

caused by the significant percentage of patients with the co-infection TB/HIV) with the late established diagnosis. There still are some serious problems with the prophylactic measures against the extrapulmonary tuberculosis pending solution.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, morbidity, epidemiological situation, statistical indexes

УДК: 612.24-002-053.2/.5-612.112.91

СОСТОЯНИЕ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОЙ АКТИВАЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Т.А. Даминов, Л.Н. Туйчиев, А.А. Хаджиметов,
Д.Ф. Раимкулова, Н.У. Таджиева

Резюме: Дана клиническая характеристика 47 больным с пневмококковой пневмонией в возрасте до 7 лет. Анализ данных показал, что пневмококковая пневмония чаще встречается у детей в возрасте до 3 лет (42,5%). Использование современных тест-систем иммунохроматографический тест (тест BinaxNOW *S.pneumoniae*) наряду с бактериологическим методом повышает этиологическую расшифровку пневмококковых пневмоний у детей. Активация нейтрофилов и выход из гранул эндогенных анти-микробных пептидов в плазму крови усугубляют течение пневмонии, способствуют более длительной продолжительности заболевания и часто становятся одним из факторов микст-инфицирования.

Ключевые слова: пневмококковая пневмония, *Streptococcus pneumoniae*, иммунохроматографический тест, дети

Пневмококковая инфекция признается ВОЗ ведущей причиной заболеваемости и смертности во всех регионах мира. По данным ВОЗ ежегодно от пневмококковой инфекции умирают 1,6 млн человек, из них от 700 тыс. до 1 млн детей в возрасте до 5 лет, живут в развивающихся странах [1, 2, 3]. Ежегодная частота встречаемости пневмококковых заболеваний варьирует от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения [2, 3, 4, 5].

Известно, что новорожденные дети получают от матери антитела ко многим типам пневмококка. Однако по мере снижения уровней антител частота встречаемости пневмококковой пневмонии повышается со 2-го полугодия жизни. В дальнейшем, до 3-летнего возраста уровень антител к *Streptococcus pneumoniae* остается низким, достигая уровня взрослых только в школьном возрасте. Это делает группу детей до 5 лет особо восприимчивой к пневмококковой инфекции [1, 2, 6].

К сожалению, в ежедневной практике этиология пневмонии часто остается не установленной, что затрудняет проведение этиотропной терапии и

обуславливает неблагоприятные исходы заболевания. По литературным данным, более 60% случаев назначения стартовой терапии при острых пневмониях бывает неэффективным, что приводит к развитию затяжного течения пневмоний и частым осложнениям, таким как ателектаз и плеврит.

В последние годы применяются различные методы идентификации *S.pneumoniae* у больных с внебольничной пневмонией. «Золотым стандартом» в постановке диагноза остается выделение *S.pneumoniae* из крови или плевральной жидкости бактериологическим методом, однако положительный результат при этом достигается лишь в 15–30% случаях [7].

Одним из патогенетических факторов, определяющих тяжесть и исход пневмонии у детей, является нарушение в системе неспецифической защиты респираторного тракта, молекулярными эффекторами которых является радикалы азота и кислорода, ингибиторы протеаз, реактанты острой фазы (С-реактивный белок, пропердин, трансферрин, церулоплазмин, неоптерин), антимикробные пептиды и другие.

Целью настоящего исследования явилось изучить характерные особенности изменений реактантов острой фазы и антимикробных пептидов, участвующих в поддержании и регуляции адаптивной иммунной системы организма детей при пневмококковой пневмонии.

Материалы и методы

Обследовано 97 детей с внебольничной пневмонией в возрасте от 1 года до 7 лет. У обследуемых больных детей анализировались анамнестические данные, клинические и лабораторные показатели, характеризующие основные клинические симптомы заболевания, гемограмма, рентгенограммы органов грудной клетки. С целью определения пневмококковой этиологии пневмонии проводили иммунохроматографический тест на наличие пневмококкового растворимого антигена в моче (Binax Now-Streptococcus pneumonia Test, США), посев крови на наличие *S. pneumoniae*.

