

О. К. АЛЕКСАНДРОВА, О. В. БЕВЗЕНКО, А. Г. ЛИСИЦЫНА,
Л. В. ДУБОВА, Т. Г. БАУМ, О. В. ПЕРВИШКО, А. А. ТЕТЕНКОВА

О ВОЗМОЖНОСТЯХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

*Кафедра детских инфекций Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/5. Тел. 8 (861) 222-15-42*

Изучены клинико-иммунологические, цитохимические показатели у детей при инфекционных заболеваниях (ОРИ, гнойные бактериальные менингиты, коклюш, лептоспироз, внутриутробные инфекции). Установлена связь между особенностями течения заболевания и дефектами в системе нейтрофильных гранулоцитов, сывороточных иммуноглобулинов, цитокинов, которую необходимо использовать как дополнительные диагностически-прогностические критерии для уточнения степени тяжести инфекционного заболевания у детей и подбора иммунотерапии.

Ключевые слова: дети, инфекция, гранулоциты, IgE, цитокины.

O. K. ALEXANDROVA, O. V. BEVZENKO, A. G. LISITCYN, L. V. DUBOVA,
T. G. BAUM, O. V. PERVISHKO, A. A. TETENKOVA

FORECASTING OF A DEGREE OF WEIGHT OF INFECTIONS DISEASES AT CHILDREN

*Department of Children Infections Kuban Medical University, Krasnodar,
Russia, 350012, Street Red Partyzans, 6/5. Tel. 8 (861) 222-15-42*

Are studied clinical-immunological and cytochemical parameters at children with an infectious pathology (sharp respiratory infections, purulent bacteriemic meningitis, whooping cough, leptospirosis, intra-uterine infections). Laws between features of current of disease and defects in systems granulocytes, serum immunoglobulines, cytokines as additional diagnostic and prognostic criteria are established.

Key words: children, infections, granulocytes, IgE, cytokines.

Введение

Инфекционные заболевания у детей до настоящего времени остаются одной из актуальных проблем педиатрии, начиная с периода новорожденности. Современное течение инфекционной патологии у детей характеризуется трудностью диагностики, нередко способствует развитию тяжелых форм заболеваний, иногда заканчивающихся летальными исходами. Все перечисленные факторы обосновывают необходимость продолжать углубленное изучение динамики клинико-иммунологических показателей у детей различных возрастных групп при распространенных инфекционных заболеваниях, таких как ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеобронхитом, обструктивным синдромом, коклюш, гнойные бактериальные менингиты (ГБМ), внутриутробные инфекции (ВУИ), лептоспироз [1, 2, 3, 6, 7].

При инфекциях у детей приобрела самостоятельное значение в связи со значительной тяжестью и непредсказуемостью течения, с высоким риском бактериальных осложнений и сохраняющейся высокой летальностью проблема обструкции дыхательных путей. Трудность клинической диагностики коклюша на ранних этапах заболевания обусловлена сходством симптомов и синдромов с осложненными формами ОРВИ, особенно в случаях возникновения этого заболевания у частично или неправильно привитых детей. Диагностика уровня и тяжести обструкции дыхательных путей в основном осуществляется на основании субъективных критериев [4]. Считается, что рецидивирующая обструкция дыха-

тельных путей при ОРВИ является маркером респираторного аллергоза. Появляется все больше данных о повышении степени аллергизации организма ребенка после перенесенного коклюша, на что указывает высокий уровень IgE [11]. Однако до сих пор нет единства во взглядах на проблему ведущего патогенетического механизма при инфекционных заболеваниях, особенностей развития иммунологического ответа, необходимости подбора иммунокорригирующей терапии.

Цель исследования – изучить иммунологические показатели как дополнительные, диагностически-прогностические критерии степени тяжести инфекционной патологии у детей (ОРВИ, коклюш, ГБМ, ВУИ, лептоспироз).

Методика исследования

Для анализа течения инфекционной патологии под наблюдением было 2542 ребенка, начиная с периода новорожденности. Анализ течения коклюша был проведен у 410 детей, из них 92,1% составили дети раннего возраста. Диагноз коклюша выставлялся по типичной клинической картине, характерным изменениям в общем анализе крови и на основании серологического подтверждения, а с 2007 г. для подтверждения диагноза использовали ПЦР.

Проведен анализ клинического наблюдения за 1745 детьми в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, больными неосложненными и осложненными формами ОРВИ (обструктивный бронхит и стенозирующий ларинготрахеит).

