничной пневмонией во всех возрастных группах, а также обнаружена ассоциация НК-лимфоцитов и TNK-лимфоцитов с тяжестью внебольничной пневмонии у детей.

Заключение. Снижение количества НК-лимфоцитов в периферической крови у детей с тяжелой внебольничной пневмонией во всех возрастных группах по сравнению с детьми с нетяжелой внебольничной пневмонией, а также связь между снижением количества НК-лимфоцитов и TNK-лимфоцитов и тяжестью внебольничной пневмонии у детей может рассматриваться независимым маркером тяжести данного заболевания.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, прогноз, тяжелая пневмония, субпопуляции лимфоцитов

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Изюрова Н.В., Савочкина А.Ю. Прогностическое значение лимфоцитов периферической крови при внебольничной пневмонии у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (1): 21–31. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-1-21-31>

Для корреспонденции:

Изюрова Наталья Владимировна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 454092, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Россия.

E-mail: natusaz@live.ru.

For correspondence:

Izyurova Natalia Vladimirovna, Assistant of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Pediatrics of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Southern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 454092, Ural Federal District, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, Vorovskiy str., 64, Russia.

E-mail: natusaz@live.ru.

Prognostic value of peripheral blood lymphocytes in community-acquired pneumonia in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-1-21-31>

Date of receipt: 19.09.2024

Date of acceptance: 30.10.2024

Date of publication: 21.03.2025

Natalia V. Iziurova, Albina Yu. Savochkina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 454092, Ural Federal District, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, Vorovskiy str., 64, Russia

Iziurova Natalia Vladimirovna — Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “South Ural Medical State University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID: 0000-0002-0049-2194, e-mail: natusaz@live.ru.

Savochkina Albina Yurievna — Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “South Ural Medical State University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID: 0000-0002-0536-0924, e-mail: alina7423@mail.ru.

Abstract

Introduction. Despite a significant decrease in mortality from pneumonia, pneumonia remains the main cause of death in children outside the neonatal period. As a key component of the immune system, CD4⁺ T cells significantly affect lung tissue damage. Prior to the initiation of an adaptive immune response, NK cells not only produce cytokines associated with antiviral immunity, but are also directly involved in the rapid elimination of infected cells.

Objective. To determine changes in lymphocyte subpopulations in peripheral blood in children in different age groups with community-acquired pneumonia and to assess their prognostic significance depending on the severity of community-acquired pneumonia.

Materials and methods. 117 children aged 1 to 18 years with radiologically confirmed diagnosis of community-acquired pneumonia were examined, severe (29 children) and mild (88 children). All children were divided into 4 age groups (1–3 years old, 4–7 years old, 8–12 years old, 13–18 years old). Blood levels of lymphocytes and their subpopulations were determined in all children using flow cytometry.

Results. According to the results of the study, a decrease in the number of NK-lymphocytes in the peripheral blood of children with severe community-acquired pneumonia was revealed compared with children with mild community-acquired pneumonia in all age groups, and an association of NK-lymphocytes and TNK-lymphocytes with the severity of community-acquired pneumonia in children was found.

Conclusions. A decrease in the number of NK-lymphocytes in peripheral blood in children with severe community-acquired pneumonia in all age groups compared with children with mild community-acquired pneumonia, as well as the association between a decrease in the number of NK-lymphocytes and TNK-lymphocytes and the severity of community-acquired pneumonia in children can be considered an independent marker of the severity of this disease.

Keywords: community-acquired pneumonia, children, prognosis, severe pneumonia, lymphocyte subpopulations

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

For citation: Izyurova N.V., Savochkina A.Y. Prognostic value of peripheral blood lymphocytes in community-acquired pneumonia in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (1): 21–31. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-1-21-31>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительное снижение общей детской смертности, внебольничная пневмония (ВП) остается одной из причин смерти детей вне неонатального периода. Внебольничная пневмония также может приводить к обострению хронических заболеваний и ухудшать долгосрочное здоровье легких, снижая их функцию [1].

