

УДК 616.831.9 - 002 - 053.2

Мироманова Н.А., Носков К.Г., Брум Т.В.

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМАХ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

ГУЗ "Краевая детская инфекционная больница" (главный врач - В.А. Шальнев)

Менингококковая инфекция у детей и в настоящее время сохраняет свою актуальность в связи с тяжестью клинических проявлений и высокой вероятностью неблагоприятного исхода, особенно при гипертоксических формах [7].

В основе современных представлений о патогенезе инфекционных заболеваний все более значимое место занимает иммунопатогенез [2]. Так, в последнее время развитие генерализованных форм менингококковой инфекции связывают не только с дисфункцией основных систем жизнеобеспечения, но и с несостоительностью защитных реакций организма [4, 6]. Поэтому исходное состояние иммунной системы организма при инфекционной болезни может обуславливать неадекватный иммунный ответ, приводящий к развитию осложнений и неблагоприятным исходам.

Цель исследования - изучить особенности иммунных дисфункций при генерализованных формах менингококковой инфекции у детей.

Материалы и методы. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000) и "Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Под наблюдением находилось 35 детей обоего пола в возрасте от 6 месяцев до 10 лет с генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ), получавших стационарное лечение в Краевой детской инфекционной больнице. Диагноз генерализованных форм менингококковой инфекции устанавливался на основании клинико-лабораторных данных [8]. Структура распределения больных генерализованной менингококковой инфекцией по клиническим формам представлена в таблице 1. Большую часть исследуемых составили дети до 3-х лет (63%). У 37% де-

Таблица 1

Распределение больных с генерализованной менингококковой инфекцией по клиническим формам, абс.ч.

Клиническая форма	Число наблюдений, п
Менингококцемия (менингококковый сепсис)	14
Менингококковый менингит	10
Смешанная форма (менингококцемия + менингит)	11
Итого	35

тей (n=13) клинические формы менингококковой инфекции, протекающие в виде изолированной менингококцемии или смешанной формы, сопровождались признаками инфекционно-токсического шока (ИТШ). Клинические проявления и нарушения гемодинамики у 8 детей соответствовали компенсированной стадии шока, у 5 детей - субкомпенсированной. Для определения стадии инфекционно-токсического шока использовалась классификация Э.К. Цыбулькина [9].

Забор венозной крови осуществлялся в первые сутки от момента поступления на стационарное лечение больных с генерализованными формами менингококковой инфекцией. Иммунологическое исследование включало определение показателей гуморального иммунитета и концентрации цитокинов. Концентрацию цитокинов IL-1 α , IL-4, IFN γ , TNF α и иммуноглобулинов A, M, G в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием наборов реагентов ЗАО "Вектор-Бест" (г. Новосибирск).

Группу сравнения составили образцы крови 30 условно здоровых детей аналогичного возраста.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлена при помощи электронной программы "Биостат", 2006. Достоверность различий между двумя независимыми совокупностями оценивали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия сравниваемых показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенного исследования у детей при генерализованных формах менингококковой инфекции обнаружены изменения в показателях изучаемых цитокинов и гуморальном звене иммунитета.

Установлено, что уровни исследуемых цитокинов при генерализованных формах менингококковой инфекции значительно превышали контрольные значения (табл.2).

Таблица 2
Содержание цитокинов в периферической крови у детей при генерализованных формах менингококковой инфекции

Показатели	Содержание цитокинов ($M \pm m$), пг/мл			
	Контроль (n=30)	Менингококциемия (n=14)	Менингококковый менингит (n=10)	Смешанная форма (n=10)
IL-1 \square	36,6 \pm 2,6	151,8 \pm 3,6*, **	106,3 \pm 3,1*	128,4 \pm 1,9*
IL-4	34,3 \pm 2,8	132,2 \pm 3,1*, **	97,9 \pm 3,2*	130,5 \pm 6,3*
TNF \square	38,0 \pm 2,9	138,8 \pm 4,1*, **	95,4 \pm 8,3*	136,1 \pm 4,7*
IFN \square	22,7 \pm 2	167,8 \pm 11,4*, **	114,8 \pm 8,4*	170,8 \pm 7,3*