Всем больным проводили бактериологический посев носоглоточной слизи на наличие *S.pneumoniae*. После забора материала проводился посев площадкой на чашки Петри с 5% кровяным колумбийским и шоколадным агаром. Идентификацию микробов проводили на основании морфологии колоний, результатов окраски по Грамму, чувствительности к оптохину и пробирочного теста лизиса в присутствии 10% дезоксихолата натрия.

С помощью иммунохроматографического теста BinaxNOW определяли растворимый антиген *S.pneumoniae* в моче (чувствительность теста 70–90% и специфичность 80–100%) [7]. BinaxNOW в отличие от конкурентных тестов, где обнаруживают капсульный антиген, определяет полисахарид С на стенке клетки-антигена, 4-х наиболее распространенных серогрупп (6, 14, 19 и 23). Тест проводили больным в первый день

госпитализации, которые не принимали антибактериальные препараты или получали антибиотики не более 2-х доз. Содержащийся в исследуемом образце антиген *S.pneumoniae* связывается с находящимися на подложке антителами окрашенного конъюгата, и окрашенный комплекс антиген-конъюгат связывается за счет наличия антигена с иммобилизованными на мембране кроличьими антителами к антигену *S.pneumoniae*, формируя окрашенную линию. Иммобилизованные на полоске козы антитела против IgG кролика также связывают окрашенный конъюгат, формируя контрольную линию. Окрашивание развивается в течение 15 мин.

В сыворотке крови исследовали концентрацию С-реактивного белка, неоптерина, альфа-дефезина, кателицидина и белка, связывающего липосахариды, используя ИФА тест системы «IBL» и «НВТ» компании БиоХимМак (Россия). Результаты иммуноферментного анализа выражались в мкг/мл, нмоль/л и нг/мл. Содержание реактантов острой фазы воспаления (комплемент С3, фактор-В, трансферрин, церулоплазмин) в сыворотке крови исследовали на биохимическом анализаторе используя наборы компании «HUMAN» и выражали в мг/дл.

Группой контроля служили показатели 12 практически здоровых детей в возрасте 1–7 лет.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ Statistika 6.1 (Stat. Soft), за критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $P \geq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 97 больных с внебольничной пневмонией пневмококковая этиология идентифицирована у 47 детей, что составило 48,4% случаев. Количество больных мальчиков было 25 и превышало количество девочек (22), но достоверной разницы ($p > 0,05$) между больными по половой принадлежности обнаружено не было.

Возрастная характеристика больных с пневмококковой пневмонией показала, что чаще заболеваемость отмечалась в возрасте от 1 года до 3 лет (42,5%), что совпадает с началом посещения ребенком детского дошкольного учреждения.

Диагноз пневмонии основывался на общепринятых критериях: синдром токсикоза, дыхательная недостаточность, локальные физикальные данные, инфильтративные изменения на рентгенограмме. Признаки инфекционного токсикоза имелись у 39 детей (82,9%), и характеризовались: повышением температуры тела до высоких цифр (более 40,0°C) у 5 детей (2,8%), до фебрильных (38,0–39,9°C) – 25 (64,1%), до субфебрильных (37,1–37,9°C) – у 11 детей 28,2%; у 6 детей (15,3%) лихорадка в момент госпитализации не отмечалась. Средняя длительность лихорадочного периода составила $5,6 \pm 3,7$ дней. Сим-

птом кашля отмечался у 45 (95,7%) детей, средняя продолжительность периода кашля колебалась в пределах $17,2 \pm 2,5$ дней. Признаки дыхательной недостаточности зарегистрированы у 24 (51,7%) детей.

У всех детей с пневмококковой пневмонией отмечены жалобы на вялость, слабость, сонливость, адинамию, нарушение аппетита, капризность.

Локальные физикальные изменения зарегистрированы у 40 детей (85,1%). При этом притупление перкуторного звука над очагом поражения отмечено у 29 детей (62,5%). Изменение характера дыхания над очагом поражения в виде ослабления имели 27 ребенка (57,4%), жесткое дыхание зарегистрировано у 11 детей (23,4%). Локальные влажные хрипы и крепитация выявлены у 30 детей (63,8%).

