

На правах рукописи

**БЕРСЕНЕВ СЕРГЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ**

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

14.00.09 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" на базе Муниципального учреждения "Городская клиническая больница № 40" и Муниципального учреждения "Клинико-диагностический центр", г. Екатеринбург

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Ольховиков Алексей Иванович

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

Санникова Наталья Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор

Тузанкина Ирина Александровна

**Ведущее учреждение:** Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию".

Защита диссертации состоится "22" октября 2009 г. в 10:00 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17, а с авторефератом на сайте академии: [www.usma.ru](http://www.usma.ru).

Автореферат разослан " 14 " сентября 2009 г.

Ученый секретарь совета

по защите докторских диссертаций,

доктор медицинских наук, профессор

Гришина И.Ф.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Инфекция – бактериологический феномен, который характеризуется инвазией бактерий в нормальную стерильную биологическую ткань. Местный ответ на внедрение бактерий проявляется в виде синдрома локального воспалительного ответа (LIRS), а системный – синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) [Гордеев В.И. и соавт., 2006, Morton N.S., 1997].

Возможны три варианта системной реакции: 1. Системная воспалительная реакция. 2. Системная компенсаторная противовоспалительная реакция. 3. Смешанная антагонистическая реакция [Bone R. et al., 1997].

Дифференциальная диагностика между перечисленными типами системных реакций имеет важное практическое значение в связи с необходимостью определения направленности проводимой терапии – усиливать эффективность противовоспалительной терапии или, наоборот, стимулировать провоспалительную реакцию. К настоящему времени предложено три теста, по которым возможно оценить степень выраженности активности провоспалительной или соответственно противовоспалительной системы. К ним относятся: определение экспрессии HLA-DR, IL-6 и TNF $\alpha$  на моноцитах [R.Bone et al., 1997, H.Reith, et al., 2001]. К сожалению, эти методы не достаточно унифицированы, что сдерживает их широкое клиническое использование, однако клиническая востребованность их чрезвычайно высока, что позволяет рассчитывать на прогресс в этой области.

В отделение интенсивной терапии и реанимации поступают, как правило, дети с тяжелыми формами инфекционных заболеваний, у которых выявляются все признаки синдрома системной воспалительной реакции. Роль иммунной системы при данном синдроме изучалась в основном при сепсисе. Известно, что у иммунной системы есть как распознавательная, так и эффекторная функции. Однажды активизированный каскад, запускает процессы опсонизации и фагоцитоза [Таболин В.А., 1998, Gerlach H., et al., 2003], лизиса микробов мембранным комплексом нападения C5-9, и дальнейшую активацию воспалительного ответа через фрагменты комплемента [Луговская С.А. и соавт., 1997]. Рецепторы распознавания могут быть подразделены на два главных класса: те, которые способствуют фагоцитозу и те, которые приводят к активации провоспалительных механизмов [Таболин В.А., 1998]. Активация цитокинов - важный этап патогенеза любой инфекции, [Hebert P.C., 1999, Brill R. J., et al., 2005] и имеет большое влияние на течение болезни [Lauterbach R., et al., 2000]. Должен быть достигнут оптимальный баланс, потому что недостаточная активация приведет к неадекватному иммунному ответу, тогда как сверхактивация может быть чрезвычайно разрушительной [Carcillo J., 2003, Deeks S.L., et al., 1999]. В течение острой фазы бактериальной инфекции,

могут быть выявлены чрезмерно высокие плазменные концентрации фактора некроза опухоли, IL-1, IL-6, и IL-10 [Reinhart, K., et al., 2001, Шабалов Н.П., 2005]. Кроме того, цитокины могут быть связаны с серьезными клиническими проявлениями: высокие концентрации TNF $\alpha$  - и IL-6 при тяжелом сепсисе связаны с повышенным риском смертности [de Werra I., et al., 1997, Leteurtre S., et al., 2003]. Различие между причиной и эффектом, а, следовательно, выгодой и вредом, может быть критическим, когда оцениваются кандидаты для иммуномодуляторной терапии [Lundberg J.S., Perl T.M., 2003]. Однако, относительные роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ясно не определены [Levy M.W., 2001, Oberhoffer M., 1999, Reinhart K., 2001]. Кроме того, механизмы контроля цитокинов могут измениться с течением болезни и с клиническим проявлением.

Однако, роль синтезирующих эндоплазматические цитокины CD3+ лимфоцитов, выяснена недостаточно. Нет полной информации об уровне эндоплазматических цитокинов у больных детей при тяжелых формах инфекционной патологии сопровождающейся синдромом системного воспалительного ответа, характере иммунной перестройки, что может послужить обоснованием для оптимизации рациональной интенсивной терапии.

**Цель исследования:** определить клинику и состояние Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета при тяжелых формах бактериальных инфекций, сопровождающихся синдромом системной воспалительной реакции, у детей до одного года.

**Задачи исследования:**

1. Изучить выраженность ССВР у больных с бактериальными инфекциями, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии.
2. Охарактеризовать клинические и лабораторные особенности ССВР, отражающие тяжесть бактериальной инфекции.
3. Исследовать состояние системного иммунитета у пациентов с тяжелыми формами бактериальных инфекций, в зависимости от степени выраженности токсикоза.
4. Определить синтезирующую способность эндоплазматических цитокинов CD3+ лимфоцитами и проанализировать функциональное состояние нейтрофилов и моноцитов на основе изучения фагоцитарной активности и НСТ-теста.

**Научная новизна исследования.** В отличие от ранее опубликованных данных, выявлены особенности иммунологической перестройки у детей с тяжелыми формами бактериальных инфекций. В начальный период высокой антигенной нагрузки при тяжелых бактериальных инфекциях повышается фагоцитарная активность нейтрофилов, фагоцитарная активность моноцитов

остается на уровне здоровых детей. Функциональная активность нейтрофилов, по данным спонтанного и стимулированного НСТ теста снижена по сравнению со здоровыми детьми.

У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года отмечается развитие лимфопении со снижением синтеза эндоплазматических цитокинов CD3+ лимфоцитами, при одновременном повышении фагоцитарной активности нейтрофилов.

Тяжелая форма болезни характеризуется активацией фагоцитоза нейтрофилов на фоне системной воспалительной реакции и недостаточной кооперацией между фагоцитами и Т-лимфоцитами, функция последних у детей до года на фоне ССВР подавлена, что затрудняет динамику выработки антител. Выявленные изменения сохраняются до полного клинического выздоровления, но не менее 3 недель.

