

О.А. Рычкова¹, Э.А. Кашуба¹,
Т.Г. Дроздова¹, М.Д. Орлов²,
О.В. Пряхина², А.А. Кухтерин²

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.

¹ГОУ ВПО Тюменская медицинская академия
²ГЛПУ ТО Областная инфекционная клиническая больница, г. Тюмень

Несмотря на спорадический характер заболеваемости менингококковой инфекцией (МИ) в городе Тюмени, дети в возрасте от 3 мес. до 3 лет составляют почти 60% среди всех заболевших детей до 18 лет. Почти в половине случаев у детей раннего возраста развивается осложненное течение заболевания с развитием отека головного мозга (ОГМ) и септического шока (СШ), что объясняется анатомо-физиологическими особенностями детей раннего возраста: незрелостью иммунной системы, склонностью к генерализации инфекции, отсутствием клеток иммунологической памяти. Несмотря на то, что достигнуты успехи в лечении бактериальных нейроинфекций, прогнозирование развития осложнений и неотложных состояний остается актуальной задачей [10,11].

МИ развивается преимущественно у лиц, не имеющих защитных антител к вирулентным штаммам. Дети первых месяцев жизни болеют МИ редко, так как получают антитела от матери трансплацентарным путем. Пик заболеваемости приходится на второе полугодие жизни, когда материнские антитела уже катаболизировались [2,4,6,15,17].

Главную роль в патогенезе МИ играет эндотоксин - липополисахарид наружной мембраны, который попадает в кровотоки в результате размножения и аутолиза менингококков. Тяжесть инфекции прямо пропорциональна концентрации эндотоксина в плазме. При легком течении

концентрация эндотоксина незначительна. При гипертоксической форме МИ концентрация эндотоксина достигает максимальных величин [3, 8,13,14]. Эндотоксин запускает и поддерживает каскады провоспалительных реакций - свертывание крови, фибринолиз, активацию системы комплемента и калликреин-кининовой системы, а также образование цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. В результате развиваются вазодилатация, нарушение функции сердца, агрегация тромбоцитов, ДВС-синдром и повышение проницаемости капилляров, что ведет к развитию СШ и полиорганной недостаточности [5,7,9,12,16]. Хотя в патогенезе МИ ведущую роль играет бактериемия, немаловажное значение имеет тропность *Neisseria meningitidis* к мозговым оболочкам, коже и надпочечникам [1,18,19].

Менингококки легко прикрепляются к эндотелию сосудов мозга и проникают сквозь сосудистую стенку. В дальнейшем, когда в церебро-спинальной жидкости (ЦСЖ) повышается концентрация эндотоксина, проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) еще больше возрастает за счет образования цитокинов – ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 [18,19,20]. У больных МИ концентрация эндотоксина в ЦСЖ в 100-1000 раз превышает его концентрацию в плазме, что обусловлено размножением менингококков в субарахноидальном пространстве, а концентрация ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-10 в ЦСЖ у них значительно выше, чем при менингококцемии без менингита [5,8].

Целью работы было: выявление роли иммунных дисфункций в развитии генерализованных форм МИ с поражением центральной нервной системы (ЦНС) у детей раннего возраста в зависимости от формы, характера и периода течения инфекции.

Материалы и методы

В работе представлен анализ результатов клинико-иммунологического наблюдения 97 детей в возрасте от 3-х месяцев до 3-х лет в остром периоде ГФМИ, протекающих с поражением нервной системы. Диагноз МИ был выставлен

по совокупности данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины заболевания и подтверждался данными лабораторных исследований. В исследование включены дети с изолированным менингококковым менингитом (ММ, n=27) и сочетанием его с менингококцемией (смешанная форма, n=70). Учитывалось течение заболевания – ГФМИ с неосложнённым течением (n=51) и с развитием осложнений: отек головного мозга (ОГМ, n=13) и септический шок (СШ, n=33). Каждая клиническая группа была разделена на возрастные подгруппы: дети до одного года (n=41) и дети 1-3 лет (n=56). Контрольную группу составили 24 ребенка в возрасте до 3-х лет, не болевшие острыми инфекционными заболеваниями в течение последних 6 месяцев и не имевшие в анамнезе рецидивирующих или хронических воспалительных процессов и аллергических заболеваний.