Одним из звеньев патогенеза пневмонии у детей является интоксикация организма, причинами которой являются деструктивные процессы, сопровождающиеся выходом в циркуляцию тканеспецифических антигенов, появлением в крови сенсibilизированных лимфоцитов и аутоантител. Важную роль при этом играют системная гиперпродукция цитокинов, обладающих способностью вызывать изменения на уровне сосудистого эндотелия, повышая его проницаемость, активируя молекулы клеточной адгезии. Последнее способствует появлению в очаге воспаления хемиаттрактантов и синтезом гепатоцитами печени медиаторов воспаления, в частности, С-реактивного белка, трансферрина, церулоплазмينا, белка связывающего липополисахариды и т.д.

Анализ полученных результатов исследования, представленной в таблице 1 показал, что у больных детей с пневмококковой пневмонией наблюдается достоверный рост уровня С-реактивного белка в среднем в 54 раза и была равна $233,3 \pm 12,4$ мкг/мл. Схожая динамика отмечена и относительно реактантов острой фазы воспаления трансферрина и церулоплазмينا, где их показатели у обследуемых больных детей превысили исходный уровень соответственно в 2,5 раза и в 1,4 раза против показателей группы контроля ($P < 0,05$).

К белку острой фазы, продуцируемой гепатоцитами относится белок, связывающий липополисахарид. Как видно, из представленных результатов исследования (табл. 1), уровень изучаемого показателя у больных детей с пневмококковой пневмонией превысило исходный показатель в 30 раз и составил $46,7 \pm 4,13$ мг/дл ($P < 0,05$). Усиленный синтез гепатоцитами печени белка, связывающего липополисахарид способствует образованию комплекса (LBP и ЛПС), на которую реагирует CD-14 и рецепторный компонент комплемента C3. Последний включает альтернативный путь активации системы компонентов комплемента с последующей активацией комплемента C3, обладающего опсонизирующим свойством и активирующим процесс фагоцитоза. В активации альтернативного пути участвует также фактор В системы пропердина.

Анализ полученных результатов исследования указывает на усиленное вовлечение в этот процесс компонента комплимента С3 и фактора В пропердина, что приводит к их истощению. Выявлено снижение уровня комплемента С3 в 3 раза и фактора В в 2 раза при сравнении с исходными значениями ($P < 0,05$), что указывает на неполноценную опсанизацию пневмококков.

Таблица 1

Показатели эндогенных антимикробных пептидов и реактантов острой фазы воспаления у больных детей пневмококковой пневмонией

Показатель	Здоровые дети (контроль) n=12	Больные дети с пневмококковой пневмонией n=47
С-реактивный белок, мкг/мл	4,31±0,22	233,2±12,4 *
Неоптерин, нМоль/л	5,63±0,44	41,8±3,12 *
Компонент комплемента С3, мг/дл	166,4±8,01	55,9±4,31 *
Фактор пропердина В, мг/дл	24,8±1,74	12,3±1,04 *
Трансферрин, мг/дл	168,3±9,04	412,5±11,4 *
Церулоплазмин, мг/дл	24,1±1,56	32,6±2,07 *
Белок связывающий липосахарид, мг/дл	1,54±0,13	46,7±4,13 *
α-Дефензин, нг/мл	36,4±2,31	176,3±11,03 *
Кателицидин, нг/мл	1,53±0,12	3,79±0,21 *

Примечание: * – достоверность различий $P < 0,05$ при сравнении с контролем.

В последнее время к числу эндогенных антимикробных пептидов относят катионный пептид-альфа-дефензины и кателицидины, которые локально защищают эпителиальные клетки дыхательного тракта и функционируют в качестве хемотоксического агента для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток. Альфа-дефензины и кателицидины синтезируют и содержатся в гранулах нейтрофилов. Активация нейтрофилов приводит к быстрому высвобождению из них дефензинов и кателицидинов, которые обнаруживаются в плазме.

Как показал анализ полученных результатов исследования (табл. 1), в сыворотке крови обследуемых больных детей отмечен достоверный рост изучаемых эндогенных антимикробных пептидов, в частности альфа-дефензина в 4,8 раза и кателицидина в 2,5 раза ($P < 0,05$).