Этиологическая структура пневмоний у детей весьма разнообразна и зависит от возраста ребенка. Данные об этиологии внебольничной пневмонии у детей сильно разнятся, что может быть объяснено различными эпидемическими условиями, в которых проводились исследования. Наиболее

часто возбудителями ВП у детей являются различные бактерии и вирусы, однако в большинстве случаев этиология ВП остается неустановленной [2]. По данным проведенного в США крупномасштабного популяционного исследования, у детей до 18 лет, госпитализированных с клиникой ВП, имевших рентгенологическое подтверждение ВП и у которых были получены образцы для этиологического исследования (n = 2222), вирусы были выявлены у 66,2% [3]. Тяжесть клинических проявлений внебольничной пневмонии значительно варьируется. Следовательно, как дифференциация вирусной и бактериальной инфекции, так и точная оценка и прогнозирование тяжести

заболевания имеют решающее значение для эффективного лечения пациентов с внебольничной пневмонией, включая решение о назначении антибиотиков и госпитализации. У взрослых обе эти цели достигаются гораздо легче, чем у детей, особенно в первые годы жизни. Ограниченная возможность получения секрета нижних дыхательных путей или мокроты у детей младшего возраста, учитывая их слабую откашливающую способность и неспособность отхаркивать мокроту, является наиболее важным препятствием для получения достаточного количества образцов из дыхательных путей для этиологической идентификации с помощью микробиологических методов у пациентов младшего возраста [4].

В качестве одного из наиболее простых способов отслеживания состояния пациентов с пневмонией является общий анализ крови, в котором обычно измеряют количество лейкоцитов, уровни нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов. Среди них нейтрофилы, лимфоциты и моноциты являются общими показателями воспаления человеческого организма и иммунного статуса [5]. Общее количество лейкоцитов колеблется в педиатрической популяции, особенно в ранний период жизни. Следовательно, референсные значения различаются между возрастными группами. В целом значение, превышающее $11 \times 10^9/\text{л}$, считается лейкоцитозом [2, 6]. В некоторых исследованиях было подчеркнуто, что лейкоциты имели наименьшую положительную прогностическую ценность по сравнению с уровнем в сыворотке крови прокальцитонина и С-реактивного белка [7]. В исследовании Zhu F. и др. было отмечено, что процентное содержание нейтрофилов по сравнению с общим количеством лейкоцитов лучше отражало наличие бактериальной инфекции [8].

Учитывая вирусно-бактериальную этиологию пневмонии, особенно у детей до 5 лет, клеточный и гуморальный иммунитет играет ключевую роль в защите организма от вирусных инфекций, а активация и нарушение иммунной функции оказывают значительное влияние на прогрессирование заболевания и прогноз. В последние годы было обнаружено, что респираторные вирусные инфекции часто вызывают снижение количества лимфоцитов в периферической крови [9]. Предыдущие исследования предполагали, что это может быть связано с индуцированным вирусом разрушением Т-клеток. Так, Liu B. и др. продемонстрировали,

что инфекция гриппа А (H1N1) может вызывать апоптоз клеток тимуса и его атрофию [10].

Являясь ключевым компонентом иммунной системы, CD4^+ Т-клетки значительно влияют на повреждение легких, вызванные вирусной инфекцией. Т-клетки CD4^+ стимулируют активацию и дифференцировку В-клеток. Т-клетки CD4^+ также способствуют дифференцировке Т-клеток CD8^+ в цитотоксические эффекторы и клетки памяти, а также локализации Т-клеток памяти CD8^+ в инфицированных дыхательных путях. Кроме того, цитотоксичность, которая потенциально может непосредственно уничтожать инфицированные клетки, является все более доказанной функцией CD4^+ Т-клеток. CD8^+ цитотоксические Т-клетки распознают инфицированные вирусом клетки, индуцируют апоптоз и продуцируют провоспалительные цитокины для ингибирования репликации вируса, такие как $\text{IFN}\gamma$. В исследовании Liu B. и др. 2023 года было отмечено значительное снижение NK-клеток у детей с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом гриппа В [9].

На данный момент информация о состоянии лимфоцитов и их субпопуляций при вирусно-бактериальных пневмониях у детей в разных возрастных группах малочисленна, что явилось целью данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — определить изменения субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей в разных возрастных группах с внебольничной пневмонией и оценить их прогностическую значимость в зависимости от тяжести внебольничной пневмонии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии, кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии и в НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследовании приняли участие 117 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с рентгенологически подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии тяжелой (29 детей) и нетяжелой (88 детей), госпитализированные в отделения респираторных инфекций МБУЗ ДГКБ № 7 и МАУЗ ДГКБ № 8 г. Челябинска. Все дети были разделены на 4 возрастные группы (1–3 года, 4–7 лет, 8–12 лет, 13–

18 лет) и были сопоставимы по полу и возрасту. Критерии включения пациентов в исследование: возраст с 1 года до 17 лет 11 месяцев и 30 дней, диагноз внебольничной пневмонии, выставленный в соответствии с критериями, указанными в Клинических рекомендациях по внебольничным пневмониям у детей 2015 года, отредактированный согласно рекомендациям 2022 года, принятым в Российской Федерации [2].