Для анализа иммунного статуса у обследуемых детей определялись иммунологические тесты 1 и 2 уровня: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой; концентрация основных провоспалительных интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО- α) и противовоспалительных - ИЛ-10, ИЛ-4, цитокина клеточной пролиферации и дифференцировки (ИЛ-2), хемотаксического фактора нейтрофилов (ИЛ-8) на анализаторе «IMMULITE 1000» фирмы производителя «DPC» (США); иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови с помощью расширенной панели моноклональных антител (CD3+ - зрелые Т-лимфоциты, CD4+ - Т-хелперы, CD7+ - общие рецепторы (молодых и зрелых) Т-лимфоцитов, CD8+ - Т-цитотоксические/супрессоры, CD20+ - В-лимфоциты, CD23+ - активированные В-лимфоциты, CD38+ - активированные Т-лимфоциты, CD71+ и HLA-DR+ - маркеры ранней и поздней клеточной активации, CD11b, CD50+ и CD54+ - молекулы адгезии) (Блиндарь В.Н. с соавт., 1994; Лейзерон У., 1988); концентрация сывороточных иммуноглобулинов М, G, А методом радиальной диффузии в геле по Манчини; уровень цирку-

лирующих иммунных комплексов по измерению оптической плотности после осаждения 3,5%, 5% и 7,5% раствором полиэтиленгликоля (Осипов С.Т. с соавт., 1977); фагоцитарная активность нейтрофилов (Нф) с латексом (Потапова Т.С. с соавт., 1977); метаболическая активность Нф в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте (Гордиенко С.М., 1983). Все иммунологические параметры оценивали в гепаринизированной (25 Ед/мл) венозной крови. Анализ иммунограммы проводился при поступлении в стационар (1-4-й дни болезни) и после окончания курса антибактериальной терапии (10-12 день болезни).

Данные были подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере Intel Pentium T2390 с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office XP и дополнительной программы с набором функций для Excel с применением прикладных рабочих пакетов статистического анализа STATISTIKA 7.0. и BIostatistika 4.03 (С.Гланц, перевод на русский язык «Практика», 1998). Определялись основные статистические характеристики: среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), относительная величина (P), стандартная ошибка доли (sp). Проверка гипотезы о равенстве двух средних проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. За статистически значимые различия принимался уровень значимости $p < 0,05$. Значимость различий долей вычислялась по методу углового преобразования Фишера (рф).

Результаты и их обсуждение

Проведённый анализ клинических форм МИ с поражением ЦНС у детей раннего возраста показал, что в 70% случаев заболевание протекало в виде смешанной формы и соответственно в 30% случаев – в виде изолированного ММ. В 90,7% случаев было диагностировано тяжелое течение заболевания, в 8,2% случаев – среднетяжелое течение, в 1,1% случаев диагностировано легкое течение МИ. В клинике инфекции выявлены следующие синдромы: общеинфекционный (100%), общемозговой (100%), менингеальный (100%), катаральный

(39,7%), диспептический (24,1%), энцефалитический (9,2%). Сопоставление клинической картины ГФМИ с поражением ЦНС у детей раннего возраста выявило преобладание общинфекционного синдрома на фоне не ярко выраженных клинических проявлений поражения оболочек мозга у детей первого года жизни, в отличие от детей 1-3 лет жизни, у которых в клинике превалировал менингеальный симптомокомплекс. Сравнительный анализ продолжительности клинических симптомов ГФМИ у детей раннего возраста показал пролонгиро-

вание у детей первого года жизни лихорадки (10,4 против 6,9 дней у детей 1-3 лет), ($p < 0,05$) и интоксикации (11,3 против 7,6 дней у детей 1-3 лет), ($p < 0,05$). Несмотря на частое развитие ОГМ у детей грудного возраста длительность синдрома в данной группе достоверно ниже, чем у детей 1-3 лет жизни (1,5 против 2,5 дней), ($p < 0,05$) (рис.1). Вероятно, это связано с преимущественным накоплением экстрацеллюлярной жидкости и компенсаторными возможностями при синдроме внутричерепной гипертензии у детей первого года жизни [11].

