

УДК 612.017.11

https://doi.org/10.33619/2414-2948/61/23

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ ПОДРОСТКОВ

©*Береговой А. А., Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан*

©*Джолбунова З. К., д-р мед. наук, Киргизская государственная медицинская академия им.
И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан*

©*Майназарова Э. С., канд. мед. наук, Киргизско-Российский славянский университет,
г. Бишкек, Кыргызстан*

THE CHARACTERISTIC OF AN IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH ACUTE BACTERIAL MENINGITES OF ADOLESCENT

©*Beregovoi A., I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy, Bishkek, Kyrgyzstan*

©*Dzholbunova Z., Dr. habil., I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy,
Bishkek, Kyrgyzstan*

©*Mainazarova E., M.D., Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan*

Аннотация. В данной статье освещается характер иммунного ответа у больных острыми бактериальными менингитами подростков. Иммунологическое обследование проводили в острый период заболевания пациентам в возрасте от 10 до 19 лет. Для оценки основных звеньев иммунитета использовали гемограмму, характер клеточного и гуморального иммунного ответа, а также выработку провоспалительных факторов защиты, С-реактивного протеина и прокальцитонина.

Abstract. This article highlights the nature of the immune response in patients with acute bacterial meningitis in adolescents. Immunological examination was carried out in the acute period of the disease in patients aged 10 to 19 years. The hemogram, the nature of the cellular and humoral immune response, as well as the development of pro-inflammatory defense factors, C-reactive protein, and procalcitonin were used to evaluate the main components of the immune system.

Ключевые слова: подростки, острые бактериальные менингиты, иммунный ответ.

Keywords: adolescents, acute bacterial meningitis, immune response.

Острые бактериальные менингиты являются актуальной проблемой инфектологии во всем мире. В структуре общей патологии нервной системы менингиты являются одной из наиболее частых клинических форм [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [8], ежегодно в мире регистрируется около 1 млн случаев острых бактериальных менингитов (ОБМ), из которых 200 тыс. случаев заканчиваются летально.

Самые тяжелые последствия ОБМ отмечаются у детей раннего возраста и у подростков. Это связано в первую очередь с анатомо-физиологическими особенностями нервной системы формирующегося детского организма, а также иммунного ответа, приводящего к диссеминации возбудителя. В более старшем подростковом возрасте тяжесть течения нейроинфекции зависит еще от гормонального фона пациентов и от иммунного ответа, развивающегося при внедрении возбудителя в организм [7, 11].

По данным ряда авторов [7], бактериальные возбудители эффективно элиминируются из организма с помощью клеточного иммунного ответа Th1-типа, связанного с активацией дендритных клеток, макрофагов, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и продукцией провоспалительных цитокинов: интерлейкина IL-1, IL-2, интерферона. В иммунологическом ответе важную роль играет синтез иммуноглобулинов Е, М, а в последующем IgG. Основными маркерами всех Т-лимфоцитов являются следующие антигены: CD2, CD3, CD4 (у Т-хелперов) и CD8 (у Т-супрессоров). Т-лимфоциты: Т-хелперы (Тх) стимулируют пролиферацию, дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, выделяя интерлейкины ИЛ-2, гаммаинтерферон, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13. Это приводит к синтезу антител в соответствующей реакции Т-клеточного иммунитета и появлению иммунитета к вирусам, бактериям, токсинам. На поверхности Тх имеются те же маркеры, что и на Т-лимфоцитах (CD2, CD3), а также CD8. В норме у человека Тх составляют 36-46% лимфоцитов.

