

КЛИНИКА И СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО ОДНОГО ГОДА

KLINIK VA TIZIMIK IMMUNITET OG'IR YOSHDAGI BOLALARDA BAKTERIAL INFEKTSION BIR YILGACHA

CLINICAL AND SYSTEMIC IMMUNITY IN SEVERE BACTERIAL INFECTIONS IN CHILDREN AT AGE UP TO ONE YEAR

Барно Гуломовна
Абдуллаева Мархабо
Саидахматова Азизахон

*Ташкентский Государственный Стоматологический Институт, Узбекистан, г.
Ташкент.*

Резюме: Синдром системной воспалительной реакции наблюдался у 100% детей с тяжелой бактериальной инфекцией, госпитализированных. У детей младше 6 месяцев бактериальные инфекции протекают более тяжело, а выраженность и длительность ССВР больше, чем у детей старше 6 месяцев. У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года с ОКИ ССВР преимущественно купируется на 2-3 сутки, а у больных с менингитом и пневмонией после 10 суток проводимой терапии.

Ключевые слова: иммунитет, возбудитель, инфекция, пиодермии, ВИЧ-инфекция.

Xulosa: Og'ir bakterial infektsiya bilan kasalxonaga yotqizilgan bolalarning 100% da tizimli yallig'lanishli javob sindromi kuzatildi. 6 oydan kichik bo'lgan bolalarda bakterial infektsiyalar og'irroq, SIRSning og'irligi va davomiyligi 6 oydan katta bolalarga qaraganda uzoqroq. ACI bilan 1 oydan 1 yoshgacha bo'lgan bolalarda SIRS asosan 2-3 kunlarda, meningit va pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarda esa 10 kunlik terapiyadan keyin to'xtaydi.

Kalit so'zlar: immunitet, patogen, infektsiya, pyoderma, OIV infektsiyasi.

Xulosa: Og'ir bakterial infektsiya bilan kasalxonaga yotqizilgan bolalarning 100% da tizimli yallig'lanishli javob sindromi kuzatildi. 6 oydan kichik bo'lgan bolalarda bakterial infektsiyalar og'irroq, SIRSning og'irligi va davomiyligi 6 oydan katta bolalarga qaraganda uzoqroq. ACI bilan 1 oydan 1 yoshgacha bo'lgan bolalarda SIRS asosan 2-3 kunlarda, meningit va pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarda esa 10 kunlik terapiyadan keyin to'xtaydi.

Kalit so'zlar: immunitet, patogen, infektsiya, pyoderma, OIV infektsiyasi.

На основании проведенных исследований у пациентов всех групп при поступлении в больницу был зарегистрирован синдром системного воспалительного

ответа. У больных всех 3-х групп отмечались все признаки ССВР: фебрильная гипертермия, одышка, тахикардия, лейкоцитоз выше $12 \cdot 10^9/\text{л}$, а также признаки синдрома цитолиза - достоверное повышение уровня АСТ и АЛТ. Но выраженность и длительность ССВР у детей с различными инфекциями различная. Наибольшая продолжительность лихорадки отмечалась у детей с пневмонией $10,0 \pm 1,2$ суток, у детей с гнойным менингитом $7,6 \pm 0,7$ суток. У пациентов с ОКИ $4,0 \pm 0,8$ суток ($p < 0,001$). Нарушения периферического кровообращения наиболее продолжительное время сохранялись у пациентов с пневмонией $3,75 \pm 1,4$ суток, у детей с менингитом $1,5 \pm 0,3$ суток. У детей с ОКИ нарушения периферического кровообращения купировались при коррекции гиповолемии ($1,0 \pm 0,2$ суток). В респираторной поддержке нуждались все пациенты с пневмонией (ИВЛ - $10,5 \pm 4,0$ суток) и 14% детей с менингитом (ИВЛ - $6,0 \pm 1,0$ суток). Детям с острой кишечной инфекцией проведение ИВЛ не потребовалось.

Нарушение сознания оценивалось по адаптированной для детей шкале Глазго. При поступлении в больницу у детей с бактериальным менингитом среднее значение по шкале Глазго составляло $11,6 \pm 3,04$ балла ($p < 0,001$ по сравнению с ОКИ), у детей с пневмонией $13,5 \pm 1,5$ баллов, с ОКИ $14,7 \pm 0,3$ баллов. Длительность нарушения сознания у детей с пневмонией и менингитом была достоверно больше, чем у детей с ОКИ ($p < 0,001$).