Критерии исключения: отказ родителей от участия в предлагаемом исследовании, наличие хронических заболеваний в анамнезе, в том числе бронхиальная астма, аллергический ринит, ювенильный ревматоидный артрит, диффузные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, патология центральной нервной системы.

Фенотипирование и дифференцировка субпопуляций лимфоцитов проводились методом проточной цитометрии на аппарате Navios 6/2 (Beckman Coulter, США). Забор крови осуществляли в пробирки с антикоагулянтом К2 ЭДТА в 1 сутки с момента госпитализации утром натощак. Были определены маркеры субпопуляций: Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), Т-цитотоксических ($CD3^+CD8^+$), ТНК-лимфоцитов ($CD3^+CD16^+CD56^+$), НК-лимфоцитов ($CD3^-CD16^+CD56^+$), В-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$).

Обработка полученных результатов выполнена с помощью статистических программ в пакете IBM SPSS (v. 23). Для суждения о достоверности различий количественных признаков в независимых группах были использованы критерии Краскала — Уоллиса и Манна — Уитни. При 3 и более повторных наблюдениях — критерий Фридмана, с последующим попарным сравнением в двух связанных или зависимых группах с помощью кри-

терия Уилкоксона. Для оценки различий между основной группой и группой сравнения данные сводили в таблицы сопряженности, которые анализировали с помощью критерия отношения правдоподобия (хи-квадрат максимального правдоподобия). В случае слабой насыщенности ячеек таблиц сопряженности (минимальные ожидаемые менее 4) оценку статистической значимости проводили с помощью точного перестановочного метода в пакете Cytel Studio StatXact (version 7.0; Cytel Software Corporation). Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции по Спирмену.

Во всех случаях обнаруженные эффекты считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования было отмечено снижение абсолютного количества ТНК-лимфоцитов ($CD3^+CD16^+CD56^+$) у детей с тяжелой ВП во всех возрастных группах, за исключением детей с 13 до 18 лет, по сравнению с детьми с нетяжелой внебольничной пневмонией. При сравнении уровня НК-лимфоцитов ($CD3^-CD16^+CD56^+$), в периферической крови у детей с ВП было обнаружено снижение как относительных, так и абсолютных значений данных показателей у детей с тяжелой ВП во всех возрастных группах. Относительное количество В-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$) было выше в группе детей с тяжелой ВП в возрастной группе с 4 до 7 лет и с 8 до 12 лет по отношению к детям с нетяжелой внебольничной пневмонией. Кроме того, было отмечено снижение количества Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) у детей с 1 года до 3 лет с тяжелой ВП при сравнении с детьми с нетяжелой внебольничной пневмонией (таблица 1).

Таблица 1. Показатели субпопуляций лимфоцитов у детей с внебольничной пневмонией тяжелой и нетяжелой в различные возрастные периоды, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) (таблица автора)

Table 1. Indicators of lymphocyte subpopulations in children with community-acquired pneumonia, severe and mild, at different age periods, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) (author's table)

Возрастная группа, лет	Нетяжелая пневмония (n = 29, 21, 20, 18)	Тяжелая пневмония (n = 12, 9, 4, 4)	Значимость различий p
Т-лимфоциты ($CD3^+$), %			
1–3	70,0 (47,8–80,3)	68,7 (44,4–80,2)	$p_{1-2}=0,4$ $p_{1-3}=0,5$ $p_{2-3}=0,9$
4–7	68,4 (51,7–83,8)	67,2 (49,1–81,5)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,9$

Таблица 1. Показатели субпопуляций лимфоцитов у детей с внебольничной пневмонией тяжелой и нетяжелой в различные возрастные периоды, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) (таблица автора)Table 1. Indicators of lymphocyte subpopulations in children with community-acquired pneumonia, severe and mild, at different age periods, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) (author's table)