Течение бактериальной инфекции изучено по данным клинического наблюдения и медицинской документации 123 больных с ГБМ, 168 детей, больных лептоспирозом, 87 маловесных новорожденных детей с различными формами ВУИ (задержка внутриутробного развития – 56, недоношенные – 31).

При изучении иммунопатофизиологических механизмов использовали показатели цитохимической активности комплекса ферментов: миелопероксидаза, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза, содержание катионного белка в нейтрофильных гранулоцитах. Были получены статистически достоверные различия у больных коклюшем и ОРИ с обструктивным синдромом.

Результаты исследования

Больные коклюшем были в возрасте от 1 месяца до 16 лет. Из-за частых необоснованных медицинских отводов 367 детей (94,5%) не прививались АКДС-вакциной. Основной причиной медицинских отводов от прививок были диагноз «перинатальная энцефалопатия» (54,8%), аллергические реакции (45,2%) без четкой их детализации.

С 2006 г. в Краснодарском крае детей из групп риска начали прививать бесклеточной коклюшной вакциной «Инфанрикс». Процент вакцинированных против коклюша составил 98,1%. Заболеваемость коклюшем в 2008 г. по сравнению с 2007 г. снизилась в 2 раза.

На участке детей лечили как больных ОРИ, дети поступали в стационар в период спазматического кашля, имея направительным диагноз «коклюш» лишь в 27,6% случаев. Коклюш протекал преимущественно в среднетяжелой (69,3%) и легкой (20,1%) формах, реже – в тяжелой (10,6%). Наиболее тяжело заболевание протекало у детей 1-го года жизни, у которых в 5,9% случаев имели место повторяющиеся эпизоды апноэ. Регистрация апноэ имела место у детей раннего возраста с наличием в анамнезе натальных поражений ЦНС, судорожного синдрома. Наиболее частыми осложнениями при коклюше у детей были поражения ЦНС (34,5%) и органов дыхания (16,7%).

Использование рутинных методов диагностики (бактериологический, серологический) коклюша у детей показало, что лабораторные бактериологические подтверждения коклюша являются очень редкими и не превышают 25,6%. В 70,2% случаев у детей в период спазматического кашля при коклюше отмечались характерные изменения в общем анализе периферической крови: лейкоцитоз, лимфоцитоз, относительно сниженный показатель СОЭ [9].

Изучение цитохимических показателей крови позволило не только подтверждать правильный диагноз, но и четко определять тяжесть течения патологического процесса при коклюше у детей. Чем тяжелее протекало заболевание, тем выше были показатели активности миелопероксидазы, щелочной фосфатазы и ниже кислой фосфатазы. Так, уровень миелопероксидазы при легкой форме коклюша составил $2,38 \pm 0,05$, а при тяжелой – $2,77 \pm 0,04$. Уровень щелочной фосфатазы: легкая форма – $2,24 \pm 0,13$, тяжелая – $2,59 \pm 0,12$. Катионный белок колебался от $1,42 \pm 0,12$ при легкой форме коклюша до $1,67 \pm 0,09$ при тяжелой форме. Показатели кислой фосфатазы уменьшались в связи с отягощением процесса (легкая – $0,91 \pm 0,12$, средняя – $0,82 \pm 0,04$, тяжелая – $0,64 \pm 0,06$).

При определении уровня общего IgE сыворотки крови при коклюше установлена зависимость его измене-

ний от стадии заболевания. Так, если в катаральный период он составлял $116,0 \pm 15,6$ нг/мл, то в период спазматического кашля – $323,0 \pm 27,6$, а в период разрешения – $248,9 \pm 40,1$ нг/мл. Уровень сывороточного IgE при коклюше оказался в 2,3 раза выше, чем у здоровых детей, но в 1,9 раза ниже, чем при ОРИ с обструктивным синдромом.

Анализ больных ОРИ показал, что отмечается тенденция к росту тяжелой бронхообструкции и суб-, декомпенсированных форм ОСЛТБ.