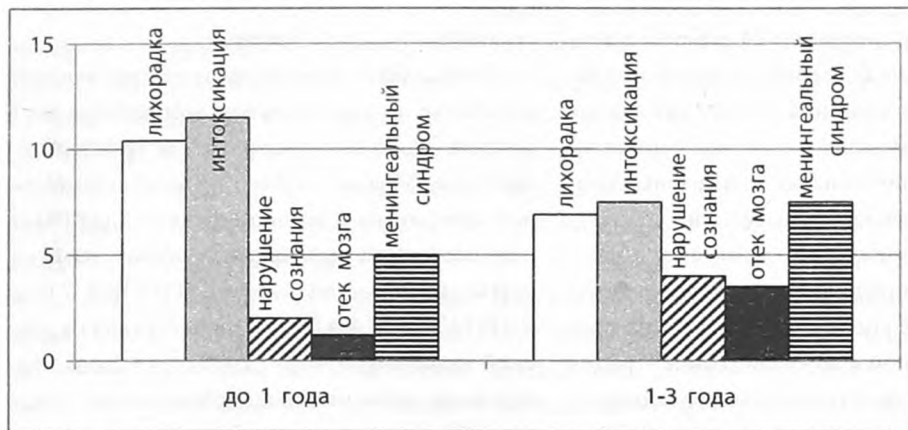


Рис. 1. Длительность основных синдромов и симптомов ГФМИ (в днях)

По течению ГФМИ было выявлено, что в 52,6% случаев заболевание протекало без осложнений, в 34,0% случаев течение инфекции сопровождалось развитием СШ и в 13,4% случаев - ОГМ. Частота развития осложнений (ОГМ и СШ) у детей раннего возраста не отличалась в разных возрастных группах. Клиника ОГМ у детей первого года жизни характеризовалась угнетением ЦНС; у детей в возрасте от 1-го до 3-х лет - возбуждением ЦНС, которое могло чередоваться с периодами угнетения.

Сравнительный анализ иммунного статуса у детей в возрасте до 1-го года и детей 1-3 лет с ГФМИ в целом показал однонаправленные изменения. В начальном периоде МИ (1-4 день заболевания), соответствующей фазе неспецифического иммунного ответа у детей раннего возраста иммунный статус характеризовался

лейкоцитарной реакцией с преимущественной стимуляцией гранулоцитарного роста кроветворения, усилением адгезивной и микробицидной функций Нф и повышением уровня хемотаксического фактора Нф ИЛ-8 в плазме крови. Отмечались признаки активации Th2-ответа в виде увеличения числа В-клеток, трансформирующихся в плазматические клетки (CD38+) и низкоаффинного рецептора к IgE (CD23+), активированных В-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы адгезии (CD54+). Активация гуморального иммунитета сопровождалась увеличением концентрации ИЛ-4 в плазме крови. Вместе с тем отмечалась гипопродукция Ig A и Ig G, низкомолекулярных ЦИК. Низкая пролиферативная клеточная активность сочеталась с низкой концентрацией ИЛ-2 и недостаточностью признаков клеточной активации, а так

же низкой концентрацией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в плазме крови и отсутствием резервного микробицидного потенциала нейтрофильных фагоцитов по результатам оценки стимулированного НСТ-теста (табл.1).

Таблица 1
Иммунный статус детей раннего возраста с менингококковым менингитом в начале заболевания (1-4 день). М \pm m