Общая мышечная гипотония характерна для всех групп пациентов, наиболее продолжительной она была у детей с пневмонией и гнойным менингитом. У детей с ОКИ мышечная гипотония была наименее продолжительна ($p < 0,001$) из-за более быстрой положительной динамики на фоне терапии.

У всех групп детей в динамике исследован лейкоцитоз и лейкоцитарная формула, а также рассчитан лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Рейса. •

При поступлении в стационар у всех групп больных отмечалось повышение лейкоцитоза ($> 12 \cdot 10^9/\text{л}$), и ЛИИ (> 2). У пациентов с кишечной инфекцией на фоне проводимой интенсивной терапии отмечалось снижение лейкоцитоза и ЛИИ до нормальных цифр в первые 5-7 дней от поступления в стационар. Достоверные различия по количеству лейкоцитов крови отмечаются только на 5 - 7 сутки госпитализации между детьми с менингитом и ОКИ ($p < 0,01$), а по уровню ЛИИ на 7 сутки между детьми с ОКИ и пневмонией ($p < 0,05$). У больных с менингитом и больных с пневмонией отмечается волнообразное изменение лейкоцитоза со снижением после 10-х суток от начала заболевания.

В первые сутки у всех больных независимо от уровня лейкоцитоза ЛИИ выше верхней границы нормы ($0,3-1,0$) в $1,5 - 19$ раз, что, отражает степень токсикоза. У детей с менингитом среднее значение ЛИИ $3,15 \pm 1,04$, с пневмонией $2,13 \pm 0,51$, с ОКИ — $2,03 \pm 0,30$. У пациентов с ОКИ отмечалось снижение ЛИИ до нормальных цифр в первые 5 дней, а в других группах на 10-е сутки заболевания.

При поступлении в стационар уровень гемоглобина у детей с бактериальной инфекцией колебался от 64 до 125 г/л, а гематокрит от 18,4 до 36,1%. Среди детей с

бактериальной инфекцией (во всех группах) анемия 1 степени была у 20 детей (26%), 2 степени — у 36 детей (47%), 3 степени — у 15 детей (19%), нет анемии - у 6 детей (8%).

У детей всех трех групп (с менингитом в 63,6%, с ОКИ в 66%, с пневмонией в 100%) отмечаются признаки синдрома цитолиза: повышение уровня трансаминаз при поступлении в стационар в 2-6 раз (в среднем в 2-3 раза). Синдром цитолиза отражает усиление проницаемости клеточных мембран при наличии воспалительного процесса независимо от его нахождения в организме. Анализ биохимических показателей показал, что наибольшие цифры АСТ и АЛТ были у больных с менингитом и пневмонией. При этом наибольшее повышение отмечено со стороны АСТ по сравнению с АЛТ ($p < 0.05$). Нормализация трансаминаз происходила к 10 дню болезни при менингите и пневмонии, в то время как при ОКИ к 3-4 дню болезни. Известно, что АЛТ имеет в основном печеночное происхождение, а АСТ отражает в большей степени наличие внепеченочного воспалительного процесса. Повышение трансаминаз, особенно АСТ, на наш взгляд, является дополнительным лабораторным признаком ССВР и позволяет судить о степени выраженности воспалительной реакции и ее динамике.

При сравнении полученных данных можно сделать вывод о том, что более длительные нарушения и выраженность ССВР отмечалось у больных с менингитом и пневмонией, по сравнению с ОКИ. У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года с ОКИ ССВР преимущественно купируется на 2-3 сутки, а у больных с менингитом и пневмонией после 10 суток проводимой терапии.

Группу сравнения составили 18 детей с доказанной вирусной инфекцией.

Продолжительность лихорадки у детей с вирусными инфекциями существенно не отличается между собой, но достоверно меньше чем у детей с бактериальными инфекциями ($p < 0,001$). У детей с тяжелыми вирусными инфекциями, требующими лечения в БОЛЬНИЦУ, среднее значение лейкоцитоза не превышает $12 \cdot 10^9/\text{л}$. В динамике отмечается постепенное снижение лейкоцитоза.

При исследовании ЛИИ в динамике у больных с ОРВИ и вирусным менингоэнцефалитом достоверных различий не получено ($p = 0,09$ и $0,46$, соответственно). То есть данный коэффициент имеет значение преимущественно при бактериальных инфекциях.

У больных с вирусной инфекцией повышенные цифры АСТ и АЛТ были только у больных с вирусным менингоэнцефалитом и СМУ-инфекцией, подтвержденной ПЦР крови, и не отличались от нормальных показателей при ОРВИ.