Впервые исследован уровень синтеза эндоплазматических цитокинов CD3+ лимфоцитами у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года при тяжелых формах бактериальных инфекций с ССВР. Количество эндоплазматических цитокинов синтезируемых CD3+лимфоцитами у детей с тяжелыми формами бактериальных инфекций снижено, по сравнению со здоровыми детьми в 1,5-3 раза. Эта закономерность выявляется при бактериальных инфекциях с развитием ССВР, независимо от нозологии и этиологии возбудителя.

#### **Практическая значимость.**

В результате проведенного исследования выявлены нарушения иммунного гомеостаза и иммунопатогенетические закономерности при тяжелых инфекционных заболеваниях сопровождающихся синдромом системного воспалительного ответа у детей раннего возраста.

Проведенные исследования показали, что в дополнение к основным признакам ССВР (температура, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, количество лейкоцитов в крови) целесообразно учитывать уровень трансаминаз.

Повышение трансаминаз, особенно АСТ, является дополнительным лабораторным признаком ССВР и позволяет судить о степени выраженности воспалительной реакции и ее динамике.

Снижение активности фагоцитоза моноцитов и синтеза эндоплазматических цитокинов CD3+ лимфоцитами приводит к снижению выработки специфического иммунитета. Клинико-лабораторными особенностями, предрасполагающими к более длительному течению бактериальной инфекции у детей от 1 месяца до 1 года, являются: повышение АСТ более чем в 2 раза, возраст до 6 месяцев, нарушение сознания менее 10 баллов по шкале Глазго. Таким образом, дети до 6 месяцев являются группой риска по развитию осложнений и затяжных форм инфекционного процесса.

Проведенные исследования показали, что развитие ССВР характеризуется сходной клинической картиной, лабораторными и иммунологическими изменениями, но выраженность и продолжительность его различная, и зависит от этиологии возбудителя. Максимальная

продолжительность ССВР зафиксирована у детей с пневмонией и бактериальным менингитом, минимальная у детей с острой кишечной инфекцией (ОКИ).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У всех детей с тяжелыми формами бактериальных инфекций, независимо от нозологии, при поступлении в РАО зафиксированы признаки ССВР. Выраженность и длительность ССВР у детей с тяжелыми формами бактериальных инфекций различная и зависит от этиологии. У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года с ОКИ ССВР преимущественно купируется на 2-3 сутки, а у больных с бактериальным менингитом и пневмонией после 10 суток проводимой терапии.

2. У детей с тяжелыми формами бактериальных инфекций с развитием ССВР наблюдается снижение синтеза эндоплазматических цитокинов CD3+ лимфоцитами, сохраняющееся до 3 недель от начала заболевания. У детей с пневмонией это снижение максимальное, а у детей с ОКИ – минимальное.

3. В острый период болезни у детей с тяжелой бактериальной инфекцией гуморальное звено иммунитета преобладает над Т-клеточным. Коэффициент иммунной адаптации (КИА), отражающий соотношение гуморального и Т-клеточного звеньев иммунитета, у детей от 1 месяца до 1 года с ССВР в 3,17 раза выше, чем у здоровых детей.

4. Клинико-лабораторными особенностями, предрасполагающими к более длительному течению бактериальной инфекции у детей от 1 месяца до 1 года, являются: повышение АСТ более чем в 2 раза, возраст до 6 месяцев, нарушение сознания менее 10 баллов по шкале Глазго.

### **Апробация работы**

Основные положения работы обсуждены на заседаниях кафедры детских инфекционных болезней совместно с врачами инфекционного корпуса МУ «Городская клиническая больница № 40». Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по педиатрии Уральской государственной медицинской академии. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе в изданиях рекомендованных ВАК – 1.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты внедрены и используются в работе отделения анестезиологии и реанимации №4 МУ ГКБ №40. Материалы исследований используются в учебном процессе студентами, интернами на кафедре детских инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральской государственной медицинской академии.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 152 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических

рекомендаций. Список литературы включает 237 источников (89 отечественных, 148 зарубежных). В диссертации 57 таблиц, 8 рисунков.

### **Материал и методы исследования**

Работа выполнена на базе отделения анестезиологии и реанимации № 4 (РАО №4) инфекционного корпуса Муниципального учреждения Городская клиническая больница № 40 (МУ ГKB № 40) и Муниципального учреждения "Клинико-диагностический центр", г. Екатеринбурга.

Работа основана на результатах проспективного исследования 77 детей с тяжелыми формами бактериальных инфекций, в возрасте от 1 месяца до 1 года, проходивших лечение в отделении анестезиологии и реанимации, и имевших клиничко-лабораторные признаки синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). Все дети находились под наблюдением за период с 2003 по 2007 год.

Критерии включения: дети в возрасте с 1 месяца до 1 года, без органического поражения ЦНС, рожденные от матерей без инфекционных заболеваний (сифилис, ВИЧ, гепатиты, ИППП), без генетической патологии, с острой бактериальной или вирусной инфекцией.

Критерии исключения: дети в возрасте до 1 месяца и старше 1 года, имеющие врожденную органическую патологию ЦНС, имеющие генетические заболевания, получавшие до настоящего заболевания иммуносупрессивные препараты, дети с первичными иммунодефицитными состояниями;

Все дети с бактериальной инфекцией (77 детей) были подразделены на 3 группы: дети с гнойным менингитом (44 ребенка), пневмонией (15 детей), и острым гастроэнтероколитом (18 детей).

Группу сравнения составили 18 детей с вирусной инфекцией, которые были разделены на 2 группы: 9 детей в возрасте от 1 до 7 месяцев, с вирусным менингоэнцефалитом, и 9 детей с ОРВИ с генерализованными фебрильными судорогами.

Во время лечения в РАО дети находились под постоянным мониторингом наблюдением: проводился контроль ЧСС, ЧД, АД, SpO<sub>2</sub>, ЭКГ, температуры.

Оценивались следующие клинические симптомы: выраженность и длительность лихорадки, нарушение периферического кровообращения, наличие дыхательной недостаточности, АД, ЧСС, неврологический статус (степень нарушения сознания, мышечный тонус, судороги, ригидность затылочных мышц, менингеальные симптомы, очаговая симптоматика).

Всем детям при поступлении, а далее по показаниям, было проведено исследование общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей, состояние кислотно-основного состояния крови (КОС), исследование ликвора (по показаниям), иммунологических показателей, системы гемостаза, взяты посевы крови, мочи, ликвора, мокроты (аспирата из трахеобронхиального дерева).