Изучение анамнеза у наблюдаемых детей позволило установить, что повторные эпизоды ОСЛТБ в 3,9 раза повышали риск развития тяжелых форм. Немалую роль в этом сыграли отягощающие факторы преморбидного состояния. Так, у более 2/3 от общего количества детей анамнез был отягощен различными изменениями со стороны ЦНС. Частота аллергических реакций в группе обструктивного бронхита в 2,3 раза превышала таковую в группе детей со ОСЛТБ. При наличии у ребенка, по данным анамнеза жизни, неблагоприятного преморбидного фона в виде гестоза беременности матери, раннего искусственного вскармливания, перинатального поражения ЦНС, возрастала вероятность развития среднетяжелых форм ОСЛТБ I степени при ОРИ ($p < 0,05$). Если же в дополнение к этим признакам у пациента имел место отягощенный аллергоанамнез, если масса при рождении составляла более 4000 г, риск развития тяжелых эпизодов ОСЛТБ возрастал уже в 4,5–13,6 раза. Такие комбинации неблагоприятных преморбидных факторов были определены как группы риска по развитию ОРИ с ОСЛТБ различной тяжести [5].

В ходе исследования функциональной активности клеток миеломоноцитарного происхождения с использованием цитохимических методик при осложненных формах ОРИ было обнаружено отсутствие существенных изменений в активности фермента щелочной фосфатазы и содержания катионных белков в нейтрофилах при всех формах ($p < 0,05$). Активность миелопероксидазы и кислой фосфатазы нейтрофилов и моноцитов у детей раннего возраста при ОРИ коррелирует с динамикой клинических проявлений и степенью тяжести инфекции. Тяжелая гипоксия сопровождалась снижением активности миелопероксидазы и кислой фосфатазы нейтрофилов. Зависимости между степенью активности миелопероксидазы моноцитов и выраженностью гипоксии тканей не выявлено. Нарушение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов сохраняется дольше, чем признаки заболевания. В результате проведенного факторного анализа было установлено, что с помощью определения активности кислой фосфатазы нейтрофильных гранулоцитов можно достаточно полно описать различия между группой больных ОСЛТБ I и III степени. Если при ОСЛТБ I степени происходило повышение значений этого фермента на 20,3%, при ОБ – на 13,7%, а при ОСЛТБ II степени – только на 8,5%, то при ОСЛТБ III степени отмечалось снижение активности кислой фосфатазы, которая приближалась к норме ($1,12 \pm 0,09$ и $1,09 \pm 0,07$ соответственно). Под воздействием гипоксии энзимная активность моноцитов возрастала на 45,9%, однако различия между исследуемыми группами больных были недостоверными.

В Краснодарском крае в летний период года тяжелые формы ОРИ требуют обязательного исключения лептоспироза. Лептоспироз – тяжелое зоонозное заболевание, являющееся сложной и важной региональной проблемой в Краснодарском крае не только

для взрослых, но и для детей [6]. Лептоспирозом чаще и тяжелее болеют дети в возрасте 12–14 лет, единичные случаи лептоспироза регистрируются у детей с 2-летнего возраста. В клинике лептоспироза у детей во всех случаях имеют место острое начало, преобладание безжелтушных форм со среднетяжелым течением, отсутствие выраженного поражения органов дыхания. Тяжелые формы лептоспироза у детей заканчивались благоприятно.

Характерными изменениями в общем анализе крови у детей, больных лептоспирозом, в отличие от больных с ОРИ являются: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопенией при тяжелом течении заболевания, ускорением СОЭ и развитием вторичной дисфункции иммунной системы.

У детей с лептоспирозом имеет место достоверное увеличение уровня провоспалительных цитокинов, причем максимально уровень ИЛ-1, ФНО- α обнаруживается у детей с тяжелым течением по сравнению с данными показателями у детей с острыми вирусными гепатитами, энтеровирусными инфекциями, острыми респираторными инфекциями. Однако содержание в сыворотке Г-КСФ было максимальным при тяжелом течении острого вирусного гепатита, а повышенная концентрация ИЛ-8 была характерна исключительно для лептоспироза.

Изучены клиничко-иммунологические особенности ГБМ у 123 детей. Выявлено, что у детей первых 6 месяцев жизни ГБМ регистрируются чаще, чем в других возрастных группах, при этом не выявлены явные клинические отличия в зависимости от видов возбудителей. Затяжное течение менингитов, обусловленное бактериально-грибковыми ассоциациями возбудителей, наблюдалось у детей с отягощенным преморбидным фоном. При этом иммунологические показатели характеризовались повышением уровня сывороточного IgE, не связанного с уровнем ИЛ-4, вероятно, обусловленного повышением других видов цитокинов. При ГБМ характерным являлось снижение концентрации в сыворотке крови уровня ФНО к моменту выписки из стационара по выздоровлению в 4,8 раза (с $68,2 \pm 8,8$ до $14,3 \pm 2,6$), что свидетельствовало об адекватности терапии. Характеристика врожденного иммунитета подробно изучена у 87 детей в группах маловесных новорожденных с признаками внутриутробной пневмонии. Наличие у данного контингента пациентов врожденной пневмонии в сочетании с конъюнктивитом, инфекцией кожных покровов сочеталось с выявленными нарушениями функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов и дисбалансом сывороточных концентраций цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, Г-КСФ, ФНО), свидетельствующих о необходимости применения иммунокорректирующей терапии направленного действия [8, 13].