* - достоверность различий по сравнению с контролем (< 0,05)

**- достоверность различий между группами больных с менингококковым сепсисом и менингитом (< 0,05)

Более выраженное увеличение концентрации цитокинов отмечено при изолированном менингококковом сепсисе и при сочетании менингококкового сепсиса с поражением мягких мозговых оболочек. Тогда как содержание про- и противовоспалительных цитокинов при изолированном менингококковом менингите регистрировалось на более низких значениях. Развитие септического шока у детей характеризовалось выраженной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов IL-1 \square и TNF \square по сравнению с группой пациентов без признаков шока ($p<0,01$ и $p<0,003$, соответственно). В тоже время уровень исследуемых цитокинов не менялся в зависимости от тяжести течения инфекционно-токсического шока (табл. 3).

Следовательно, клинические формы менингококковой инфекции, протекающие с признаками септического процесса (изолированная менингококциемия, смешанная форма), в том числе и с явлениями септического шока, сопровождаются мощным системным воспалительным ответом (SIRS) с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов в ответ на действие эндотоксина, входящего в состав клеточной стенки менингококка. Установлено, что эндотоксины липополисахаридной природы выступают в качестве стимулятора иммунитета. Под влиянием эндотоксина макрофаги начинают первоначально продуцировать провоспалительные цитокины (IL-1 \square , TNF \square), усиливается экспрессия молекул адгезии на эндотелиальных клетках (развивается эндотелиальная дисфункция). Все вышеуказанное приводит к развитию воспалительной реакции, которая слу-

Таблица 3
Содержание цитокинов в периферической крови у детей при генерализованных формах менингококковой инфекции,

сопровождающихся ИТШ

Показатели	Содержание цитокинов ($M \pm m$), пг/мл				
	Контроль (n=30)	ГФМИ без шока	ГФМИ с шоком	ГФМИ с ИТШ I степени	ГФМИ с ИТШ II степени
IL-1 \square	36,6 \pm 2,6	133,1 \pm 2,2	149,3 \pm 4,6*	154,9 \pm 6,9	140,3 \pm 3,5
IL-4	34,3 \pm 2,8	128,6 \pm 4,1	134,1 \pm 3,2	132,7 \pm 3,9	136,3 \pm 6,8
TNF \square	38,0 \pm 2,9	128,5 \pm 2,7	145,9 \pm 3,4*	143,8 \pm 4,9	149,2 \pm 5,1
IFN \square	22,7 \pm 2	161,2 \pm 6,6	176,4 \pm 10,4	176,1 \pm 17	176,9 \pm 11,3

*- достоверность различий между группами больных ГФМИ с шоком и без шока (< 0,05)

жит базой для развертывания начальных механизмов иммунного ответа [5, 6]. В дальнейшем создаются условия для компенсаторного противовоспалительного синдрома, который выступает как антагонист системному воспалению и определяет исход воспалительного процесса [1, 3]. Нашим исследованием показано, что в первые двое суток от начала манифестации болезни, генерализованная менингококковая инфекция сопровождается не только повышением провоспалительных цитокинов в периферической крови, но и противовоспалительного IL-4, направленного на ингибирование процессов воспаления.

Изменения в гуморальном звене иммунитета у детей при генерализованных формах менингококковой инфекции характеризовались разнонаправленными изменениями. Так, содержание иммуноглобулинов А и G при всех формах генерализованной менингококковой инфекции снижалось по сравнению с группой контроля, а иммуноглобулина М - повышалось (табл.4).