Исследование биохимических показателей проводилось в лаборатории МУ ГKB №40 на автоматическом анализаторе «Spectrum-2» фирмы Abbot. В

качестве нормативных значений использованы биохимические показатели здоровых детей.

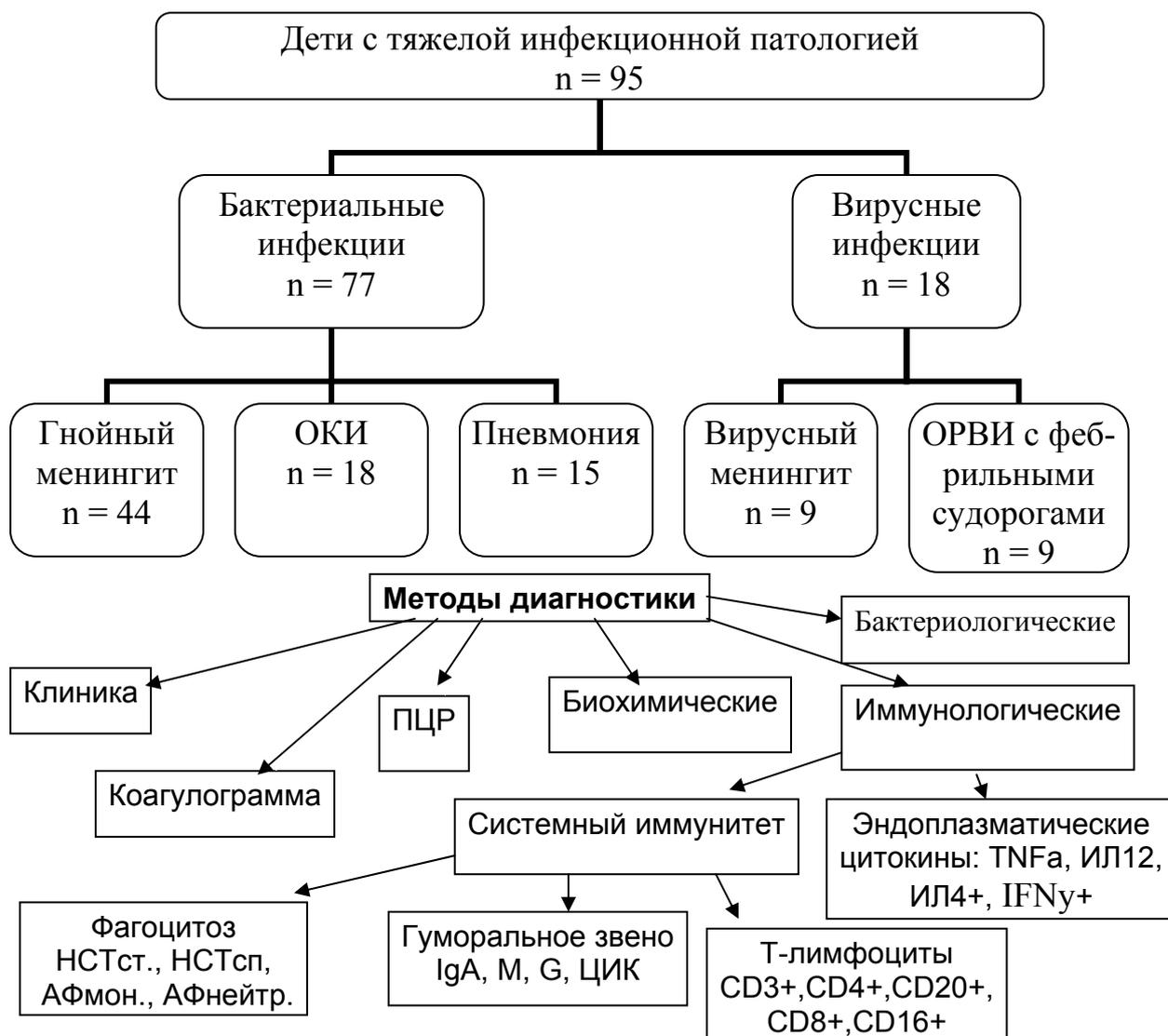


Рис. 1 Дизайн исследования

Контрольную группу составили здоровые дети от 1 месяца до 1 года (n=15).

Все иммунологические исследования проведены в МУ «Клинико-диагностический центр» (Главный врач – д.м.н., проф. Я.Б. Бейкин).

Для определения иммунологических и гематологических показателей использовалась цельная венозная кровь с соответствующими антикоагулянтами и сыворотка. Содержание лейкоцитов, абсолютного и относительного количества лимфоцитов и гранулоцитов определялось с помощью гематологического анализатора Cobas Minos Stex (ABX).

Фенотипирование лимфоцитов осуществлялось методом прямой иммунофлюоресценции с использованием ФИТЦ-меченых анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва). Регистрация результатов проводилась методом лазерной проточной цитометрии на цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson).

Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности

фриколл-верографина ( $1,077 \text{ г/см}^3$ ). Спонтанную продукцию ИЛ2, ИЛ4, ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha$  Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в присутствии брeфельдина А при 37 °С, в атмосфере 5% CO $_2$ . В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали РМА («Sigma», 50 ng/ml) плюс иномицин («Sigma», 1  $\mu\text{g/ml}$ ). Иммунофенотипирование проводили с использованием ФИТЦ-меченых анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) и РЕ-конъюгированных анти-ИЛ2, ИЛ4, ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha$ -антител (Caltag).

Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности лейкоцитов, завершенности фагоцитоза) использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии Минздрава РФ. Лейкоциты выделяли в 3% растворе желатина в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). В опытную лунку вносили 90 мкл живых ФИТЦ-меченых бактерий (*St. aureus* Cowan I), 20 мкл аутосыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2 млн в 1 мл. Смесь инкубировали 20 мин при 37 °С, лейкоциты осаждали в течение 1 мин при 200g, 2 раза отмывали ФСБ от несвязавшихся бактерий, ресуспендировали в 200 мкл ФСБ и инкубировали 1 час при 37 °С. После остановки киллинга лейкоциты разрушали в течение 5-10 мин 0,2% раствором сапонины; бактерии осаждали центрифугированием при 1000g в течение 10 мин и ресуспендировали в 200 мкл ФСБ с 2,5 мкг пропидиума иодида («Sigma»), окрашивающего только убитые клетки. Через 30-40 мин пробы анализировали на проточном цитометре FACScan (Becton Dickinson).