Синдром цитолиза при CMV объясняется генерализованной инфекцией с заинтересованностью гепатоцитов, чего не отмечается при ОРЗ. В отличие от этого при пневмонии и менингите этот синдром связан с системной реакцией на локальное воспаление в соответствующих органах.

Состояние иммунной системы определяет течение инфекционного процесса.

Первым барьером на пути бактерий являются гранулоциты и макрофаги. Отражением их работы в кровеносном русле является активность фагоцитоза

гранулоцитов и моноцитов, а также бактерицидная активность лейкоцитов. Активность фагоцитоза нейтрофилов оказалась более высокой, по сравнению со здоровыми детьми: при менингитах — в 2,43 раза, при пневмонии - в 2,04 раза и при острых кишечных инфекциях — в 1,47 раз.

При этом спонтанный НСТ тест был повышен только при пневмонии - на 17,0%, в то время как при менингитах он существенно не изменялся, а при острых кишечных инфекциях был значительно снижен — на 57,2%. Эти данные можно расценить как состояние выраженной функциональной супрессии нейтрофилов.

Функциональная способность гранулоцитов в ответ на стимуляцию, по сравнению со здоровыми детьми, оказалась сниженной во всех сравниваемых группах. Так у больных менингитами показатель стимулированного НСТ- теста составил 51,5%, больных пневмониями — 54,0% и острыми кишечными инфекциями — всего 33,0%.

Таким образом, несмотря на повышенную фагоцитарную активность нейтрофилов, их функциональная активность по данным НСТ-теста оказалась сниженной:

Фагоцитарная активность моноцитов также играет важную роль в иммунной* перестройке на начальном периоде инфекционного заболевания. Однако анализ АФМн показал, что лишь у больных менингитами, имелось незначительное повышение АФМн, в то время как у больных пневмониями и острыми кишечными инфекциями АФМн была снижена.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что фагоцитарная активность гранулоцитов во всех группах больных была повышена, однако функциональная активность этих клеток по данным НСТ-теста снижена, особенно у больных пневмониями и острыми кишечными инфекциями.

Уровень иммуноглобулинов М и G, у детей с ССВР оказался достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при госпитализации, значительно превышают показатели здоровых детей ($p < 0,001$) (рис. 6.1). Количество В-лимфоцитов (CD20) у детей с ССВР, достоверно меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$).

Подобные же изменения отмечены и в отношении клеточного звена иммунитета. Количество Т-лимфоцитов (CD3) ($p < 0,001$), Т-хелперов (CD4) ($p < 0,001$), Т-цитотоксических (CD8) ($p < 0,001$) меньше, чем у здоровых детей (рис. 6.2).

Показателем функциональной активности CD3+ лимфоцитов является их способность к синтезу эндоплазматических цитокинов. У детей с ССВР содержание эндоплазматических цитокинов CD3+/TNF α +(cT) ($p < 0,001$), CD3+/IL2+(cT) ($p < 0,05$), CD3+/IL2+(cn) ($p < 0,001$), CD3+/IFN γ +(cT) ($p < 0,001$) оказалось меньше чем у здоровых детей (рис. 6.3).

Коэффициент иммунной адаптации (КИА) у детей от 1 месяца до 1 года с ССВР был достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,01$). При этом, соотношение CD3+/IFN γ +(cT)/CD3+/IL4+(cT) у детей от 1 месяца до 1 года с ССВР достоверно

ниже, чем у здоровых детей ($p < 0,001$), что подтверждает снижение цитокинсинтезирующей функциональной способности CD3+ лимфоцитов.

При повторном исследовании иммунного статуса, через 2-3 недели, у детей с ССВР наблюдалось увеличение абсолютного количества лимфоцитов ($p < 0,05$), и снижение количества гранулоцитов ($p < 0,05$), но оно оставалось большим, чем у здоровых детей ($p < 0,001$). Активность фагоцитоза нейтрофилов через 2-3 недели от начала заболевания снижалась, но оставалась достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$). Уровни иммуноглобулинов М и О остаются высокими и достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у детей с бактериальной инфекцией, через 3 недели от момента госпитализации, значительно превышают показатели здоровых детей ($p < 0,001$). Количество В-лимфоцитов (СЭ20) у детей с ССВР, достоверно снизилось по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$). Количество Т- лимфоцитов (СО3) и Т-хелперов (СО4) через 2-3 недели лечения увеличилось по сравнению с первичными исследованиями ($p < 0,01$). Однако количество Т-хелперов (СО4) осталось меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$).