В последние годы большое внимание уделяют изучению более стабильных лабораторных показателей, которые отражают динамику зависящего от цитокинов воспаления. Наряду с уровнем С-реактивного белка, к таким показателям относят уровень неоптерина. В свою очередь, увеличение неоптерина в сыворотке крови отражает активацию клеточного

иммунитета, где основным пядуцетом его являются моноциты/макрофаги, α -ФНО, Th-1 цитокины.

Анализ полученных результатов исследования показал на достоверный рост содержания неоптерина в сыворотке крови в среднем в 7,4 раза при сравнении с группой контроля, что указывает на активацию макрофагальной системы.

Удельный вес пневмококковых инфекций в структуре инфекционной патологии детского возраста имеет постоянный рост. В данной ситуации немаловажное значение имеют врожденные и приобретенные дефекты в системе элиминации бактериальных антигенов, дефекты сурфактантной активности нейтрофилов и альвелярных макрофагов и многие другие.

Снижение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и нейтрофилов приводит к внутриклеточному паразитированию пневмококков, диссеминации и прогрессированию воспалительного процесса в легких, развитию реологических и гемодинамических нарушений, вплоть до возникновения ДВС крови, острой надпочечниковой недостаточности, отека и набухания веществ мозга.

Молекулярными эффекторами системы неспецифической защиты респираторного тракта, кроме активных радикалов азота и кислорода, являются ферменты, металлосвязывающие белки, ингибиторы протеаз, бактериоцидные белки, увеличивающие проницаемость мембран, антимикробные пептиды, непосредственно повреждающие инфекционные агенты и др. В данной ситуации определение антимикробных пептидов, реактантов острой фазы воспаления и факторов гуморального иммунитета может быть полезно в клинической лабораторной практике.

Как маркер системной активации нейтрофилов, систем хемотаксиса, опсонизации, фагоцитоза и лизиса, при мониторинге за течением инфекционных и воспалительных заболеваний.

Выводы

1. Внебольничная пневмония, пневмококковой этиологии идентифицирована у 48,4% детей на момент обследования. Чаще пневмококковая пневмония встречалась у детей в дошкольном и школьном возрасте.

2. Примененный тест BinaxNOW позволяет идентифицировать пневмококковую этиологию пневмонии на ранних этапах болезни. Высокая частота антибактериальной терапии на догоспитальном этапе, значительно снижает результативность различных методов исследования, в том числе и высокочувствительного иммунохроматографического теста у госпитализированных пациентов, что делает целесообразным более широкое использование этого метода диагностики на догоспитальном этапе.

3. У больных детей с пневмонией пневмококковой этиологии, отмечено повышение уровня реактантов острой фазы воспаления (С-реактивный белок, трансферрин, церулоплазмин, неоптерин).

4. Повышение медиаторов воспаления активирует альтернативный путь системы комплемента, что приводит к истощению последнего и неполноценной опсонизации пневмококков.

5. У обследуемых детей отмечена активация нейтрофилов и выход из гранул эндогенных антимикробных пептидов (альфа-дефензины и кателицидины) в плазму крови, которые локально защищают эпителиальные клетки дыхательного тракта.

6. Вышеуказанные патогенетические особенности пневмококковой пневмонии усугубляют течение болезни, способствуют более длительной продолжительности заболевания и часто становятся одним из факторов микст-инфицирования.

Литература

1. Геппе Н.А. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте. [Практическое руководство для врачей] / Н.А. Геппе, А.Б. Малахов. – М., 2005.

2. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее / Р.С. Козлов. – Смоленская мед академия, 2005. – 128 с.

3. WHO Weekly Epidemiological Record. [Электронный ресурс] – 2011., No. 1/2. – Vol. 82. – P. 93–104. – Режим доступа: <http://www.who.int/wer>.

4. Катосова Л.К. Клинико-биологическая оценка пневмотропной флоры при острых и хронических бронхолегочных болезнях у детей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.м.н. / Л.К. Катосова. – М., 1992. – 22 с.