Показатель	Контроль n=24	Менингит без осложнений		Менингит с ОГМ	
		До 1 года, n=6	1-3 года, n=8	До 1 года, n=6	1-3 года, n=7
Лейкоциты, x10 ⁹	10.16 \pm 0.50	18.46 \pm 1.6*	14.2 \pm 1.37*#	15.69 \pm 2.03*	16.16 \pm 0.50*
Нейтрофилы, %	38.75 \pm 1.23	65.8 \pm 4.25*	69.63 \pm 3.08*	67.57 \pm 3.07*	64.4 \pm 8.78*
Лимфоциты, %	48.75 \pm 1.03	16.2 \pm 4.64*	13.13 \pm 3.56*	8.57 \pm 1.03*•	16.4 \pm 5.34*#
CD7+, %	63.13 \pm 1.37	74.12 \pm 1.87*	58.71 \pm 3.49#	52.87 \pm 3.9*•	55.28 \pm 1.16*
CD3+, %	59.52 \pm 1.89	54.72 \pm 2.07	51.06 \pm 1.99*	43.7 \pm 2.47*•	49.44 \pm 0.52*
CD4+, %	28.45 \pm 1.2	35.80 \pm 1.67	34.9 \pm 2.74*	22.36 \pm 1.95•	29.54 \pm 1.17#•
CD8+, %	22.36 \pm 1.86	18.92 \pm 1.31	18.70 \pm 1.35	21.37 \pm 0.67	15.72 \pm 0.96*#
CD20+, %	7.07 \pm 0.71	14.8 \pm 1.52*	20.4 \pm 1.32*#	21.86 \pm 0.9*•	24.72 \pm 0.86*
CD38+, %	42.42 \pm 1.55	60.42 \pm 2.56*	57.2 \pm 1.88*#	46.31 \pm 2.12•	37.66 \pm 1.06*#•
CD23+, %	6.34 \pm 0.56	15.0 \pm 0.75*	13.90 \pm 1.36*	15.69 \pm 0.35*	20.12 \pm 0.6*#•
CD71+, %	8.04 \pm 0.35	8.40 \pm 0.74	13.55 \pm 0.96*	5.47 \pm 0.40*	11.78 \pm 0.67*#
CD54+, %	7.79 \pm 0.41	22.62 \pm 1.62*	21.01 \pm 0.92*	19.89 \pm 0.52*	12.42 \pm 0.52*•
CD50+, %	73.26 \pm 2.56	74.34 \pm 2.11	75.75 \pm 2.03#	73.86 \pm 2.21	72.64 \pm 1.87
CD11b+, %	14.38 \pm 0.56	14.70 \pm 1.62	13.04 \pm 0.91	10.4 \pm 0.84*•	11.60 \pm 0.65*
HLA-DR+, %	18.88 \pm 1.18	24.50 \pm 3.47	19.81 \pm 2.27	19.26 \pm 1.08	16.44 \pm 0.5
Ig A, мг/%	49.67 \pm 5.62	29.00 \pm 1.87*	30.6 \pm 0.75*#	23.57 \pm 1.74*	29.20 \pm 2.65*
Ig M, мг/%	100.1 \pm 2.86	100.80 \pm 3.89	95.50 \pm 2.78#	84.0 \pm 3.29*•	82.0 \pm 2.28*•
Ig G, мг/%	563.0 \pm 18.33	342 \pm 9.03*	341.9 \pm 10.9*	335 \pm 10.52*	274.0 \pm 20.4*#•
ФНО α , пг/мл	7.97 \pm 1.13	5.78 \pm 0.24	6.0 \pm 0.58#	3.30 \pm 0.67*	5.08 \pm 0.4
ИЛ - 1, пг/мл	0.29 \pm 0.03	0.16 \pm 0.04*	0.26 \pm 0.04#	0.07 \pm 0.01*•	0.61 \pm 0.41*#•
ИЛ - 2, пг/мл	12.35 \pm 0.46	14.83 \pm 1.55	15.72 \pm 1.38*	4.66 \pm 0.28*•	6.4 \pm 0.25*•
ИЛ - 4, пг/мл	0.08 \pm 0.02	0.33 \pm 0.04*	0.56 \pm 0.04*	0.18 \pm 0.02*•	0.16 \pm 0.03*•
ИЛ - 6, пг/мл	0.004 \pm 0.001	3.42 \pm 0.52*	4.48 \pm 0.39*#	3.66 \pm 0.55*	5.64 \pm 0.19*
ИЛ - 8, пг/мл	0.002 \pm 0.001	3.88 \pm 0.47*	5.9 \pm 0.40*	10.99 \pm 1*•	16.84 \pm 0.13*•
ИЛ - 10, пг/мл	1.12 \pm 0.03	1.34 \pm 0.05*	1.64 \pm 0.12*	0.78 \pm 0.11*•	0.42 \pm 0.05*•
ЦИК мелк., ед.опт.	68.16 \pm 1.01	66.20 \pm 1.16	68.7 \pm 0.86	65.14 \pm 1.35	65.6 \pm 2.66
ЦИК средн., ед.оп.	7.60 \pm 0.90	21.00 \pm 1.30*	18.87 \pm 0.85*	19.57 \pm 0.69*	21.0 \pm 0.55*
ЦИК крупн., ед.оп.	7.67 \pm 0.93	4.20 \pm 0.49*	3.12 \pm 0.35*	4.29 \pm 0.47*	3.8 \pm 0.37*
ФИ %	84.75 \pm 3.02	88.8 \pm 1.23*	89.50 \pm 2.73	76.43 \pm 6.28	60.60 \pm 2.11*#•
ФА %	2.00 \pm 0.32	6.20 \pm 1.62*	4.50 \pm 0.16*	5.57 \pm 1.19*	2.2 \pm 0.07*#•
НСТ-тест (спонт).%	6.67 \pm 0.61	22.0 \pm 5.07*	34.3 \pm 1.87*#	17.29 \pm 0.87*	40.80 \pm 1.07*#•
НСТ-тест (стим).%	23.00 \pm 1.34	20.6 \pm 2.54*	60.3 \pm 3.02*#	42.57 \pm 5.4*•	74.20 \pm 2.01*#•