Уровень СО3+ лимфоцитов содержащих эндоплазматические цитокины у детей с ССВР остается значительно, меньше чем у здоровых детей, но в динамике отмечается рост СВЗ+/ТМЕа+(ст) по сравнению с первичными иммунограммами ($p < 0,05$). Коэффициент иммунной адаптации (КИА) у детей от 1 месяца до 1 года с ССВР в динамике уменьшился ($p < 0,05$), но достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$). Соотношение СВЗ+/1Р1у+(ст)/СВЗ+/1Б4+(ст) у детей от 1 месяца до 1 года с ССВР, возросло ($p < 0,01$), но остается по прежнему ниже, чем у здоровых детей ($p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые корреляции АФмн с СВЗ+/ТЛРа+(ст) ($r=0,81$, $p=0,0007$), и С13-/ПЛГу+(ст) ($K=0,56$, $p=0,004$). Количество СО3+ и СО8+ лимфоцитов коррелирует с содержанием эндоплазматических цитокинов ИФНу+-, ФНОa1-, ИЛ2+-, ИЛ4+- Т- лимфоцитов; Количество СЭ4+ коррелирует только с СО3+/ТТ4Ра+(ст) ($r=0,73$, $p=0,003$).

При сравнении показателей иммунного статуса трех групп детей (с менингитом, острой кишечной инфекцией и пневмонией) при поступлении в БОЛЬНИЦУ выявлены следующие различия.

У детей* с менингитом количество лейкоцитов и гранулоцитов больше, чем у детей с пневмонией ($p < 0,05$). У детей с менингитом и с ОКИ отмечены более высокие показатели моноцитов, чем у детей с пневмонией ($p < 0,01$). У детей с менингитом бактерицидная активность достоверно больше, чем у детей с ОКИ ($p < 0,01$). При исследовании цитокинсинтезирующей способности CD3+ лимфоцитов содержание эндоплазматических цитокинов во всех группах было меньше, чем у здоровых детей, а у детей с пневмонией это количество оказалось минимальным.

Лейкоцитоз, моноцитоз и гранулоцитоз сохранялся более длительное время у больных менингитом ($p < 0,01$). Активность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов у детей с менингитом больше, чем у детей с ОКИ ($p < 0,05$). Активность фагоцитоза

нейтрофилов у детей всех групп больше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$). Бактерицидная активность у детей с пневмонией достоверно больше, чем у детей с менингитом, ОКИ и здоровых детей ($p < 0,001$). НСТ-тест (сп) у детей с менингитом ($p < 0,05$) и с пневмонией ($p < 0,001$) был выше, чем у детей с ОКИ, а у детей с ОКИ ниже, чем у здоровых детей ($p < 0,05$).

Уровень CD8⁺ у детей с ОКИ был достоверно меньше, чем у детей с менингитом ($p < 0,05$) и пневмонией ($p < 0,001$). NK-клеток (CD16) у детей с менингитом больше, чем у детей с пневмонией ($p < 0,05$) и ОКИ ($p < 0,05$). При исследовании цитокинсинтезирующей способности CD3⁺ лимфоцитов содержание эндоплазматических цитокинов во всех группах достоверно не различается, но меньше, чем у здоровых детей. При этом, CD3⁺/IFN γ -(cn) у детей с менингитом больше, чем у детей с ОКИ и пневмонией ($p < 0,001$).

В динамике, через 2-3 недели от поступления в стационар у детей с менингитом отмечается снижение уровня ЦИК ($p < 0,05$) и нарастание уровня Т-цитотоксических (CD8) ($p < 0,05$) и NK-клеток (CD16) ($p < 0,05$). Кроме того, отмечается нарастание соотношения CD3⁺/IFN γ +(cT)/CD3⁺/IL4+(cT) ($p < 0,001$). У детей с ОКИ при повторном исследовании иммунного статуса отмечается снижение количества лейкоцитов ($p < 0,05$), а также моноцитов ($p < 0,05$) и гранулоцитов ($p < 0,05$). У детей с пневмонией в динамике нарастает бактерицидная активность лейкоцитов ($p < 0,001$).

Одним из признаков повышенной проницаемости клеточных мембран является синдром цитолиза. У детей с менингитом и ОКИ при повышении АСТ достоверно снижается соотношение CD3⁺/IFN γ +(cT)/CD3⁺/TL4+(cT) ($p < 0,05$), НСТ спонт. ($p < 0,05$), что говорит о поражении клеточного звена иммунитета, снижении активности и эффективности фагоцитоза, а также о развитии иммунного ответа по TH2-типу.

