Клинико-иммунологические особенности псевдотуберкулеза у детей

Помогаева А.П., Уразова О.И., Ковширина Ю.В., Перевозчикова Т.В., Бармина С.Э.

Clinical and immunological peculiarities of pseudotuberculosis at children

Pomogayeva A.P., Ourazova O.I., Kovshirina Yu.V., Perevozchikova T.V., Barmina S.E.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Помогаева А.П., Уразова О.И., Ковширина Ю.В. и др.

В статье обсуждаются особенности клинико-лабораторной картины и механизмы дисфункции фагоцитирующих клеток крови у детей в возрасте от 3 до 14 лет, больных псевдотуберкулезом средней степени тяжести с гладким и рецидивирующим течением. Показано, что клинические проявления псевдотуберкулеза у детей вне зависимости от возраста и варианта течения болезни характеризуются синдромами интоксикации, экзантемы, поражения желудочно-кишечного тракта, увеличением размеров печени; в крови отмечается повышение СОЭ, количества нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, показателей поражения печени. Нарушения функциональной активности фагоцитов крови обусловливаются увеличением поглотительной способности моноцитов и нейтрофильных лейкоцитов, изменением содержания лизосом, $C3b^+$- и $Fc\gamma^+$-клеток на фоне пониженного содержания доли активных нейтрофилов и лизоцима в крови, степень выраженности которых определяется возрастными особенностями организма и характером течения инфекции.

Ключевые слова: дети, псевдотуберкулез, фагоцитоз, моноциты, нейтрофилы.

The article discusses the peculiarities of the clinical-laboratory pattern and mechanisms of disfunction of phacytizing blood cells in children aging from 3 to 14 with pseudotuberculesis of medium severity with smooth and recurrent clinical course. It is shown that the clinical manifestations of children pseudotuberculesis, regardless of the age and clinical course, are characterized by syndromes of intoxication, exanthema, affection of the gastrointestinal tract, increased liver. The blood is characterized by the increased ESR, increased numbers of neutrophils, monocytes, eosinophils, indices of liver affection. The disturbance of the functional activity of blood phagocytes is caused by the increased absorbing capacity of monocytes and neutrophils, changed content of lysosomes, $C3b^+$- and $Fc\gamma^+$-cells against the background of the decreased fraction of active neutrophils and lysozyme in blood, the degree of whose expression is determined by the patient age and the clinical course of the infection.

Key words: children, pseudotuberculosis, phagocytosis, monocytes, neutrophils.

УДК 616-002.71-053.2-07

Введение

До 50-х гг. XX столетия псевдотуберкулез не привлекал внимания исследователей, поскольку встречался редко, преимущественно в виде спорадических септических заболеваний. Интерес врачей к проблеме псевдотуберкулеза проявился, когда на Дальнем Востоке стали возникать крупные эпидемические вспышки неизвестного по своей клинической картине заболевания, названного по сходству проявлений дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой.

В настоящее время в России псевдотуберкулез регистрируется ежегодно с частотой до 5,9—8,0 случая на 100 тыс. населения в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек. Среди заболевших псевдотуберкулезом 70—75% составляют дети в возрасте до

14 лет. Кроме того, распространение псевдотуберкулеза имеет широкую географию, заболеваемость регистрируется не только в России, но и в ряде стран Европы, Северной и Южной Америки [14, 17].

Полиморфизм клинических проявлений, свойственный псевдотуберкулезу, затрудняет своевременное его распознавание, обусловливает увеличение доли ошибочно выставленных диагнозов скарлатины, краснухи, вирусного гепатита [5, 7, 17, 18]. Это определяет необходимость улучшения клинической и лабораторной диагностики псевдотуберкулеза с целью обеспечения своевременного адекватного лечения и снижения частоты рецидивов инфекции.

В большинстве случаев заболевание имеет благоприятный прогноз и заканчивается выздоровлением. Однако проблема затяжного, рецидивирующего течения болезни остается актуальной до настоящего времени [5, 6]. Рядом специалистов показано, что после перенесения острой иерсиниозной инфекции возможно формирование хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, поражение соединительной ткани [2, 3, 15, 17, 19, 20]. Однако исследования, посвященные изучению исходов псевдотуберкулезной инфекции у детей, немногочисленны. Остаются также недостаточно изученными механизмы формирования полисистемного поражения при этом заболевании.