Для оценки поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии Минздрава РФ. Лейкоциты выделяли в 3% растворе желатина в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). В опытную лунку вносили 90 мкл убитых ФИТЦ-меченых бактерий (*St. aureus* Cowan I), 20 мкл аутосыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2 млн в 1 мл. После 30-минутной инкубации при 37 °С лейкоциты осаждали в течение 1 мин при 200g, 2 раза отмывали ФСБ от несвязавшихся бактерий, ресуспендировали в 200 мкл ФСБ и вносили 5 мкл анти-CD14 (PE) моноклональных антител («Caltag») для оценки мембранной экспрессии CD14 рецептора на моноцитах. Инкубировали 15 мин при комнатной температуре, затем вносили 200 мкл лизирующего раствора FacsLysing (Becton Dickinson), через 5-12 мин однократно отмывали 200 мкл ФСБ и ресуспендировали в 200 мкл раствора ФСБ. Анализ проб проводился на проточном цитометре FACScan (Becton Dickinson). Оценивали процент клеток среди нейтрофилов и моноцитов, положительных по зеленой флюоресценции (поглотивших ФИТЦ-меченые бактерии).

Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста (Демин, 1981). Концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini (1965).

Содержание ЦИК оценивали методом преципитации в растворе ПЭГ-6000 (Гриневич, 1981).

Степень изменения иммунных сдвигов оценивали с помощью лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), коэффициента иммунной адаптации (КИА), уровня эндоплазматических цитокинов, а также соотношения Т-хелперов 1 и 2 типа по соотношению CD3+/IFN $\gamma$ +/CD3+/IL4+.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывался по формуле Рейса (в норме ЛИИ = 0,3 – 1,0):

$$ЛИИ = \frac{СЯ\% + ПЯ\% + Мета\% + Миело\%}{Мон\% + Лимф\% + Эо\%}$$

У всех больных был рассчитан коэффициент иммунной адаптации (КИА), представляющий собой соотношение гуморальных и клеточных факторов защиты. В норме у детей от 1 месяца до 1 года КИА = 0,47 – 0,6.

$$КИА = \frac{(JgA + JgM + JgG) * CD20 * C}{(CD4 + CD3 + CD8 + CD16) * AФнф\%}$$

Полученные иммунологические показатели были сопоставлены с показателями здоровых детей соответствующей возрастной группы.

Исследование гемостаза проводилось в гемостазиологической лаборатории МУ ГКБ № 40 (зав. гемостазиологической лабораторией, Волкова Р.Ф.).

#### **Статистическая обработка полученных результатов.**

Обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». Использовались методы математической статистики: расчет средних величин, среднеквадратичных отклонений, коэффициентов парной корреляции. Достоверность различий средних значений между выборками определяли по t-критерию Стьюдента и тесту Манна-Уитни (в случае ненормального распределения). Критический уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05 [Реброва О.Ю., 2002]. Оценка интенсивности корреляционной связи (r) проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (где количественные признаки не подчинялись нормальному распределению) и коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении). В таблицах и рисунках, приведенных в диссертации, полученные значения показаны как M $\pm$ m. Единицы измерения приведены в системе СИ.

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

В группу детей с острым гнойным менингитом вошли 44 ребенка в возрасте от 1 месяца до 1 года, у которых основным инфекционным очагом являлся гнойный менингит различной этиологии. У 43 детей гнойный менингит был первичный и у 1 ребенка вторичный, после операции: удаление глиомы передних отделов носа слева. Менингит развился на вторые сутки после операции на фоне назальной ликвореи.

У 24 детей (54,4%) выделен возбудитель и подтверждена этиология менингита. Из 44 детей у 6 (13,6%) получен высеv N. meningitides группы В

только из крови, у 6 детей (13,6%) из ликвора и крови. При посеве ликвора выделен: *H. influenzae* – у 6 детей (13,6%), *Str. pneumoniae* – у 4 детей (9,1%), *Str. группы A pyogenes* – у 1 ребенка (2,3%). Из крови у 1 ребенка (2,3%) выделен *Citrobacter freundii group*. У остальных детей при посевах крови и ликвора микрофлоры не обнаружено.

При люмбальной пункции у всех детей этой группы получен нейтрофильный цитоз.

В группу детей с пневмонией вошло 15 детей с рентгенологически подтвержденной полисегментарной пневмонией, у которых основным синдромом, требующим перевода больного в РАО и на ИВЛ, являлась дыхательная недостаточность.

Из 15 детей у 9 была внебольничная пневмония и у 6 госпитальная пневмония, развившаяся в стационаре на фоне ОРЗ. У всех детей была дыхательная недостаточность, потребовавшая перевода их на ИВЛ. Показанием к переводу ребенка на ИВЛ были следующие клинические проявления дыхательной недостаточности: выраженная одышка смешанного характера (частота дыхания  $> 50$  в минуту), нарушения микроциркуляции, акроцианоз и цианоз носогубного треугольника, снижение чрезкожной сатурации при проведении пульсоксиметрии ниже 90%, а также гипоксемия и гиперкапния по данным исследования КОС крови.

В группу детей с кишечной инфекцией вошло 18 детей. У 4-х детей из этой группы течение кишечной инфекции осложнилось острой почечной недостаточностью, у 2-х из них гемолитико-уремическим синдромом. У одного ребенка показанием для перевода в РАО были генерализованные клонико-тонические судороги с потерей сознания, потребовавшие ингаляции увлажненного кислорода, на фоне нейротоксикоза и сопутствующей неврологической патологии (ППЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром). У оставшихся 13 детей причиной госпитализации в РАО был токсикоз с эксикозом 3 степени.

На основании проведенных исследований у пациентов всех групп при поступлении в РАО был зарегистрирован синдром системного воспалительного ответа. У больных всех 3-х групп отмечались все признаки ССВР: фебрильная лихорадка, 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 РАО 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.

Лабораторные методы исследования

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 количества лейкоцитов ( $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ ), 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 пневмоний. 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 у детей 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 РАО, 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 CMV-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. 2). 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. 3).