* - p<0.05 достоверность различий по сравнению с контрольной группой

- p<0.05 достоверность различий по сравнению с группой детей до 1 года

• - p<0,05 достоверность различий по сравнению с неосложненным течением МИ в соответствующей возрастной группе

При смешанной форме МИ отмечалось достоверно более низкое количество активированных В-лимфоцитов, трансформирующихся в плазмциты (CD38+) ($p < 0.05$), достоверно более низкая продукция цитокинов специфической фазы иммунного ответа ИЛ-2, ($p < 0.05$), ИЛ-4, ($p < 0.05$) и достоверно более низкие уровни IgG, ($p < 0.05$). Нейтрофильный фагоцитоз характеризовался снижением поглотительной и повышением адгезивной способности нейтрофильных фагоцитов. Отсутствовала динамика нарастания увеличения мелкомолекулярных ЦИК, как отражение реакции антиген + анти-тело в остром периоде заболевания.

При осложненном течении МИ с развитием ОГМ отмечалась более низкая продукция цитокинов неспецифической фазы иммунного ответа (ФНО- α , ИЛ-1 β), цитокина клеточной пролиферации и дифференцировки ИЛ-2, цитокина, стимулирующего гуморальный иммунный ответ – ИЛ-4 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Вследствие нарушения цитокиновой регуляции отмечался более выраженный дефицит Т-лимфоцитов, Т-хелперов, активированных В-лимфоцитов, пролиферирующих клеток и экспрессирующих молекулы адгезии, более низкие уровни иммуноглобулина класса М и недостаточная функциональная активность нейтрофильных фагоцитов, в частности, недостаточность поглотительной функции.

На раннем этапе развития заболевания снижение функциональной активности клеток неспецифической защиты – нейтрофильных фагоцитов в сочетании с недостаточностью продукции иммуноглобулина класса М и нарушением процессов клеточной пролиферации и активации, ответственных за формирование специфического иммунного ответа, возможно, приводит к осложненному течению ММ с развитием ОГМ.

При развитии СШ выявлены возрастные различия в цитокиновом профиле: у детей первого года жизни отмечалась недостаточная продукция ФНО- α , что, свидетельствует о гипоиммунном типе реагирования и, вероятно,

могло вызвать паралич иммунной системы и неспособность организма справиться с антигенной агрессией. У детей 1-3 лет отмечалась выраженная гиперпродукция ФНО- α и отсутствовало адекватное увеличение продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что могло быть причиной иммунной агрессии с неконтролируемым нарастанием системных воспалительных реакций и развитием СШ (табл.2).

Таблица 2

Иммунный статус детей раннего возраста со смешанной формой МИ
в начале заболевания (1-4 день), M±m