Т-лимфоциты (CD3 ⁺), %			
8–12	70,4 (61,9–88,1)	68,7 (76,5–68,7)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,4$
13–18	73,9 (63,8–80,5)	68,4 (68,2–79,4)	$p_{1-2}=0,3$ $p_{1-3}=0,5$ $p_{2-3}=0,2$
Т-лимфоциты (CD3 ⁺), абс.			
1–3	1950,0 (757,0–3996,0)	1267,0 (374,0–3993,0)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,8$ $p_{2-3}=0,05$
4–7	1667,0 (755,0–3424,0)	1267,0 (968,0–4050,0)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,9$
8–12	1659,0 (768,0–3974,0)	1267,0 (1267,0–2234,0)	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=0,2$ $p_{2-3}=0,5$
13–18	1207,5 (680,0–2401,0)	1222,0 (977,0–1374,0)	$p_{1-2}=0,07$ $p_{1-3}=0,06$ $p_{2-3}=0,4$
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %			
1–3	35,7 (21,8–50,6)	33,0 (17,7–40,3)	$p_{1-2}=0,009$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,3$
4–7	34,3 (24,2–54,4)	33,0 (22,7–49,2)	$p_{1-2}=0,3$ $p_{1-3}=0,06$ $p_{2-3}=0,6$
8–12	36,5 (19,1–62,4)	33,0 (33,0–50,9)	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,4$
13–18	44,0 (29,4–51,6)	45,7 (33,0–48,7)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,6$
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), абс.			
1–3	1022,0 (393,0–3083,0)	610,0 (149,0–1788,0)	$p_{1-2}=0,4$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=0,021$
4–7	805,0 (401,0–2257,0)	655,0 (610,0–2428,0)	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,8$
8–12	880,5 (322,0–1997,0)	610,0 (610,0–1675,0)	$p_{1-2}=0,3$ $p_{1-3}=0,2$ $p_{2-3}=0,3$
13–18	758,0 (11,0–1544,0)	654,0 (610,0–844,0)	$p_{1-2}=0,3$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,4$
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %			
1–3	26,3 (10,9–44,3)	25,3 (20,1–36,8)	$p_{1-2}=0,008$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,7$
4–7	26,0 (18,7–42,8)	25,3 (20,9–29,4)	$p_{1-2}=0,3$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=0,8$
8–12	25,5 (15,3–43,1)	25,3 (12,1–25,3)	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=0,5$ $p_{2-3}=0,3$

Таблица 1. Показатели субпопуляций лимфоцитов у детей с внебольничной пневмонией тяжелой и нетяжелой в различные возрастные периоды, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) (таблица автора)Table 1. Indicators of lymphocyte subpopulations in children with community-acquired pneumonia, severe and mild, at different age periods, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) (author's table)

Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %			
13–18	25,7 (16,6–47,6)	22,6 (19,9–26,7)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,7$ $p_{2-3}=0,4$
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), абс.			
1–3	827,0 (252,0–1797,0)	466,0 (195,0–1865,0)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,2$ $p_{2-3}=0,1$
4–7	636,0 (328,0–1395,0)	466,0 (286,0–1429,0)	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=0,9$
8–12	625,5 (229,0–1530,0)	466,0 (399,0–466,0)	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,2$
13–18	448,5 (240,0–861,0)	374,0 (284,0–466,0)	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=0,7$ $p_{2-3}=0,3$
Иммунорегуляторный индекс Тх/Тц			
1–3	1,3 (0,6–4,1)	1,3 (0,7–1,6)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,1$
4–7	1,3 (0,7–2,7)	1,3 (0,9–2,1)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,08$ $p_{2-3}=0,6$
8–12	1,3 (0,4–3,2)	1,3 (1,3–4,2)	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,7$ $p_{2-3}=0,5$
13–18	1,6 (0,6–2,9)	2,0 (1,3–2,3)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,8$ $p_{2-3}=0,4$
ТНК-лимфоциты (CD3 ⁺ CD56 ⁺), %			
1–3	1,1 (0,1–50,4)	0,2 (0,2–1,4)	$p_{1-2}=0,7$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,014$
4–7	2,8 (0,9–7,2)	1,0 (0,2–23,0)	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,006$
8–12	2,8 (0,2–6,8)	0,2 (0,0–0,2)	$p_{1-2}=0,7$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,004$
13–18	2,9 (0,5–9,6)	1,3 (0,2–5,3)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,06$ $p_{2-3}=0,2$
ТНК-лимфоциты (CD3 ⁺ CD56 ⁺), абс.			
1–3	40,0 (6,0–17,82)	7,5 (4,0–46,0)	$p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=0,08$ $p_{2-3}=0,003$
4–7	73,0 (9,0–306,0)	19,0 (4,0–752,0)	$p_{1-2}=0,7$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,037$
8–12	61,5 (3,0–205,0)	4,0 (1,0–4,0)	$p_{1-2}=0,7$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,004$
13–18	52,0 (17,0–148,0)	19,0 (4,0–93,0)	$p_{1-2}=0,3$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,1$

Таблица 1. Показатели субпопуляций лимфоцитов у детей с внебольничной пневмонией тяжелой и нетяжелой в различные возрастные периоды, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) (таблица автора)Table 1. Indicators of lymphocyte subpopulations in children with community-acquired pneumonia, severe and mild, at different age periods, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) (author's table)