Для коррекции изменений был использован препарат «ликопид», который показал свою эффективность в комплексной терапии генерализованных инфекций, что, в свою очередь, приводило к снижению продолжительности инфекционного процесса в легочной ткани в группах детей с задержкой внутриутробного развития на 16%, у недоношенных – на 19%, сокращало продолжительность антибактериальной и инфузионной терапии на 3–4 дня и способствовало уменьшению риска развития инфекционно-воспалительных осложнений, существенно повышая качество лечения.

Обсуждение

Установлено, что течение коклюша у детей на фоне аллергического диатеза приводило к удлинению пери-

ода спазматического кашля, учащению кашлевых приступов (кашель приобретал влажный характер), более длительному сохранению типичных для коклюша изменений гематологических показателей.

Наиболее информативным для оценки степени выраженности воспалительных изменений при коклюше было определение активности щелочной фосфатазы [12]. Определение активности кислой фосфатазы, миелопероксидазы, катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах при коклюше не могло достоверно характеризовать основные патофизиологические процессы, происходящие в организме ребенка.

При коклюше у детей показатели цитохимической активности комплекса ферментов нейтрофилов периферической крови и содержание лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов достоверно отличаются от аналогичных данных здоровых детей и больных ОРИ с обструктивным бронхитом, у которых клиника напоминает коклюш. Используя системный подход в рамках многомерного статистического анализа, получили достоверные результаты, используемые для дифференциальной диагностики коклюша и ОРИ с острым стенозирующим ларинготрахеобронхитом (ОСЛТБ) и с другими клинически сходными состояниями.

Гиперреактивность бронхиального дерева, являющаяся основой для формирования острой и хронической бронхообструкции, усиливающаяся при повторных эпизодах ОРИ с синдромом крупа, зависит от состояния функциональной активности фагоцитов [10]. Одновременное воздействие на организм ребенка инфекции (вирусов ОРИ) и интенсивной гипоксии сопровождается умеренной активацией всех изучаемых механизмов фагоцитоза: рецепции, кислородзависимого и кислороднезависимого киллинга. Длительные и глубокие метаболические расстройства приводят к снижению функциональной активности клеток миеломоноцитарного происхождения. Кроме того, исследования показали, что при этих состояниях происходит стимуляция выхода нейтрофилов и моноцитов со сниженными цитотоксическими свойствами. Следует отметить, что данные изменения наблюдаются в 70–90% случаев осложненных форм ОРИ у детей. Это позволило предположить, что при осложненном течении ОРИ изменения функциональной активности клеток миеломоноцитарного происхождения являются одним из звеньев патогенеза и играют определенную роль в патологическом механизме поддержания инфекционной сенсibilизации за счет замедления элиминации возбудителей.

Доказана в патогенезе ГБМ роль участия IgE и IgE-регуляторных цитокинов (ФНО, интерферона- γ), которые должны быть использованы в качестве диагностических и прогностических критериев, определяющих степень интоксикации, тяжесть и характер течения ГБМ.

Установлено, что лептоспироз у детей в отличие от взрослых имеет ряд особенностей. Чем младше возраст детей, тем лептоспироз протекает легче. Цикличность течения заболевания и органые поражения менее выражены.

Использование ликопида в комплексной терапии новорожденных детей способствовало уменьшению риска развития инфекционно-воспалительных осложнений, длительности пребывания в стационаре, существенно повышало качество лечения.