5. Black S. Post licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente / S. Black, H. Shinefield, R. Baxter [et al.] // J. Pediatrics Infect Dis. – 2004. – Vol. 23. – P. 485–489.

6. Самсыгина Г.А. Прогнозирование тяжести течения и исхода при пневмонии у детей раннего возраста / Г.А. Самсыгина, Т.Я. Медведева // Сборник материалов XI Конгресса Педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2008. – 296 с.

7. Dowell S. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients / S. Dowell, R. Garman, G. Liu [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2001. – Vol.32. – P. 824–825.

СТАН МАРКЕРІВ СИСТЕМНОЇ АКТИВАЦІЇ НЕЙТРОФІЛІВ ПРИ ПНЕВМОКОКОВІЙ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ

Т.А. Даминов, Л.Н. Туйчись, А.А. Хаджиметов,
Д.Ф. Раїмкулова, Н.У. Таджисва

Резюме. Дана клінічна характеристика 47 хворих із пневмоковою пневмонією у віці до 7 років. Аналіз даних показав, що пневмокова пневмонія частіше зустрічається у дітей віком до 3 років (42,5%). Використання сучасних тест-систем – імунохроматографічного тесту (тест BinaxNOW *S.pneumoniae*) – поряд із бактеріологічним методом підвищує етіологічне розшифрування пневмокових пневмоній у дітей. Активація нейтрофілів і вихід із гранул ендogenous антимікробних пептидів у плазму крові погіршує перебіг пневмонії, сприяє більш тривалому перебігу захворювання і часто стає одним із факторів микст-інфікування.

STATUS OF SYSTEMIC ACTIVATION MARKERS OF NEUTROPHILS AT PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA IN CHILDREN

T.A. Daminov, L.N. Tuychiev, A.A. Hajimetov,
D.F. Raimkulova, N.U. Tadjieva

Summary. Authors present clinical characterization of the 47 patients with pneumococcal pneumonia of the age to 7 years old. The data analysis showed that pneumococcal pneumonia is often observed in the children under 3 years (42.5%). It was also observed that the role of *S.pneumoniae* in aetiology of the acute pneumonia has increased for the children in the last years. Using of rapid immunochromatographic test BinaxNOW with cultural methods increases the detection of the etiology of pneumococcal pneumonia. The activation of neutrophils in and output endogenous antimicrobial peptides granules in the blood plasma worsen of pneumonia, contribute a longer duration of the disease and are often factor of mixed infection.

Key words: pneumococcal pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, immunochromatographic test, children

УДК 616.914-053.2:612.017.1

ВІТРЯНА ВІСПА У ДІТЕЙ В СУЧАСНИХ УМОВАХ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ІНТЕРФЕРОНОВИЙ, ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС

В.В. Дєєв

Резюме. Проведено дослідження рівня інтерферону- α та інтерферону- γ в сироватці крові у 135 дітей хворих на вітряну віспу і виявлено підвищення їх рівня в 2 і 11 разів відповідно порівняно із референтними значеннями у групі порівняння. Також має місце виражений дисбаланс з боку основних цитокінів. Відзначається підвищення рівню ІЛ-4 в 5 разів, ІЛ- β в 2,9 разів, ІЛ-6 в 7 разів, рівень ФНП- α при першому дослідженні був знижений в 3 рази, ІЛ-2 в 2,2 рази. Рівень ІЛ-8 та ІЛ-10 мав тенденцію до зниження в гострому періоді вітряної віспи. По мірі розвитку захворювання посилювався дисбаланс з боку цитокінів.

Ключові слова: вітряна віспа, інтерферони, цитокіни, діти

Вітряна віспа як самостійне захворювання була описана італійськими лікарями в XVI ст. під назвою «кристали». В 1772 р. Vogel назвав захворювання Varicella і виказав думку про обособленість від натуральної віспи. Але питання про самостійність захворювання впродовж великого проміжку часу залишалося предметом спорів. Після епідемії у 1868–1874 рр. вітряна віспа була визнана самостійним захворюванням, яке не має нічого спільного із натуральною