Показателем функциональной активности CD3+ лимфоцитов является их способность к синтезу эндоплазматических цитокинов. У детей с ССВР содержание эндоплазматических цитокинов CD3+/TNF $\alpha$ +(ст) ( $p < 0,001$ ), CD3+/IL2+(ст) ( $p < 0,05$ ), CD3+/IL2+(сп) ( $p < 0,001$ ), CD3+/IFN $\gamma$ +(ст) ( $p < 0,001$ ) оказалось меньше чем у здоровых детей (рис. 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 $\gamma$ +(ст)/CD3+/IL4+(ст) 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 G 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 (CD20) у детей с ССВР, снизилось по сравнению со здоровыми детьми ( $p < 0,001$ ). Количество Т-лимфоцитов (CD3) и Т-хелперов (CD4) через 2-3 недели лечения увеличилось по сравнению с первичными исследованиями ( $p < 0,01$ ). Однако количество Т-хелперов (CD4) осталось меньше, чем у здоровых детей ( $p < 0,05$ ).

Уровень CD3+ лимфоцитов содержащих эндоплазматические цитокины у детей с ССВР остается значительно, меньше чем у здоровых детей, но в динамике отмечается рост CD3+/TNF $\alpha$ +(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 CD3+/IFN $\gamma$ +(ст)/CD3+/IL4+(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 CD3+/TNF $\alpha$ +(ст) ( $R=0,81$ ,  $p=0,0007$ ), и CD3-/IFN $\gamma$ +(ст) ( $R=0,56$ ,  $p=0,004$ ). Количество CD3+ и CD8+ лимфоцитов коррелирует с содержанием эндоплазматических цитокинов ИФН $\gamma$ <sup>+</sup>-, ФНО $\alpha$ <sup>+</sup>-, ИЛ2<sup>+</sup>-, ИЛ4<sup>+</sup>- Т-лимфоцитов. Количество CD4+ коррелирует только с CD3+/TNF $\alpha$ +(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 РАО 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 ( $p < 0,001$ ). Показатель НК-клеток (CD16+) у детей с менингитом оказался 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 $\gamma$ -(сп) 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 $\gamma$ +(ст)/CD3+/IL4+(ст) ( $p < 0,001$ ). 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 $\gamma$ +(ст)/CD3+/IL4+(ст) ( $p < 0,05$ ), 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+/TNF $\alpha$ +(сп) \*10<sup>9</sup>/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 ССВР.

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 (CD16) 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 РАО, 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 $\gamma$ +(ст)/CD3+/IL4+(ст) достоверно выше у детей с сохраненным сознанием ( $p = 0,008$ ).

При сравнительном анализе иммунограмм, взятых через 3 недели после госпитализации в РАО, 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 CD3-/IFN $\gamma$ + как спонтанный ( $p=0,03$ ), так и стимулированный ( $p=0,0019$ ) в абсолютных значениях у детей с нарушением сознания оказалась достоверно больше, чем у детей без нарушения сознания.

В отделении реанимации и после перевода в профильное отделение дети с синдромом системной воспалительной реакцией получали комплексную этиотропную и патогенетическую терапию, включающую в себя антибактериальную, инфузионную, метаболическую терапию, антикоагулянты, энтеральное и парентеральное питание, по показаниям ИВЛ, кислородотерапию, трансфузию эритроцитарной массы и СЗП, при необходимости противогрибковые препараты.

При поступлении в стационар детям назначались эмпирически антибиотики широкого спектра действия, в дальнейшем антибактериальная терапия корректировалась, учитывая результаты посевов и клиническое течение заболевания.

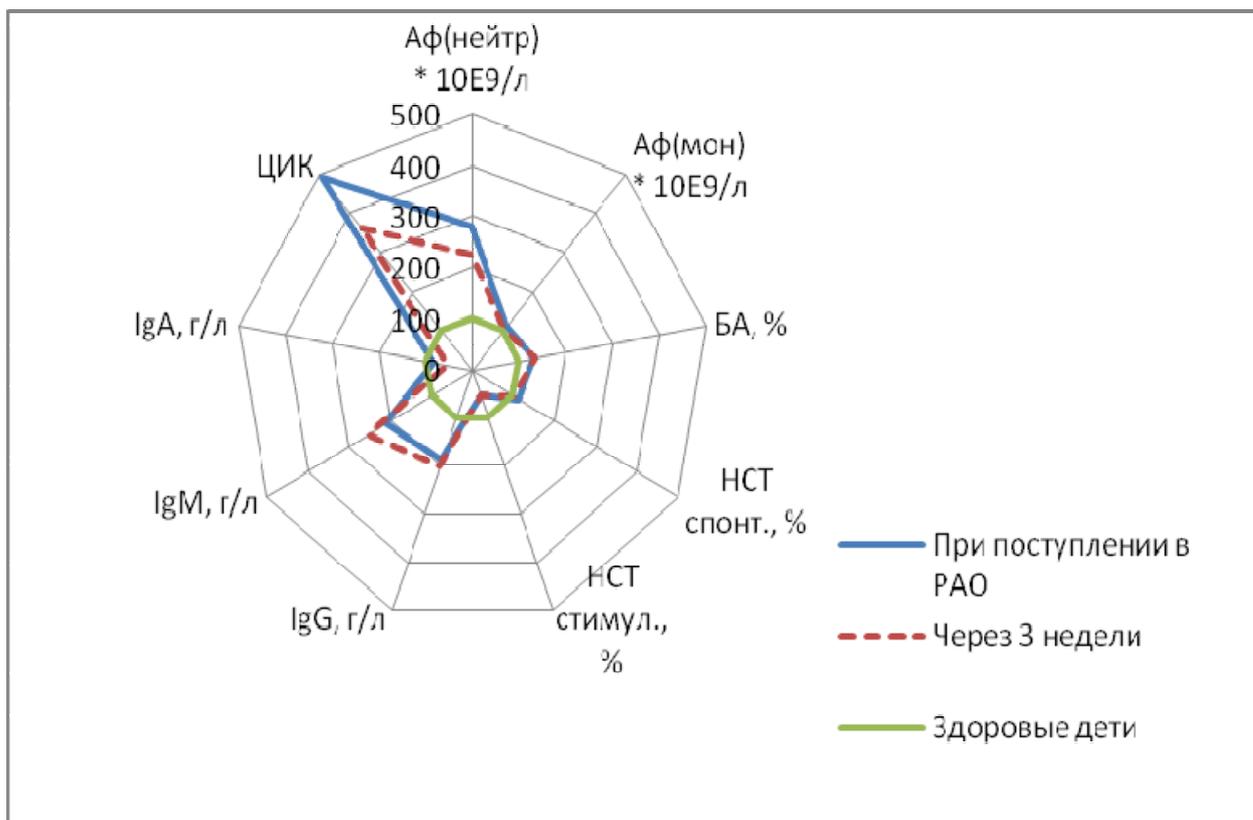


Рис. 2 Относительные показатели иммунограммы у детей с бактериальной инфекцией (по отношению к здоровым детям)