Выявлены статистически значимые отрицательные корреляции АСТ с CD3⁺/TNFa+(cn) *109/л ($R = -0,52$, $t = -2,12$, $p = 0,05$). Это позволяет предположить, что повышение в крови АСТ может быть одним из механизмов саморегуляции иммунной системы организма при ССВО.

Возраст, особенно у детей первого года жизни, может оказывать существенное значение на состояние иммунитета. В этой связи все дети с ССВР были разбиты на 2 группы: младше 6 месяцев и старше 6 месяцев. При анализе иммунного статуса при поступлении в стационар обращает внимание низкий уровень клеточного звена иммунитета в обеих группах, но количество CD8⁺ лимфоцитов у детей младше 6 месяцев достоверно меньше, чем у детей старше 6 месяцев ($p < 0,05$). При повторном исследовании иммунного статуса отмечается рост количества CD8⁺ лимфоцитов и NK-клеток (CD 16) у детей старше 6 месяцев ($p < 0,05$), то есть активируется «врожденный» иммунитет, в то время, как у детей младше 6 месяцев их содержание существенно не изменилось ($p < 0,05$).

Одним из показателей тяжести токсикоза может быть степень нарушения сознания. При сравнительном анализе иммунограмм, взятых при госпитализации в БОЛЬНИЦУ, у детей с тяжелой бактериальной инфекцией с нарушением сознания и

без нарушения сознания выявлены различия в показателях лейкоцитоза ($p=0,023$), содержания моноцитов ($p=0,05$) и гранулоцитов ($p=0,016$), которые были достоверно выше, чем у детей без нарушения сознания. Показатель $CD3+/IFN\gamma+(cT)/CD3+AL4+(cT)$ достоверно выше у детей с сохраненным сознанием ($p=0,008$).

При сравнительном анализе иммунограмм, взятых через 3 недели после госпитализации в БОЛЬНИЦУ, у детей с тяжелой бактериальной инфекцией с нарушением сознания и без нарушения сознания сохранялись достоверные различия в показателях лейкоцитоза ($p=0,028$), абсолютного количества моноцитов ($p=0,039$) и гранулоцитов ($p=0,042$). При исследовании фагоцитоза выявлено, что бактерицидная активность у детей с нарушением сознания осталась достоверно ниже, чем у детей без нарушения сознания ($p=0,0025$). При этом, активность фагоцитоза нейтрофилов ($p=0,04$) и активность фагоцитоза моноцитов ($p=0,04$), уровень цитокинов $СОЗ-/PI1My+$ как спонтанный ($p=0,03$), так и стимулированный ($p=0,0019$) у детей с нарушением сознания оказалась достоверно больше, чем у детей без нарушения сознания.

1. Волкова, Е.Н. Аутоантитела - маркеры аутоиммунных процессов при пиококковых поражениях кожи / Е.Н. Волкова, Ю.С. Бутов, Б.Б. Гнеденко, С.Г. Морозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2004. - №4. - С. 15-18.

2. Волкова, Е.Н. К проблеме иммунопатогенеза гнойничковых заболеваний кожи / Е.Н. Волкова, Ю.С. Бутов, С.Г. Морозов // Вестник дерматологии и дерматовенерологии. - 2004. - №1. - С. 20-22.

3. Волкова, Е.Н. Оптимизация лечения больных пиодермитами с учетом роли иммунной системы в патогенезе заболевания (клиникоиммунологическое исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Н. Волкова. - М., 2004. - 25 с.

4. Карсонова, М. И. Изучение некоторых особенностей иммунного статуса при хроническом фурункулезе / М.И. Карсонова, Я.И. Тель-нюк, Н.Х. Сетдикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2002. - №3. - С. 67-71.

5. Лосева, В.А. Некоторые аспекты патогенеза и клиники шанкриформной пиодермии /

В. А. Лосева, Е.П. Цыганкова, Л.В. Харитонцева // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2000. - №5. - С. 10-13.

6. Масюкова, С.А. Бактериальные инфекции кожи и их значение в клинической практике дерматолога / С.А. Масюкова и др. // Consilium Medicum. - 2004. - №3. - С. 180-185.

7. Неруш, О.Г. Иммунный статус у больных стрептостафилодермиями / О.Г. Неруш // Дерматовенерология, косметология. - 2000. - №1. - С. 37-41.

8. Поршина, О.В. Микробный биоценоз кожи и его роль в течении пиодермии у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Поршина. - СПб., 2007. - 20 с.