Известно, что в клинической симптоматике и патогенезе ОБМ имеют место общие стереотипные патофизиологические реакции организма различной степени выраженности в ответ на непосредственное действие микроорганизмов и их молекулярных паттернов. Это заставляет исследователей продолжить поиск «универсальных» ответных реакций макроорганизма в патогенезе нейроинфекции. В этой связи особое значение имеет исследование белкового состава (С-реактивный протеин – С-РП) в крови больных ОБМ [2, 4, 5, 6]. С-РП стимулирует иммунные реакции, в том числе фагоцитоз, участвует во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов, активирует систему комплемента по классическому типу. В то же время запуск С-РП классического пути активации комплемента через стимуляцию нейтрофилов, моноцитов/макрофагов усиливает продукцию цитокинов, свободных радикалов, экспрессию клеточных молекул адгезии. Синтезируется С-РП преимущественно в гепатоцитах под действием провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, его синтез инициируется антигенами, иммунными комплексами, бактериями, вирусами, грибами. В сыворотке здорового человека он отсутствует. Концентрация С-РП в крови имеет высокую корреляцию с активностью заболевания, стадией процесса. С-РП принадлежит к «главным» белкам острой фазы. Его концентрация при бактериальной инфекции, повреждениях тканей, некрозе стремительно (в первые 6–8 ч) возрастает [3, 10, 12]. В последнее время, наряду с использованием С-РП, определяют прокальцитонин (ПКТ) – сложный гликопротеин, который является показателем системного воспалительного процесса в организме и превосходит по чувствительности и специфичности маркеры воспаления – С-РП и интерлейкин-6. Определение уровня ПКТ получило широкое распространение благодаря результатам исследований, показавшим очень быстрое повышение содержания этого белка в ответ на инфекцию: уже в первые 2-6 часов от начала заболевания с достижением максимального значения в течение 24 часов [9].

Учет и коррекция показателей иммунного статуса являются неотъемлемой частью ведения больных с ОБМ. В Кыргызстане, несмотря на высокую заболеваемость нейроинфекцией, не уделяется должного внимания изучению иммунного ответа организма, что, вероятно, связано не только с дороговизной, недоступностью исследований для пациентов, но и недостаточной оснащенностью лабораторий реагентами и тест-системами. Затрудняется прогнозирование тяжести и исхода заболевания, а также обоснованное применение иммунокорригирующих средств в комплексной терапии ОБМ.

Цель исследования. Оценка показателей иммунного ответа у подростков (в возрасте от 10 до 19 лет) с ОБМ различной этиологии.

Материалы и методы

Иммунологическое исследование было проведено на 25 подростках, находившимся на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) города Бишкек в 2019 г. У 19 больных — клинический диагноз «острый бактериальный менингит неуточненной этиологии», 4 больных переносили менингококковый менингит и 2 — пневмококковый. Сравнительную группу составили 22 практически здоровых подростка. Расчет статистических данных проводился с использованием программы SPSS, при помощи которой определялись следующие показатели: соответствие закону Гауса, описательная статистика, средние величины, связи между показателями заболевания, поправка Бонферони, числовые показатели, приводящиеся в статье в виде медианы и межквартильного размаха.

По данным анамнеза, у большинства пациентов (62,4%) заболевание протекало на неблагоприятном преморбидном фоне (первичные гнойно-септические очаги ЛОР-органов, перенесенные ранее бактериальные нейроинфекции, черепно-мозговые травмы, судорожный и гипертензионно-гидроцефальный синдром в раннем возрасте). Практически все больные поступали в стационар в поздние сроки болезни — 2 (2;3) сутки.

В клинической картине отмечалось повышение температуры до 39,0°C (38,5-39,5°C) продолжительностью 3 (3-5) дня, общемозговая симптоматика (рвота центрального генеза, гиперестезия, диффузная головная боль) и менингеальные знаки, которые купировались к 7 (5,25-9) дню.

При анализе спинномозговой жидкости у всех пациентов цитоз носил нейтрофильный характер — 95% (83,3-100), уровень белка составил 1,26 г/л (0,7-1,87). Сроки санации ликвора составили 11 (10-12) дней. Наблюдаемые больные получали антибактериальную терапию, наряду с инфузионной и синдромальной, при этом каждому пятому пациенту проводилась смена противомикробных препаратов или их комбинирование.

Иммунологическое обследование проводили в острый период заболевания (на момент поступления в стационар).