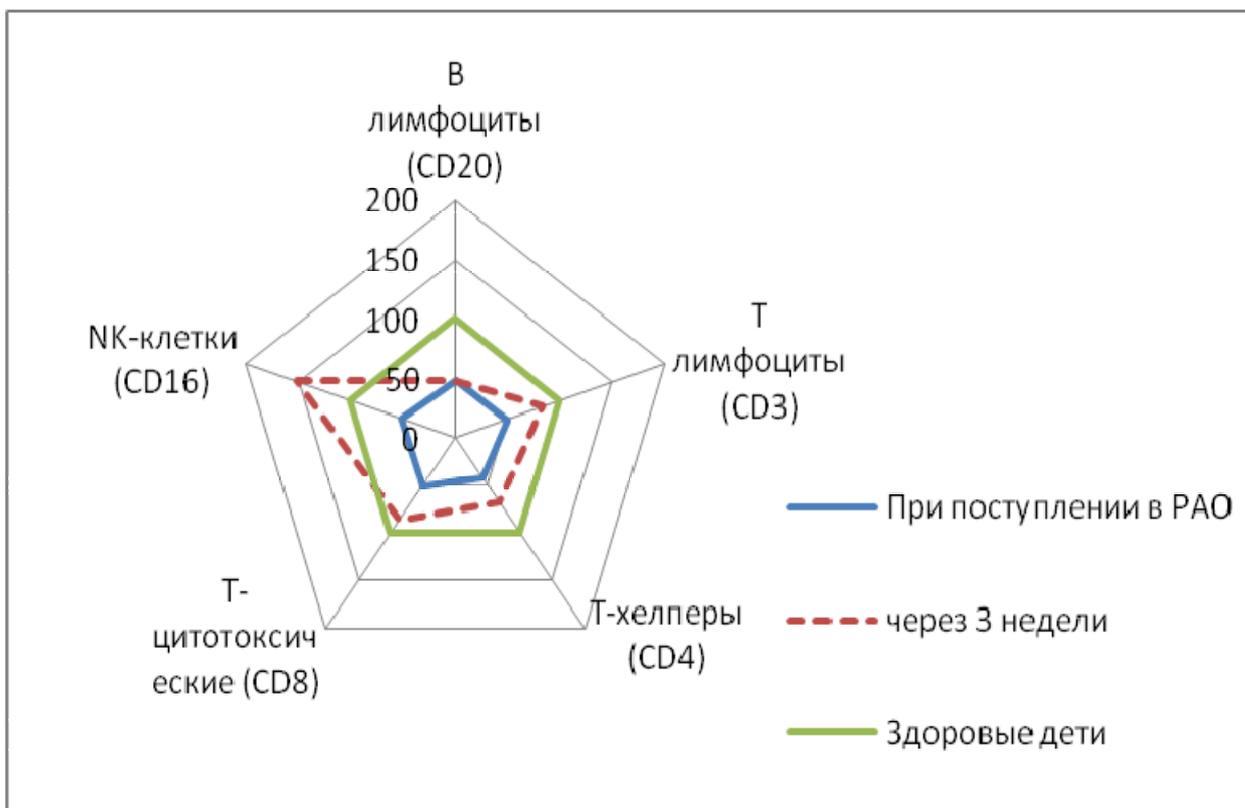


Рис.3 Клеточный иммунитет у детей с бактериальной инфекцией в динамике

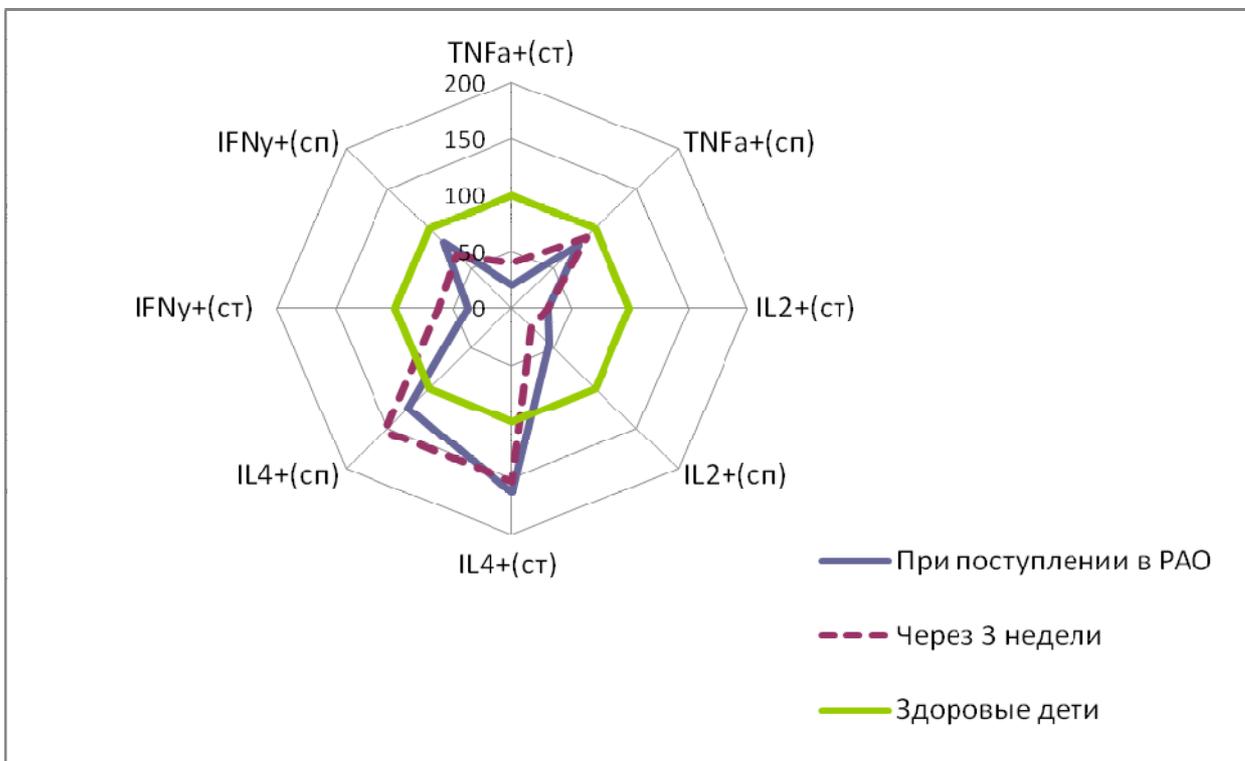


Рис.4 Количество эндоплазматических цитокинов CD3+лимфоцитов у детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями

Цефалоспорины 3-го или 4-го поколения применялись у 100% детей, при отсутствии противопоказаний, они назначались как стартовая терапия при поступлении в РАО. У детей с генерализованной формной менингококковой инфекции, менингококкцемией антибактериальная терапия начиналась с бактериостатического антибиотика левомецетина. При стабилизации гемодинамики проводилась смена антибиотика на бактерицидный (цефалоспорин 3 поколения). Карбопенемы применялись преимущественно у детей с пневмонией.