NK-лимфоциты (CD3 ⁺ CD56 ⁺), %			
1–3	10,0 (4,2–20,6)	5,8 (3,4–28,4)	$p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=0,001$
4–7	14,5 (5,1–26,9)	5,8 (3,4–8,3)	$p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}<0,001$
8–12	12,2 (3,3–24,5)	5,8 (3,6–5,8)	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,5$ $p_{2-3}=0,002$
13–18	9,1 (3,0–23,0)	5,8 (4,8–5,8)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,009$
NK-лимфоциты (CD3 ⁺ CD56 ⁺), абс.			
1–3	313,0 (113,0–650,0)	107,0 (89,0–318,0)	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,6$ $p_{2-3}<0,001$
4–7	392,0 (46,0–938,0)	107,0 (84,0–272,0)	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,003$
8–12	284,0 (50,0–1234,0)	107,0 (107,0–119,0)	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=0,013$
13–18	201,0 (67,0–501,0)	84,0 (84,0–107,0)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,013$
В-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁺), %			
1–3	17,5 (10,7–34,3)	22,5 (13,3–33,0)	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,08$ $p_{2-3}=0,1$
4–7	14,5 (7,0–32,4)	22,5 (10,7–43,8)	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,01$
8–12	13,8 (6,5–29,1)	22,5 (19,3–22,5)	$p_{1-2}=0,3$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,007$
13–18	13,8 (7,5–26,9)	23,8 (13,4–25,1)	$p_{1-2}=0,7$ $p_{1-3}=0,7$ $p_{2-3}=0,05$
В-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁺), абс.			
1–3	601,0 (190,0–1171,0)	415,0 (222,0–1351,0)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,2$ $p_{2-3}=0,1$
4–7	336,0 (85,0–765,0)	415,0 (360,0–1453,0)	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,08$
8–12	278,0 (106,0–766,0)	415,0 (415,0–639,0)	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,1$
13–18	251,0 (81,0–920,0)	362,0 (234,0–416,0)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,9$ $p_{2-3}=0,1$

Примечание: p_{2-3} — статистически значимые отличия между детьми с тяжелой и нетяжелой внебольничной пневмонией и в группе сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 2. Взаимосвязи между степенью тяжести внебольничной пневмонии и количеством ТНК-лимфоцитов, NK-лимфоцитов у детей с внебольничной пневмонией (таблица автора)

Table 2. The relationship between the severity of community-acquired pneumonia and the number of TNK-lymphocytes, NK-lymphocytes in children with community-acquired pneumonia (author's table)

Дети с внебольничной пневмонией тяжелой и нетяжелой (n = 117)		
Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p
Степень тяжести внебольничной пневмонии — ТНК-лимфоциты (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), абс.	–0,468	<0,001
Степень тяжести внебольничной пневмонии — NK-лимфоциты (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), абс.	–0,511	<0,001

При проведении корреляционного анализа между степенью тяжести пневмонии и иммунологическими показателями были выявлены отрицательные взаимосвязи с количеством ТНК-лимфоцитов и NK-лимфоцитов (таблица 2).

В результате проведенного исследования установлены изменения со стороны Т-лимфоцитов, в частности, снижение Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) у детей в возрасте 1–3 года с тяжелой ВП при сравнении с детьми с нетяжелой внебольничной пневмонией. Эффекторные CD4⁺ клетки способны оказывать помощь, необходимую как CD8⁺ Т-клеткам, так и В-клеткам для достижения их полного функционального потенциала, а также осуществлять прямые эффекторные функции посредством цитолиза инфицированных вирусом клеток. После заражения вирусом CD4⁺ Т-клетки сохраняются длительно с повышенной способностью защищать от вторичной инфекции благодаря их способности реагировать более быстро и устойчиво при контакте с антигеном. Кроме того, в отличие от наивных клеток, которые остаются в лимфоидной ткани, клетки памяти локализуются в периферических участках, готовые реагировать на вторичный вызов в очаге инфекции [11, 12].

Снижение NK-лимфоцитов во всех возрастных группах у детей с тяжелой внебольничной пневмонией, полученное в нашем исследовании, согласуется с аналогичными исследованиями, проведенными у взрослых пациентов. Многочисленные исследования вируса гриппа А показали, что снижение лейкоцитов периферической крови, лимфоцитов и подмножеств лимфоцитов является иммунным процессом организма на ранних стадиях заболевания [13, 14].

Ранее проведенные исследования также показали, что общее количество лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток было значительно снижено

в острой фазе у взрослых с пневмонией, вызванной вирусом гриппа В [15].