Таким образом, установлено, что высокоспецифические иммунологические, цитохимические методы диагностики позволяют уточнять степень тяжести, фазу

инфекционного заболевания и должны быть использованы как прогностические критерии течения тяжелых форм ОРИ, коклюша, лептоспироза, гнойных бактериальных менингитов, внутриутробных инфекций у детей. Полученные результаты необходимы для подбора иммунокорректирующей терапии при тяжелом течении инфекционных заболеваний у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова О. К., Бевзенко О. В. Коклюш у детей: Учебное пособие. – Краснодар, 2009. – 72 с.
2. Александрова О. К., Дубова Л. В., Бевзенко О. В. Гнойные бактериальные менингиты у детей: Уч. пособие / Под ред. О. К. Александровой, Р. А. Ханферяна. – М.: ГОУ ВУНМЦ, 2005. – 76 с.
3. Александрова О. К., Лисицына А. Г. Синдром крупа у детей: этиология, патогенез, диагностика и лечение – М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2006. – 80 с.
4. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Под ред. Г. А. Самсыгиной. – М., 2006. – 287 с.
5. Комаровский Е. О. Вирусный круп у детей. Клиника, диагностика, тактика терапии. – Харьков: Фолио, 1993. – 400 с.
6. Лебедев В. В., Авдеева М. Г., Шубич М. Г., Ананьина Ю. В., Турьянов М. Х., Лучшев В. И. Иктерогеморрагический лептоспироз. – Краснодар: «Советская Кубань», 2001. – 208 с.
7. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск, 1989. – 200 с.
8. Перинатальные инфекции: Практическое пособие / Под ред. А. Я. Сенчука, З. М. Дубоссарской. – М.: МИА, 2005. – 318 с.
9. Тимченко В. Н., Бабаченко И. В., Ценева Г. Я. Эволюция коклюшной инфекции у детей: СПб: «ЭЛБИ-СПб», 2005. – 192 с.
10. Фрейдли И. С. Система мононуклеарных фагоцитов. – М., 1984. – 272 с.
11. Шаханина К. Л., Стоев К. Г. Иммуноглобулины класса Е человека // Иммунология. – 1981. – № 6. – С. 9–18.
12. Шубич М. Г., Нагоев Б. С. Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и патологии. – М., 1980. – 224 с.
13. Martin H., Olander B., Norman M. Reactive hyperemia and interleukin 6, interleukin8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis // Pediatrics. – 2001. – Oct; № 108 (4). – P. 61.

Поступила 12.05.2009

**Н. П. БИЛЕНКО, А. С. ВОРОНОВА, Е. И. ИВАНОВА,
И. М. КОВАЛЕНКО, И. В. НЕХОТИНА, Т. А. ШИТУХИНА**

НОВЫЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОРИТМОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ

*Кафедра педиатрии № 1 Кубанского государственного медицинского университета,
детский диагностический центр,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Постовая, 18. E-mail: bilennick@mail.ru*

Работа посвящена новым аспектам исследований месячных биологических ритмов в клинике таких заболеваний, как язвенная болезнь, бронхиальная астма, рахит у детей и нарушения мозгового кровообращения, а также немотивированная агрессивность у взрослых. Предложена методика хронопрогноза и хронопрофилактики этих заболеваний и состояний, а также гипотеза о связи семейного биоритмологического асинхронизма с изменениями в кальциевом обмене.

Ключевые слова: педиатрия, хронопрогноз, хронопрофилактика.

N. P. BELENKO, A. S. VORONOVA, E. I. IVANOVA, I. M. KOVALENKO, I. V. NEHOTENA, T. A. SHETUHINA

NEW ASPECTS AND PROSPECTS IN USING CLINICAL BIORYTHMOLOGY IN PEDIATRICS AND NEUROLOGY

*Kuban State medical university, chair of pediatrics № 1,
Pediatrics diagnostic centre,
Russia, 350063, Krasnodar, Postovaya street, 18. E-mail: bilennick@mail.ru*

Work is devoted new aspects of researches of monthly biological rhythms in clinic of such diseases as a stomach ulcer, a bronchial asthma, a rickets at children and infringements of brain blood circulation, and also unmotivated aggression of adults. The technique of chronoprognose and chrono preventive maintenance of these diseases and also a hypothesis about communication family biorythmical asynchronosis with changes in calcium metabolism is offered.

Key words: pediatric, chronoprognose, chrono preventive.

Введение

Ещё в десятом веке новой эры великий учёный древности, современник Авиценны Аль-Бируни писал: «...Не сокрыто для врачей и то, что Луна влияет на

состояние соков (в организме) больного и что наступление кризисов зависит от её обращения; от естествоиспытателей не скрыта связь жизнедеятельности животных и растений с Луной; от людей опыта не скрыто,