Показатель	Смешанная форма, неосложненное течение		Смешанная форма с развитием СШ	
	До 1 года, n=14	1-3 года, n=23	До 1 года, n=15	1-3 года, n=18
Лейкоциты, $\times 10^9$	15.18±0.76*	19.57±2.05*#	21.00±0.98*•	22.56 ±2.84*
Нейтрофилы, %	73.40±2.14*	66.50±4.47*	69.00±8.01*	49.77±7.09*#•
Лимфоциты, %	7.2±1.53*	15.25±4.09*#	11.80±3.06*•	26.33±6.70*#•
CD3+, %	63.00±1.47	74.35±1.41*#	68.24±7.84	69.61±1.69
CD3+, %	60.44±4.19	54.23±2.06*	58.96±1.45	52.88±3.26
CD4+, %	42.50±0.94*	33.68±1.26*#	30.88±0.33•	29.91±1.60
CD8+, %	17.92±0.51	14.23±0.76*	28.08±0.42•	17.64±0.87*#
CD20+, %	18.12±0.51*	28.72±1.10*#	21.58±0.94*	19.08±2.51*•
CD38+, %	64.04±0.94*	42.71±2.21#	34.38±1.73*•	39.65±1.76*
CD23+, %	11.28±0.38*	15.67±0.62*	6.36±0.27•	5.23±1.17•
CD71+, %	8.02±0.32	14.61±0.74*#	4.12±0.21*•	10.24±0.48*#•
CD54+, %	22.44±1.05*	18.08±1.32*	10.80±0.70*•	18.35±1.36*#
CD50+, %	70.72±1.34	70.96±1.14	69.92±1.58	81.68±2.17*#•
CD11b+, %	7.04±0.89*	12.42±0.64*#	12.92±0.44•	11.32±0.52
HLA-DR+, %	22.47±1.26	21.27±2.00	33.40±1.10*•	29.15±1.36*•
Ig A, мг/%	37.20±2.80*	40.75±7.34*	38.300±2.61	31.11±2.79*•
Ig M, мг/%	115.00±8.04	84.25±5.75*#	77.60±5.64*•	71.33±3.78*•
Ig G, мг/%	288.0±11.0*	347.5±13.1*#	244.0±11.66*•	352.22±13.72*#
ФНО α , пг/мл	8.98±0.28	13.65±0.34*#	3.12±0.18*•	18.13±0.34*#•
ИЛ - 1, пг/мл	0.18±0.02*	0.46±0.01*#	0.40±0.09•	0.36±0.03•
ИЛ - 2, пг/мл	3.28±0.39*	14.47±1.54#	1.90±0.24*•	3.00±0.35*#•
ИЛ - 4, пг/мл	0.11±0.03	0.54±0.03*#	0.08±0.01•	0.54±0.12*#
ИЛ - 6, пг/мл	14.20±1.05*	10.55±0.58*	16.94±0.36*	7.25±0.49*#
ИЛ - 8, пг/мл	9.70±0.66*	7.72±0.45*	14.90±1.48*•	14.26±0.53*•
ИЛ - 10, пг/мл	0.32±0.08*	1.37±0.06*#	0.64±0.05*•	1.15±0.05*•
ЦИК мелк., ед.опт.	65.60±0.87	60.00±1.69*	69.40±0.68	58.88±1.79*
ЦИК средн., ед.оп.	21.00±0.84*	20.75±1.52*	17.60±0.93*	17.33±0.91*
ЦИК крупн., ед.оп.	4.00±0.32*	4.12±0.29*	2.40±0.40*	3.88±0.48*
ФИ, %	78.80±2.42	83.75±3.44	65.80±3.45*	65.22±4.41*•
ФА, %	2.32±0.32	3.62±0.53*	2.20±0.37	2.11±0.45
НСТ-тест (спонт), %	36.00±0.95*	26.12±1.22*#	40.00±1.14*•	40.66±2.60*•
НСТ-тест (стим), %	60.00±1.55*	41.87±3.83*#	52.80±1.07*•	46.0±4.31*

* - $p < 0,05$ достоверность различий по сравнению с контрольной группой

- $p < 0,05$ достоверность различий по сравнению с группой детей до 1 года

• - $p < 0,05$ достоверность различий по сравнению с неосложненным течением МИ в соответствующей возрастной группе

Период формирования специфического иммунного ответа МИ (10-12 день болезни) характеризовался уменьшением количества и снижением функциональной активности (плотительной и микробицидной функций) клеток неспецифической фазы иммунного ответа – Нф: увеличением числа лимфоцитов, опосредующих специфический иммунный ответ - субпопуляции Т-хелперов (CD4+) ($p < 0,05$);

стимуляцией гуморального иммунного ответа в виде увеличения числа В-клеток, трансформирующихся в плазмциты (CD38+), ($p < 0,05$); экспрессирующих молекулы адгезии (CD54+), ($p < 0,001$); увеличением количества пролиферирующих клеток (CD71+), ($p < 0,05$); и участвующих в антигенной презентации (HLA-DR+), ($p < 0,05$) (рис.2).