В последние годы было обнаружено, что респираторные вирусные инфекции также часто вызывают снижение количества лимфоцитов в периферической крови. Большое количество исследований показало, что количество CD4⁺, CD8⁺ Т-клеток и NK-клеток было значительно снижено у пациентов с COVID-19 и было связано с тяжестью COVID-19 и прогнозом, и как CD8⁺, так и CD4⁺ Т-клетки служили диагностическими маркерами COVID-19 и предикторами тяжести заболевания, что согласуется с данными проведенного нами исследования [16, 17].

Клетки естественных киллеров (NK-клетки) являются ранней линией защиты от инфекции. До инициации адаптивного иммунного ответа NK-клетки не только продуцируют цитокины, связанные с противовирусной активностью, но также непосредственно участвуют в быстром выведении инфицированных вирусом клеток и взаимодействуют с дендритными клетками для прямой регуляции адаптивного иммунного ответа [9].

Исследование Ma L. и др. показало, что на ранней стадии пневмонии, вызванной вирусом гриппа В, уровень и процент NK-клеток был значительно ниже в группе пациентов с тяжелым течением инфекции. Клинические симптомы были более выражены в группе тяжелых пациентов, вызывая органную дисфункцию в дополнение к пневмонии, что является еще одним доказательством того, что NK-клетки играют важную роль в прогрессировании инфекции [9].

Одной из важных функций гуморального иммунитета при вирусной инфекции является нейтрализация вируса, опосредованная антителами. В исследованиях Хи и др. 2013 года было показано, что количество В-лимфоцитов, хотя и снижалось

у взрослых пациентов после заражения вирусом гриппа В, было сходным между группами с легкой и тяжелой степенью. В общем количестве лимфоцитов процентное содержание В-лимфоцитов у тяжелых пациентов было выше, чем в группе с легкой степенью тяжести, что является следствием большего снижения Т-лимфоцитов и НК-клеток в тяжелой группе. В проведенном нами исследовании процентное содержание В-лимфоцитов было выше в группе детей 4–7 и 8–12 лет при тяжелой внебольничной пневмонии, что, возможно, связано с особенностями активации иммунной системы в разных возрастных группах [18].

Существует мнение, что пациенты с тяжелой инфекцией гриппа А (H1N1) имеют высокий уровень функционального гуморального иммунного ответа

и низкий уровень аффинности к антителам, и предполагалось, что уровни антител повышаются с тяжестью заболевания и что высокая вирусная нагрузка может усиливать гуморальный иммунный ответ [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, проведенный анализ позволил обнаружить снижение количества НК-лимфоцитов в периферической крови у детей с тяжелой внебольничной пневмонией во всех возрастных группах по сравнению с детьми с нетяжелой внебольничной пневмонией. Связь между снижением количества НК-клеток и ТНК-клеток с тяжестью внебольничной пневмонии, возможно, связана с направлением прогрессирования заболевания и может рассматриваться независимым фактором риска развития тяжелой пневмонии у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. le Roux D.M., Zar H.J. Community-acquired pneumonia in children — a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol.* 2017 Oct; 47 (11): 1392–1398. doi: 10.1007/s00247-017-3827-8. Epub 2017 Sep 21. Erratum in: *Pediatr Radiol.* 2017 Dec; 47 (13): 1855. PMID: 29043417; PMCID: PMC5608782.
2. Пневмония (внебольничная). Оригинал-макет, 2022. — 82 с. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1.
3. Jain S., et al; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015; 372 (9): 835–845.
4. Principi N., Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 19; 18 (2): 447. <https://doi.org/10.3390/ijms18020447>. PMID: 28218726; PMCID: PMC5343981.
5. Wu J., Wang X., Zhou M., Chen G.B., Du J., Wang Y., Ye C. The value of lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in differentiating pneumonia from upper respiratory tract infection (URTI) in children: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2021 Dec 3; 21 (1): 545. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-03018-y>. PMID: 34861849; PMCID: PMC8641150.
6. Thomas J., Pociute A., Kevalas R., Malinauskas M., Jankauskaite L. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital J Pediatr.* 2020 Jan 9; 46 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0770-3>. PMID: 31918745; PMCID: PMC6953310.
7. Esposito S., Bianchini S., Gambino M., Madini B., Di Pietro G., Umbrello G., et al. Measurement of lipocalin-2 and syndecan-4 levels to differentiate bacterial from viral infection in children with community-acquired pneumonia. *BMC Pulm med* [Internet]. 2016; 16 (1): 103. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0267-4>.
8. Zhu F., Jiang Z., Li W.H., Wei H.Y., Su G.D. Clinical significance of serum procalcitonin level monitoring on early diagnosis of severe pneumonia on children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2015; 19 (22): 4300–4303.
9. Ma L., Yan J., Song W., Wu B., Wang Z., Xu W. Early peripheral blood lymphocyte subsets and cytokines in predicting the severity of influenza B virus pneumonia in children. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 May 12; 13: 1173362. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1173362>. PMID: 37249974; PMCID: PMC10213458.
10. Liu B., Zhang X., Deng W., Liu J., Li H., Wen M., et al. (2014). Severe influenza A(H1N1)pdm09 infection induces thymic atrophy through activating innate CD8(+)CD44(hi) T cells by upregulating IFN- γ . *Cell Death Dis.* 5, e1440. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.323>.
11. Zens K.D., Farber D.L. Memory CD4 T cells in influenza. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015; 386: 399–421. https://doi.org/10.1007/82_2014_401. PMID: 25005927; PMCID: PMC4339101.
12. Маркелова Е.В., Лазанович В.А., Шуматов В.Б., Малков В.А., Евсегнеева И.В. Клиническая оценка В- и Т-лимфоцитов у пациентов с хирургическим сепсисом. *Иммунология.* 2020; 41 (4): 344–353. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-344-353>.
13. Cheng Y., Zhao H., Song P., Zhang Z., Chen J., Zhou Y.H. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *J Infect Public Health.* 2019 Nov-Dec; 12 (6): 878–883. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.05.017>. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31202719; PMCID: PMC7102863.