При этом концентрация исследуемых иммуноглобулинов не менялась в зависимости от кли-

Таблица 4
Содержание иммуноглобулинов в периферической крови у детей при генерализованных формах менингококковой инфекции

Показатели	Содержание иммуноглобулинов ($M \pm m$), мг/мл			
	Контроль (n=30)	Менингококциемия (n=14)	Менингококковый менингит (n=10)	Смешанная форма (n=10)
IgA общий	3,2 \pm 0,7	1,2 \pm 0,2*	1,4 \pm 0,5*	1,3 \pm 0,4*
IgM	1,5 \pm 0,2	5,1 \pm 1*	6,7 \pm 1,6*	6,2 \pm 1,5*
IgG общий	8,1 \pm 0,6	4,3 \pm 0,5*	4,2 \pm 0,9*	3,9 \pm 0,7*

* - достоверность различий по сравнению с контролем (< 0,05)

Таблица 5

Содержание иммуноглобулинов в периферической крови у детей при генерализованных формах менингококковой инфекции, сопровождающихся ИТШ

Показатели	Содержание иммуноглобулинов ($M \pm m$), мг/мл				
	Контроль (n=30)	ГФМИ без шока	ГФМИ с шоком	ГФМИ с ИТШ I степени	ГФМИ с ИТШ II степени
IgA общий	3,2±0,7	1,7±0,3	0,8±0,1*	1,4±0,5*	1,7±0,6
IgM	1,5±0,2	4,9±0,8*	6,7±1,3*	5,3±1,7*	8,9±2,2*
IgG общий	8,1±0,6	4,6±0,6*	3,5±0,4*	5,5±0,8*	4,1±0,9*

* - достоверность различий по сравнению с контролем (<0,05)

нической формы генерализованной менингококковой инфекции, регистрируясь при менингококцемии, менингите и смешанной форме на одинаковых значениях. Септические формы менингококковой инфекции с признаками инфекционно-токсического шока сопровождались аналогичными изменениями - концентрация иммуноглобулинов A и G снижалась, уровень иммуноглобулина M повышался. Вместе с тем у больных септическими формами менингококковой инфекции без шока не зарегистрированы изменения в содержании иммуноглобулина A по сравнению с группой контроля. Концентрация исследуемых иммуноглобулинов не менялась в зависимости от тяжести течения инфекционно-токсического шока при септических формах менингококковой инфекции (табл. 5). Можно предположить, что дефицит IgA и IgG, снижающие антигенную нагрузку в фазу индукции острофазового ответа, играют не последнюю роль в развитии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей, особенно раннего возраста.

Выводы.

1. Генерализованные формы менингококковой инфекции у детей характеризуются повышением концентрации про- и противовоспалительных цитокинов - IL-1 \square , IL-4, IFN \square , TNF \square .

2. Септические формы генерализованной менингококковой инфекции, протекающие с явлениями септического шока, сопровождаются синдромом системного воспалительного ответа с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов IL-1 \square и TNF \square .
3. Дефицит иммуноглобулинов A и G предопределяет у детей развитие генерализованных форм менингококковой инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцкий С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. - М. : БИНОМ, 2008. - 240с.
2. Иванова И.И. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / И.И. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова // Детские инфекции. - 2005. - №1. - С.6-11.
3. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов. - СПб. : Диалект , 2006. - 304с.
4. Костюкова Н.Н. Современные представления о механизмах патогенного действия менингококка / Н.Н. Костюкова, В.А. Бехало // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2005. - №3. - С.40 -43.
5. Литвицкий П.Ф. Воспаление / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - Т.5, №3. - С.46 -51.
6. Лобzin Ю.В. Инфекционные болезни: проблемы адаптации / Ю.В. Лобzin, Ю.П. Финогеев. - СПб. : ЭЛБИ, 2006. - 392с.
7. Сорокина М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. - М. : Медицина, 2003. - 320с.
8. Тимченко В.Н. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций / В.Н. Тимченко, В.В. Леванович, И.Б. Михайлов. - СПб. : ЭЛБИ, 2007. - 384с.
9. Цыбулькин Э.К. Неотложная педиатрия в алгоритмах / Э.К. Цыбулькин. - СПб. : Питер Ком, 1998. - 224с.