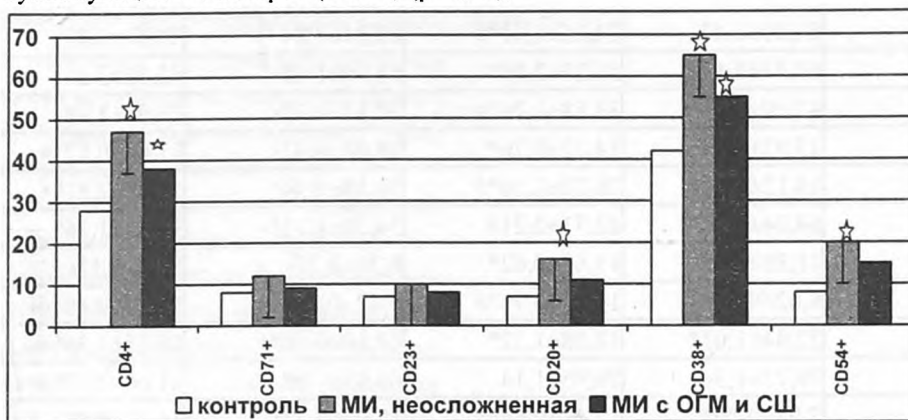


Рис. 2. Показатели клеточного звена иммунитета в динамике МИ (10-12 день); звездочкой отмечены показатели $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Активация В-клеток сопровождалась увеличением концентрации плазменных иммуноглобулинов классов М и G. Однако при смешанной форме МИ уровень IgG не превышал контрольного. В цитокиновом профиле отмечалось увеличение концентрации медиаторов, продуцируемых моноцитами/макрофагами – ИЛ-1, ФНО- α , а также увеличение концентрации ИЛ-2, ответственного за процессы клеточной пролиферации и дифференцировки. Сохранялась достоверно более высокая, чем в контроле, концентрация цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 (рис.3). Снижение концентрации ИЛ-4 сопровождалось снижением количества активированных В-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор для IgE (CD23+), который можно рассматривать, как универсальный маркёр активации В-клеток, характерный не только для атопии, но и воспалительной инфекционной патологии. Раннее снижение продукции ИЛ-4 на эта-

пе формирования специфического иммунного ответа является неблагоприятным фактором, влияющим на синтез иммуноглобулинов и образование комплексов антиген + антитело.

У детей с осложненным течением МИ в периоде стихания клинических проявлений отмечалась недостаточность иммунорегуляторных клеток Т-хелперов, недостаточная продукция цитокина Th2-ответа (ИЛ-4) и противовоспалительного ИЛ-10. Нарушение процессов цитокиновой регуляции сопровождалось ограничением клеточной пролиферации, антигенной презентации, превращения В-лимфоцитов в плазмциты и синтеза IgG. Эти изменения наблюдались в обеих возрастных группах детей, но были более выражены в группе детей 1-3 лет.

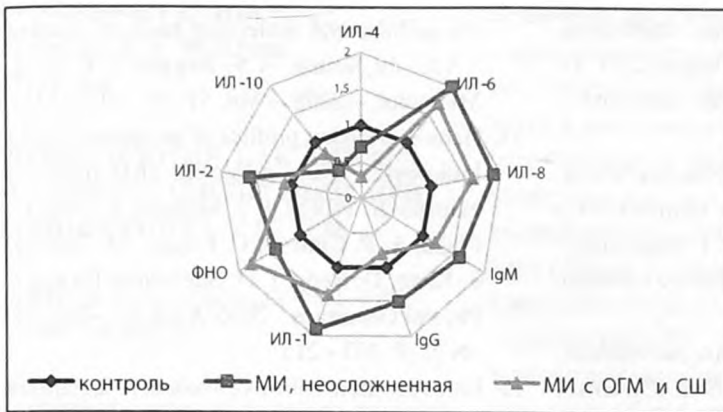


Рис. 3. Показатели гуморального звена иммунитета на 10-12 день МИ

Генерализованные формы МИ проявляются характерными клиническими изменениями и дисфункцией иммунной системы, носящей пофазный характер, отражающий адекватный иммунный ответ, что в результате приводит к благоприятному исходу инфекции.

Выводы

1. При ГФМИ с вовлечением нервной системы установлено, что смешанная форма (менингит в сочетании с менингококцемией) встречается в 2,5 раза чаще, чем изолированный менингококковый менингит. Заболевание у детей первого года жизни и детей в возрасте 1-3 лет имеет сходную клиническую картину. Отличительными чертами у детей первого года жизни является преобладание общинфекционного синдрома на фоне слабой выраженности менингеального синдрома и минимальные по длительности ($1,5 \pm 0,3$, дней) проявления отека головного мозга.

2. Иммунный статус в начальном периоде гнойного менингита характеризуется отсутствием резервного потенциала нейтрофильных фагоцитов, признаками активации Th2-ответа и гипопродукцией Ig A и Ig G. В динамике отмечается увеличение концентрации ИЛ-2, ответственного за процессы клеточной пролиферации и дифференцировки. Активация В-клеток сопровождается увеличением концентрации плазменных Ig классов M и G. При смешанной форме наблюдаются исходно более высокие

уровни провоспалительных цитокинов и дефицит сывороточного IgG. В динамике сохраняется дефицит активированных В-лимфоцитов, цитокинов специфической фазы иммунного ответа ИЛ-2, ИЛ-4 и иммуноглобулинов классов M и G.

3. В дебюте заболевания предикторами развития осложнений (отека головного мозга и септического шока) являются снижение функциональной активности нейтрофильных фагоцитов в сочетании с недостаточностью гуморального звена иммунитета и дисбалансом в системе цитокинов. При септическом шоке иммунные дисфункции наиболее выражены.