14. Shi T., Nie Z., Huang L., Fan H., Lu G., Yang D., Zhang D. Mortality risk factors in children with severe influenza virus infection admitted to the pediatric intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug; 98 (35): e16861. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016861>. PMID: 31464913; PMCID: PMC6736178.
15. Xu Z., Sun J., Wang J.W., Wu Y., Yu F. [Changes and analysis of peripheral white blood cells and lymphocyte subsets for patients with influenza B virus infection]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2013 Feb; 27 (1): 32–34. Chinese. PMID: 23855125.
16. Huang W., Berube J., McNamara M., Saksena S., Hartman M., Arshad T., Bornheimer S.J., O’Gorman M. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry A*. 2020 Aug; 97 (8): 772–776. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.24172>. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32542842; PMCID: PMC7323417.
17. Jiang M., Guo Y., Luo Q., Huang Z., Zhao R., Liu S., Le A., Li J., Wan L. T-Cell Subset Counts in Peripheral Blood Can Be Used as Discriminatory Biomarkers for Diagnosis and Severity Prediction of Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020 Jun 29; 222 (2): 198–202. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa252>. PMID: 32379887; PMCID: PMC7239156.
18. Xu Z., Sun J., Wang J.W., Wu Y., Yu F. [Changes and analysis of peripheral white blood cells and lymphocyte subsets for patients with influenza B virus infection]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2013 Feb; 27 (1): 32–34. Chinese. PMID: 23855125.
19. Paramsothy A., Lartey Jalloh S., Davies R.A., Guttormsen A.B., Cox R.J., Mohn K.G. Humoral and cellular immune responses in critically ill influenza A/H1N1-infected patients. *Scand J Immunol*. 2021 Aug; 94 (2): e13045. <https://doi.org/10.1111/sji.13045>. Epub 2021 Jun 10. PMID: 33891354.