Для оценки основных звеньев иммунитета использовали гемограмму с определением содержания лейкоцитов, лимфоцитов и иммунограмму. Т-клеточное звено определяли по уровню Т-клеток (носителей дифференцировочного кластера CD3+), Т-хелперов (индикаторов CD4+), Т-супрессоров (киллеров CD8+). Гуморальный иммунитет оценивали по количеству В-лимфоцитов (CD16+, CD19+) и по наличию ЦИК. Также оценивалось макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета (ФП и ФЧ нейтрофилов, интегральный фагоцитарный индекс). Выработка провоспалительных факторов иммунитета оценивалась по уровню содержания в крови фактора некроза опухоли и интерлейкина-10. В описании выраженности воспалительного ответа также учитывались уровни С-РП и прокальцитонина.

Результаты и обсуждение

При анализе иммунограмм (Таблица) установлено, что в острый период заболевания достоверно значимые различия касаются увеличения уровня лейкоцитов $17,05 (12,13-20,98) \times 10^9$ г/л на фоне снижения Т-клеточного звена иммунитета. CD3+-лимфоциты достоверно уменьшались до $42,28 \pm 7,27\%$. CD3+-лимфоциты являются маркерами популяции зрелых клеток и принимают непосредственное участие в передаче сигнала с антигена внутрь клетки ($p=0,000$). Кроме того, по нашим данным получено достоверно значимое снижение CD4+-лимфоцитов до $20,8 \pm 2,9\%$, Т-хелперов, которые связывают детерминант HLA-II класса, количества цитотоксических лимфоцитов (CD8+, Т-супрессоров) до $14,96 \pm 3,65\%$ и NK-клеток до $11,84 \pm 2,75\%$, выполняющих цитотоксические и цитокин-продуцирующие функции ($p=0,000$). В свою очередь Т-супрессоры контролируют силу и продолжительность

иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и Т-киллеров). Достоверно значимых различий в показателях иммунорегуляторного индекса в сравнительной и исследуемой группах нет, однако его значение ориентировочно ($p=0,170$).

Таблица.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОБМ

Показатель	Норма	Больные ОБМ			Сравнительная группа	
		Среднее значение со стандартным отклонением	n	P	Среднее значение со стандартным отклонением	n
Лейкоциты ($\times 10^9$)	3,8-10,0	17,05 (12,13;20,98)	25	=0,000	6,4 (5,73;7,33)	22
CD3+ (%)	60-80	42,28 $\pm$ 7,27	25	=0,000	68,09 $\pm$ 5,51	22
CD19+ (%)	10-23	17,8 $\pm$ 4,11	25	=0,420	16,95 $\pm$ 2,8	22
CD4+ (%)	30-50	20,8 $\pm$ 2,9	25	=0,000	37,45 $\pm$ 5,77	22
CD8+ (%)	20-25	14,96 $\pm$ 3,65	25	=0,000	21,73 $\pm$ 2,64	22
CD16+ (%)	6-26	11,84 $\pm$ 2,75	25	=0,006	15,82 $\pm$ 5,7	22
ИРИ	1,2-2,5	1,54 $\pm$ 0,3	25	=0,170	1,78 $\pm$ 0,35	22
ЦИК (г/л)	120	221,22 $\pm$ 33,78	25	=0,000	124,19 $\pm$ 9,43	22
ФП (%)	65-80	40,4 $\pm$ 7,63	25	=0,000	69,86 $\pm$ 6,09	22
ФЧ (%)	3,7-5,4	2,45 $\pm$ 0,45	25	=0,000	4,33 $\pm$ 0,62	22
ИФИ (%)	1,2-3,2	1,01 $\pm$ 0,28	25	=0,000	2,07 $\pm$ 0,54	22
ФНО (пг/мл)	<6	51,88 $\pm$ 14,58	25	=0,000	3,23 $\pm$ 1,8	22
ИЛ-10 (пг/мл)	<25	41,72 $\pm$ 9,1	25	=0,000	14,6 $\pm$ 6,62	22
С-РП (ед/мл)	<6	138,29 $\pm$ 142,23	25	=0,000	3,47 $\pm$ 1,55	22
ПКТ (нг/мл)	<0,10	0,79 (0,35;24,6)	25	=0,000	0,07 (0,05;0,09)	22