4. При развитии септического шока изменения в цитокиновом статусе у детей первого года жизни отражают иммуносупрессивный характер иммунного реагирования, в то время как у детей 1-3 лет выявленная иммуноагрессия, которая, вероятно, результирует в дальнейшем неблагоприятный исход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М.: МЕДпресс-информ. – 2007. – 328 с.
2. Безруков, К.Ю. Часто и длительно болеющий ребёнок / К.Ю. Безруков, Ю.И. Стерин. – СПб.: ИнформМед. – 2008. – 169 с.

3. Белоцкий, С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. - М. : БИНОМ. – 2008. – 240 с.
4. Боронина, Л.Г. Этиологическая диагностика гнойных бактериальных менингитов у детей на Среднем Урале / Л.Г. Боронина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. - №3. –С. 18 – 23.
5. Варианты развития острого системного воспаления / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Н.В. Зотова, Ю.А. Журавлева, Т.Э. Зубова, В.А. Руднов [и др.] // Цитокины и Воспаление. – 2008. –Т.7. -№ 2. –С. 9-17.
6. Виленский, Б.С. Острые нейроинфекции / Б.С. Виленский. – СПб.: Фолиант. – 2008. – 72 с.
7. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. – М.: МЕДпресс-информ. – 2003. – 264 с.
8. Громыко, Ю.Н. Менингиты и энцефалиты / Ю.Н. Громыко, Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко. – СПб.: Фолиант. – 2006. – 128 с.
9. Лифшиц, В.М. Медицинские лабораторные анализы / В.М. Лифшиц, Сидельникова В.И. – М. : «Триада-Х». - 2003. – с. 312.
10. Методические рекомендации «Менингококковая инфекция у детей: эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика» : 3-е изд./ Под ред. Н.В. Скрипенчко. – СПб.: НИИ детских инф. - 2006. – 62 с.
11. Сорокина, М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипенчко. – М.: Медицина. – 2003. – 320 с.
12. Culture-Negative Pericarditis Caused by *Neisseria meningitidis* Serogroup C / K. Moumille, E. Carbonnelle, P. Dessemme, D. Tamisier, F. Iserin [et al.] // J. Clin. Microbiol. -2004. –Vol.42. –P. 923-924.
13. De Souza, A.L. Two centuries of Meningococcal infection: from Vieusseux to the cellular and molecular basis of disease / A.L. de Souza, A.S. Seguro // J. Med. Microbiol. – 2008. – Vol. 57. –P. 1313-1321.
14. Gene expression profiles of peripheral blood leukocytes after endotoxin challenge in humans/ S. Talwar, P. J. Munson, J. Barb. C. Fiuza, A. P. Cintron, C. Logun, M. Tropea, S. Khan, D. Reda, J. H. Shelhamer [et al.] // Physiol Genomics. -2006. April 13. –Vol. 25. –N 2. –P. 203 – 215.
15. Immunization with live *Neisseria lactamica* protects mice against Meningococcal challenge and can elicit swrum bactericidal antibodies/ Y. Li, Q. Zhang, M. Winterbotham, E. Mowe, A. Gorringer, and C. M. Tang // Infect. Immun. – 2006. – Vol. 74. –P. 6348-6355.
16. Munford, R.S. Invited review: Detoxifying endotoxin: time, place and person / R. S. Munford // Innate Immunity. -2005, April 1. –Vol.11. –N2.–P.69-84.
17. Munford, R.S. Sensing Gram-Negative Bacterial Lipopolysacchrides: a Humen Disease Determinant? / R.S. Munford // Infect. Immun. – 2007. – Vol. 76. –P. 454-465.
18. Neisserial lipooligosaccharide is a target for complement component C4b: inner core phosphoethanolamine residues define C4b linkage specificity / Ram, S., A. D. Cox, J. C. Wright, U. Vogel, S. Getzlaff, R. Boden, J. Li, J. S. Plested, S. Meri, S. Gulati [et al]// J. Biol. Chem.- 2003. –Vol. 278. –P. 50853-50862.
19. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience /E.A. Kirsch, R. P. Barton, L. Kitchen, B. P. Giroir // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1996. –Vol.15. –P. 967-978.
20. Protective Meningococcal Capsular Polysaccharide Epitopes and the Role of O Acetylation / P.C. Fusco, E.K. Farley, C.-H. Huang, S. Moore, F. Michon // CVI. -2007. –Vol.14. –P. 577-584.