REFERENCES

1. le Roux D.M., Zar H.J. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol*. 2017 Oct; 47 (11): 1392–1398. doi: 10.1007/s00247-017-3827-8. Epub 2017 Sep 21. Erratum in: *Pediatr Radiol*. 2017 Dec; 47 (13): 1855. PMID: 29043417; PMCID: PMC5608782.
2. Pneumonia (community-acquired). Original layout, 2022, 82 p. (In Russ.]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1.
3. Jain S., et al; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015; 372 (9): 835–845.
4. Principi N., Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 19; 18 (2): 447. <https://doi.org/10.3390/ijms18020447>. PMID: 28218726; PMCID: PMC5343981.
5. Wu J., Wang X., Zhou M., Chen G.B., Du J., Wang Y., Ye C. The value of lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in differentiating pneumonia from upper respiratory tract infection (URTI) in children: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2021 Dec 3; 21 (1): 545. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-03018-y>. PMID: 34861849; PMCID: PMC8641150.
6. Thomas J., Pociute A., Kevalas R., Malinauskas M., Jankauskaite L. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital J Pediatr*. 2020 Jan 9; 46 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0770-3>. PMID: 31918745; PMCID: PMC6953310.
7. Esposito S., Bianchini S., Gambino M., Madini B., Di Pietro G., Umbrello G., et al. Measurement of lipocalin-2 and syndecan-4 levels to differentiate bacterial from viral infection in children with community-acquired pneumonia. *BMC Pulm med [Internet]* 2016; 16 (1): 103. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0267-4>.
8. Zhu F., Jiang Z., Li W.H., Wei H.Y., Su G.D. Clinical significance of serum procalcitonin level monitoring on early diagnosis of severe pneumonia on children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]*. 2015; 19 (22): 4300–4303.
9. Ma L., Yan J., Song W., Wu B., Wang Z., Xu W. Early peripheral blood lymphocyte subsets and cytokines in predicting the severity of influenza B virus pneumonia in children. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 May 12; 13: 1173362. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1173362>. PMID: 37249974; PMCID: PMC10213458.
10. Liu B., Zhang X., Deng W., Liu J., Li H., Wen M., et al. (2014). Severe influenza A(H1N1)pdm09 infection induces thymic atrophy through activating innate CD8(+)CD44(hi) T cells by upregulating IFN- γ Cell Death Dis. 5, e1440. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.323>
11. Zens K.D., Farber D.L. Memory CD4 T cells in influenza. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015; 386: 399–421. https://doi.org/10.1007/82_2014_401. PMID: 25005927; PMCID: PMC4339101.
12. Markelova E.V., Lazanovich V.A., Shumatov V.B., Malkov V.A., Evsegneeveva I.V. Clinical evaluation of B and T lymphocytes in patients with surgical sepsis. *Immunology*. 2020; 41 (4): 344–353. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-344-353>.

13. Cheng Y., Zhao H., Song P., Zhang Z., Chen J., Zhou Y.H. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *J Infect Public Health*. 2019 Nov-Dec; 12 (6): 878–883. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.05.017>. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31202719; PMCID: PMC7102863.
14. Shi T., Nie Z., Huang L., Fan H., Lu G., Yang D., Zhang D. Mortality risk factors in children with severe influenza virus infection admitted to the pediatric intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug; 98 (35): e16861. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016861>. PMID: 31464913; PMCID: PMC6736178.
15. Xu Z., Sun J., Wang J.W., Wu Y., Yu F. [Changes and analysis of peripheral white blood cells and lymphocyte subsets for patients with influenza B virus infection]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2013 Feb; 27 (1): 32–34. Chinese. PMID: 23855125.
16. Huang W., Berube J., McNamara M., Saksena S., Hartman M., Arshad T., Bornheimer S.J., O’Gorman M. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry A*. 2020 Aug; 97 (8): 772–776. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.24172>. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32542842; PMCID: PMC7323417.
17. Jiang M., Guo Y., Luo Q., Huang Z., Zhao R., Liu S., Le A., Li J., Wan L. T-Cell Subset Counts in Peripheral Blood Can Be Used as Discriminatory Biomarkers for Diagnosis and Severity Prediction of Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020 Jun 29; 222 (2): 198–202. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa252>. PMID: 32379887; PMCID: PMC7239156.
18. Xu Z., Sun J., Wang J.W., Wu Y., Yu F. [Changes and analysis of peripheral white blood cells and lymphocyte subsets for patients with influenza B virus infection]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2013 Feb; 27 (1): 32–34. Chinese. PMID: 23855125.
19. Paramsothy A., Lartey Jalloh S., Davies R.A., Guttormsen A.B., Cox R.J., Mohn K.G. Humoral and cellular immune responses in critically ill influenza A/H1N1-infected patients. *Scand J Immunol*. 2021 Aug; 94 (2): e13045. <https://doi.org/10.1111/sji.13045>. Epub 2021 Jun 10. PMID: 33891354.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

FUNDING SOURCES

The authors declare that they received no funding for this study.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Изюрова Н. В. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна, анализ и интерпретация данных, ответственность за целостность всех частей статьи, написание и оформление статьи.

Савочкина А. Ю. — обсуждение и редактирование статьи, окончательное утверждение на представление рукописи.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Natalia V. Iziurova — review of publications on the topic of the article, design development, data analysis and interpretation, responsibility for the integrity of all parts of the article, writing and formatting of the article.

Albina Yu. Savochkina — discussion and editing of the article, final approval for the submission of the manuscript.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

До проведения предусмотренных процедур законным представителем ребенка подписано информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол от 15.01.2015 г. № 1).

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

Prior to carrying out the prescribed procedures, the child’s legal representative has signed an informed consent. The study was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (protocol No. 1 dated 15.01.2015).