Со стороны гуморального иммунитета достоверно значимого изменения количества CD19+ В-лимфоцитов (17,8 $\pm$ 4,11%), которые являются высокомолекулярными гликопротеинами, способствующими выработке основных иммуноглобулинов, выявлено не было ($p=0,420$). Достоверно значимое увеличение коснулось циркулирующих в крови иммунокомплексов (221,22 $\pm$ 33,78 г/л), позволяющих оценить активность воспалительного ответа ($p=0,000$).

При изучении макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета достоверно значимыми были снижение всех исследуемых показателей. Так фагоцитарный индекс (ФП), характеризующий число бактерий, поглощенных единичным макрофагом или активность фагоцитоза, был значительно снижен (40,4 $\pm$ 7,63%), как и фагоцитарное число (ФЧ), характеризующее поглотительную способность нейтрофилов (2,45 $\pm$ 0,45%), а соответственно и разность этих показателей (интегральный фагоцитарный индекс), которая составила 1,01 $\pm$ 0,28% ($p=0,000$).

Достоверно значимыми были увеличение провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей и интерлейкина-10). Так ФНО, который является многофункциональным провоспалительным цитокином, стимулирующим продукцию интерлейкинов, гамма-интерферона, активирующим лейкоциты, увеличился до 51,88 $\pm$ 14,58 пг/мл ($p=0,000$). Интерлейкин-10, обладающий выраженным противовоспалительным эффектом, способным подавлять лихорадку, также был увеличен до 41,72 $\pm$ 9,1 пг/мл ($p=0,000$).

Наиболее чувствительные маркеры острой фазы воспаления (С-реактивный протеин и прокальцитонин — полипептид, который является неактивным предшественником кальцитонина) достоверно значимо увеличивались при исследовании в разгар болезни: 138.29 ± 142.23 ед/мл и $0,79 (0,35; 24,6)$ нг/мл соответственно ($p=0,000$).

Таким образом, полученные данные подтверждают наличие иммунологических расстройств у подростков, больных ОБМ, что проявляется нарушением клеточного и гуморального звеньев иммунитета, повышением провоспалительных цитокинов и маркеров острой фазы воспаления. Установлено, что все больные имеют иммунологические расстройства разной степени выраженности, что предполагает использование комплексной терапии с включением иммунокорригирующих средств для достижения более быстрого положительного терапевтического эффекта.

Список литературы:

1. Белошицкий Г. В. Клинико-эпидемиологические особенности пневмококковых менингитов // Эпидемиология и инфекц. болезни. 2007. №2. С. 20-23.
2. Белоцкий С. М., Авталион Р. Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ, 2008. 240 с.
3. Вельков В. В. С-реактивный білок в лабораторній діагностиці гострого запалення і оцінці ризику судинної патології // Лабораторна діагностика. 2007. №4(42). С. 53-68.
4. Косенко Е. А., Каминский Ю. Г. Клеточные механизмы токсичности аммиака. М., 2008. 288 с.
5. Скрипченко Н. В., Росин Ю. А., Иванова М. В. Лечебная эффективность церебролизина при бактериальных гнойных менингитах у детей // Трудный пациент. 2008. №9. С. 25-29.
6. Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Карев В. Е. Бактериальные менингиты и герпетическая инфекция // Инфекционные болезни. 2010. Т. 8. №4. С. 5-9.
7. Макарова Т. Е., Кузнецова А. В., Горovenko Н. А., Копылова О. Н. Характер иммунологического ответа при бактериальных гнойных менингитах у детей раннего возраста. Хабаровск, 2010.
8. Молочный В. П., Протасеня И. И., Стафеева Т. Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика менингококковой инфекции у детей // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2005. №7. С. 32-36.
9. Полякова А. С., Бакрадзе М. Д., Таточенко В. К., Гадлия Д. Д. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста // Вопросы современной педиатрии. 2017. Т. 16. №4. С. 336.
10. Гавриленко Т. У., Ломаковський О. М., Корніліна О. М. Рівень С-реактивного протеїну та розчинних клітинних молекул адгезії у хворих на стабільну стенокардію // Український кардіологічний журнал. 2005. №5. С. 24-26.
11. Сорокина М. Н., Иванова В. В., Скрипченко Н. В. Бактериальные симптомы у детей. М.: Медицина, 2003. 313 с.
12. Титов В. Н., Близунов О. П. С-реактивный белок: физико-химические свойства, метод определения и диагностическое значение // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. №4. С. 3-9.