Смена антибактериальной терапии производилась при отсутствии эффекта от проводимой терапии в течение 48 часов. Эффективность терапии оценивалась по динамике температуры, лейкоцитоза и ЛИИ, улучшению клинического состояния детей, гемодинамическим показателям, наличию дыхательной недостаточности и уровню сознания.

Курс антибактериальной терапии состоял из 1 антибиотика широкого спектра действия, подобранного эмпирически или по результатам посевов, или из 2-х антибиотиков. Количество курсов антибактериальной терапии колебалось от 1 до 5.

Дети с гнойным менингитом условно разделены на 2 группы: с быстрой и затяжной санацией спинномозговой жидкости (СМЖ). Дети с быстрой санацией СМЖ (32 ребенка, 72%) получили 2 курса антибактериальной терапии, с затяжной (12 детей, 28%) – 3 и более курса антибактериальной терапии.

Из 44 детей с гнойным менингитом 32 ребенка (72%) получили 2 курса антибактериальной терапии, 6 детей (14%) – 3 курса, 4 ребенка (9%) – 4 курса, 2 ребенка (5%) – 5 курсов.

Средний возраст детей, у которых отмечалось быстрая санация СМЖ, составил  $8,5 \pm 1,2$  месяца, а у детей с затяжной санацией –  $5,4 \pm 0,8$  месяцев ( $p < 0,05$ ).

У детей, которым проведено 3 и более курсов антибактериальной терапии продолжительность фебрильной лихорадки достоверно больше ( $p < 0,01$ ), чем у детей, которым проведено 2 курса.

Все дети, которым потребовалось ИВЛ, вошли в группу с затяжной санацией СМЖ и получили 3 и более курсов антибактериальной терапии.

Анализируя полученные данные, можно сказать, что у детей до 6 месяцев отмечается более длительная санация СМЖ, чем у детей старше 6 месяцев. Детям до 6 месяцев для достижения санации ликвора требуется более длительное лечение и проведение большего количества курсов антибактериальной терапии.

При сравнении иммунологических показателей при поступлении в РАО достоверных различий между группами не выявлено. При анализе повторных иммунограмм у детей с гнойным менингитом получивших 3 и более курса антибактериальной терапии, и имевших "затяжное" течение болезни, достоверно выше количество лейкоцитов ( $p < 0,05$ ), гранулоцитов ( $p < 0,01$ ), активность фагоцитоза нейтрофилов ( $p < 0,05$ ). Достоверно меньше количество эритроцитов ( $p < 0,05$ ) и  $CD3+/TNFa+(сп)$  ( $p < 0,01$ ). Полученные

данные показывают преобладание у детей с затяжной санацией СМЖ клеточного звена иммунитета.

Дети с кишечной инфекцией (18 детей) получали цефотаксим в качестве базовой антибактериальной терапии. 4 ребенка (22%) дополнительно получали амикацин. У 14 детей (78%) был проведен 1 курс антибактериальной терапии. У 4 детей (22%) потребовалось проведение 2 курса антибактериальной терапии (в 2 случаях цефтазидимом, и в 2-х цефепимом).

Из 15 детей у 9 была внебольничная пневмония и у 6 госпитальная пневмония, развившаяся в стационаре на фоне ОРЗ. У всех детей была дыхательная недостаточность, потребовавшая перевода их на ИВЛ.

Детям с пневмонией проведено не менее 3 курсов антибактериальной терапии. В качестве стартовой терапии при поступлении в РАО всегда назначался цефотаксим. В качестве второго курса антибактериальной терапии назначался сульперазон (8 детей, 53%), имипенем (7 детей, 47%), у 8 детей (53%) в сочетании с ванкомицином (при подозрении на наличие или высева MRSA или MRSE). Третьим курсом антибактериальной терапии у 7 детей (47%) был меропенем, у 4 детей (27%) – имипенем, и у 4 детей (27%) – сульперазон, у 7 детей (47%) в сочетании с ванкомицином.

На фоне проводимой этиотропной и патогенетической терапии у всех детей отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика, дети были переведены в профильные отделения, а затем выписаны домой.

### **Выводы:**

1. Синдром системной воспалительной реакции наблюдался у 100% детей с тяжелой бактериальной инфекцией госпитализированных в РАО. 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.
2. Наряду с известными клинико-лабораторными показателями дополнительным лабораторным показателем, помогающим диагностировать ССВР и отражающим его выраженность, является повышение трансаминаз (особенно АСТ), как проявление синдрома цитолиза.
3. Бактериальная инфекция протекает более тяжело у детей с нарушением сознания до сопора и комы при снижении бактерицидной активности нейтрофилов, и уровня Т-клеточного звена иммунитета, особенно показателей CD8+ и CD16+, то есть цитотоксических лимфоцитов. В острый период болезни у детей до 1 года с тяжелой бактериальной инфекцией активируется гуморальное звено иммунитета при снижении Т-клеточного.
4. Общей иммунологической закономерностью тяжелых форм инфекционной патологии у детей в возрасте до одного года является

повышение активности нейтрофилов и слабый ответ моноцитов в ответ на антигенную нагрузку, снижение способности к синтезу эндоплазматических цитокинов, сохраняющиеся до 3 недель.

### **Практические рекомендации:**

1. Дети в возрасте до 6 месяцев с тяжелой бактериальной инфекцией при наличии повышения АСТ более чем в 2 раза или нарушения сознания менее 10 баллов по шкале Глазго, являются группой риска по развитию осложнений и затяжных форм инфекционного процесса.
2. Полученные иммунологические закономерности диктуют проведение антибактериальной, дезинтоксикационной и заместительной терапии в острый период тяжелого инфекционного процесса. Иммуностропная терапия показана после восстановления активности фагоцитоза моноцитов и цитокинсинтезирующей способности CD3+ лимфоцитов.
3. Повышение трансаминаз (особенно АСТ), как проявление синдрома цитолиза, является одним из лабораторных признаков синдрома системной воспалительной реакции, который вместе с другими признаками позволяет диагностировать ССВР и судить о степени его выраженности. Повышение АСТ, в сочетании с другими признаками ССВР у ребенка при поступлении в стационар отражает тяжесть состояния, и может быть показанием для госпитализации ребенка в РАО.

### **Список работ опубликованных по теме диссертации.**

1. Лейкоцитарный индекс интоксикации при инфекционной патологии с позиций общего адаптационного синдрома / А.И. Ольховиков, А.А. Лукач, О.А. Миняйло, А.А. Трофимов, С.В. Берсенев, Ю.Б. Береговая // Актуальные проблемы лабораторной диагностики и клинической иммунологии инфекционных и соматических заболеваний : Сборник статей посвященный 15-летию ГЦЛД. – Екатеринбург, 2005. – С. 206-211.
2. Синдром системной воспалительной реакции у больных с бактериальными менингитами с позиций иммунной реактивности / А.И. Ольховиков, С.В. Берсенев, Ю.Г. Лагерева, Е.И. Савельев, Т.П. Павленко, Ю.Б. Береговая // Материалы IV конференции иммунологов Урала, г. Уфа, 2005 г. – Иммунология Урала – 2005. – №1(4) – С. 81-82.
3. Цитокинсинтезирующая способность CD3+-лимфоцитов у больных с тяжелыми формами гнойных менингитов / А.И. Ольховиков, Я.Б. Бейкин, С.В. Берсенев, А.А. Трофимов, Ю.Г. Лагерева, Ю.Б. Береговая // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение) : материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России. – М., 2005. – С. 138.
4. Синдром системной воспалительной реакции и состояние иммунной реактивности у детей с тяжелыми гнойными менингитами / С.В. Берсенев, А.И. Ольховиков, Р.Т. Торосян, Е.И. Савельев, Ю.Г.

- Лагерева, Ю.Б. Береговая // Сборник научных трудов сотрудников МУ «ГКБ №40», – Екатеринбург, 2005. – С. 49-52.
5. Состояние иммунной реактивности у детей с тяжелыми формами бактериальных и вирусных инфекций / А.И. Ольховиков, С.В. Берсенев, А.А. Трофимов, Ю.Г. Лагерева, Ю. Б. Береговая // Перспективы и пути развития неотложной педиатрии : тезисы докладов ежегодной междисциплинарная научно-практической конференции стран СНГ. – СПб, 2006. – С. 147-148.
  6. Берсенев С.В. Состояние иммунной реактивности у детей с синдромом системной воспалительной реакции / С.В. Берсенев, Ю.Б. Береговая // Материалы Пироговской студенческой научно-практической конференции, г. Москва. – Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – №2. – С. 87.
  7. Состояние внутриклеточного синтеза цитокинов при остром инфекционном процессе у детей с клинико-лабораторными признаками синдрома системной воспалительной реакции / А.И. Ольховиков, С.В. Берсенев, Ю.Б. Лагерева, Ю.Б. Береговая, О.В. Самарина // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней : тезисы докладов VII Российского съезда инфекционистов. – Нижний Новгород, 2006 г. – раздел VI – С. 260.
  8. Синдром системного воспалительного ответа при менингококковой инфекции у детей. / Ю.Б. Хаманова, В.В. Фомин, А.А. Трофимов, Ю.Г. Лагерева, С.В. Берсенев // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2006. – №4. – С. 263-266.
  9. Синдром системной воспалительной реакции у детей в возрасте до 1 года с тяжелыми формами инфекционной патологии / С.В. Берсенев, А.И. Ольховиков, Е.И. Савельев // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики : материалы VI конгресса детских инфекционистов России. – М., 2007. – С. 31-32.
  10. Состояние фагоцитарного и клеточного звеньев иммунитета при инфекционно-токсическом шоке у детей / Ю.Б. Хаманова, В.В. Фомин, А.А. Трофимов, С.В. Берсенев, Ю.Г. Лагерева // Сборник научных трудов сотрудников МУ «ГКБ №40» – Екатеринбург, 2008. – С. 93-97.
  11. Острая церебральная недостаточность и системный иммунитет у детей с тяжелыми формами инфекционной патологии в возрасте от 1 месяца до 1 года / С.В. Берсенев, А.И. Ольховиков, Е.И. Савельев, Ю.Г. Лагерева // Вестник уральской медицинской академической науки.– 2008. – №2. – С. 10-14.

**Список сокращений, использованных в автореферате диссертации:**

- CD20 – рецептор, определяющий В- лимфоциты  
CD3 – рецептор, определяющий Т- лимфоциты  
CD4 – рецептор, определяющий Т- хелперы  
CD8 – рецептор, определяющий цитотоксические Т- лимфоциты  
CH<sub>50</sub> - комплемент  
HLA-DR – человеческий лейкоцитарный антиген-DR  
Ig – иммуноглобулин  
NK (CD16) – натуральные киллеры  
SpO<sub>2</sub> – сатурация  
Th1 – хелперы первого типа  
Th2 – хелперы второго типа  
АД – артериальное давление  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АФ моноцитов – поглотительная активность моноцитов  
АФ нейтрофилов – поглотительная активность нейтрофилов  
АЧТВ – активированное парциальное частичное тромбопластиновое время  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИЛ (IL) – интерлейкин  
ИППП – инфекции передающиеся половым путем  
ИФН – интерферон  
КИА – коэффициент иммунной адаптации  
КОС – кислотно-основное состояние  
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации  
НСТ – нитросиний тетразолий  
ОКИ – острая кишечная инфекция  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РАО – реанимационно-анестезиологическое отделение  
РНП-плазма – референтная нормальная пулированная плазма  
СМЖ – спинномозговая жидкость  
ССВР – синдром системной воспалительной реакции  
ФНО (TNF) – фактор некроза опухолей  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
ЦНС – центральная нервная система  
ЧД – частота дыханий (в мин)  
ЧСС – частота сердечных сокращений (в мин)  
ЭКГ – электрокардиограмма