References:

1. Beloshitskii, G. V. (2007). Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti pnevmokokkovykh meningitov. *Epidemiologiya i infekts. Bolezni*, (2). 20-23. (in Russian).

2. Belotskii, S. M., & Avtalion, R. R. (2008). Vospalenie. Mobilizatsiya kletok i klinicheskie efekty. Moscow. (in Russian).
3. Vel'kov, V. V. (2007). S-reaktivnii bilok v laboratornii diagnostitsi gostrogo zapalennya i otsintsi riziku sudinnoï patologii. *Laboratorna diagnostika*, 4(42). 53-68. (in Russian).
4. Kosenko, E. A., & Kaminskii, Yu. G. (2008). Kletochnye mekhanizmy toksichnosti ammiaka. Moscow. (in Russian).
5. Skripchenko, N. V., Rosin, Yu. A., Ivanova, M. V. (2008). Lechebnaya effektivnost' tserebrolizina pri bakterial'nykh gnoinykh meningitakh u detei. *Trudnyi patsient*, 9. 25-29. (in Russian).
6. Lobzin, Yu. V., Pilipenko, V. V., & Karev, V. E. (2010). Bakterial'nye meningity i gerpeticheskaya infektsiya. *Infektsionnye bolezni*, 8(4). 5-9. (in Russian).
7. Makarova, T. E., Kuznetsova, A. V., Gorovenko, N. A., & Kopylova, O. N. (2010). Kharakter immunologicheskogo otveta pri bakterial'nykh gnoinykh meningitakh u detei rannego vozrasta. Khabarovsk. (in Russian).
8. Molochnyi, V. P., Protasenia, I. I., & Stafieva, T. N. (2005). Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika meningokokkovoi infektsii u detei. *Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii*, (7). 32-36. (in Russian).
9. Polyakova, A. S., Bakradze, M. D., Tatochenko, V. K., & Gadliya, D. D. (2017). Diagnosticheskaya tsennost' opredeleniya urovnya prokal'tsitonina v praktike infektsionista. *Voprosy sovremennoi pediatrii*, 16(4). 336. (in Russian).
10. Gavrilenko, T. U., Lomakovskii, O. M., Kornilina, O. M. (2005). Riven' S-reaktivnogo proteïnu ta rozchinnikh klitinnikh molekul adgezii u khvorikh na stabil'nu stenokardiyu. *Ukrains'kii kardiologichnii zhurnal*, (5). 24-26. (in Russian).
11. Sorokina, M. N., Ivanova, V. V., Skripchenko, N. V. (2003). Bakterial'nye simptomy u detei. Moscow. (in Russian).
12. Titov, V. N., Bliznyukov, O. P. (2004). S-reaktivnyi belok: fiziko-khimicheskie svoistva, metod opredeleniya i diagnosticheskoe znachenie. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, (4). 3-9. (in Russian).

Работа поступила
в редакцию 28.10.2020 г.

Принята к публикации
02.11.2020 г.

Ссылка для цитирования:

Береговой А. А., Дзолбунова З. К., Майназарова Э. С. Характеристика иммунного ответа у больных острыми бактериальными менингитами подростков // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №12. С. 235-240. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/61/23>

Cite as (APA):

Beregovoi, A., Dzholbunova, Z., & Mainazarova, E. (2020). The Characteristic of an Immune Response in Patients With Acute Bacterial Meningites of Adolescent. *Bulletin of Science and Practice*, 6(12), 235-240. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/61/23>