Известно, что решающую роль в определении течения и исходов псевдотуберкулеза играют нарушения специфической и неспецифической защиты макроорганизма. По данным ряда авторов, наиболее характерными признаками дезорганизации иммунных процессов при иерсиниозе являются, прежде всего, нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, во многом определяющие характер патологических изменений в организме [9, 17, 21]. Наряду с этим вопросы, касающиеся фагоцитоза, функциональной характеристики клеток системы моно- и полинуклеарных фагоцитов, формирующих первичную линию защиты организма от инфекционного воздействия, в том числе при иерсиниозах, в современной отечественной и зарубежной литературе освещены чрезвычайно слабо. Особенно недостаточно изученным является вопрос об участии нейтрофилов в иммунных реакциях при инфекционном процессе. До момента установления способности гранулоцитов продуцировать медиаторы межклеточных взаимодействий в аспекте механизмов реализации противоинфекционной защиты им отводилась весьма скромная роль сугубо вспомогательных эффекторных клеток. Проблема изучения полиморфноядерных лейкоцитов стала предметом пристального внимания иммунологов лишь в последние годы [1, 16].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы явилось изучение особенностей клинико-лабораторной картины и состояния факторов неспецифической резистентности у детей разного возраста при псевдотуберкулезе с гладким и рецидивирующим течением в острый период заболевания и фазу ранней реконвалесценции.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 65 детей в возрасте 3—14 лет с верифицированным диагнозом иерсиниозной инфекции (псевдотуберкулез) средней степени тяжести. Большинство обследованных детей поступили в стационар в первые 2—5 дней заболевания. Диагноз псевдотуберкулеза выставляли на основании анамнестических, клинико-эпидемиологических данных, выделения возбудителя и (или) серологической его идентификации при постановке реакции непрямой гемагглютинации с коммерческим эритроцитарным псевдотуберкулезным (1-й серотип псевдотуберкулезного микроба) или кишечно-иерсиниозным (серовары 03 и 09 *Yersinia enterocolitica*) диагностикумами производства ИЭМ им. Пастера (г. Санкт-Петербург), согласно классификации, предложенной Н.В. Воротынцевой и Л.Н. Мазанковой (2001) [5]. У больных с признаками гепатита исключалась другая его этиология с помощью серологических тестов.

Детей обследовали в острой фазе (1—2-я нед заболевания) и в период ранней реконвалесценции (3—4-я нед от начала болезни). Группу сравнения (контроль) составили 20 здоровых детей соответствующего возраста (группы здоровья 1, 2-А). Дети, больные псевдотуберкулезом, были объединены в группы: больные в возрасте 3—6 лет с гладким (n = 14) и рецидивирующим (n = 13) течением инфекции; пациенты в возрасте 7—14 лет с гладким (n = 20) и рецидивирующим (n = 18) течением болезни.

Наряду с анализом общих клинических симптомов заболевания определяли следующие лабораторные показатели: общее содержание лейкоцитов и их от-

дельных морфологических форм в периферической крови, концентрацию в сыворотке крови билирубина и его фракций, активность трансаминаз (аланиновой (АлАТ) и аспартатной (АсАТ)), тимоловую пробу.

Для оценки функциональной активности нейтрофилы и моноциты выделяли из цельной крови путем градиентного центрифугирования [8, 13]. Забор крови производили из локтевой вены утром натощак. Определение количества $Fc\gamma^+$-экспрессирующих клеток выполняли методом ЕА-розеткообразования, $C3b^+$-несущих клеток — методом ЕАС-розеткообразования [8]. Для исследования фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов использовали метод бактериального фагоцитоза со *Staphylococcus aureus* Н-209. Подсчитывали процент активных нейтрофилов (ПАН), поглотительную способность нейтрофилов (ПСН) и показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ) [10, 11]. Поглотительную способность моноцитов оценивали по интенсивности захвата клетками частиц нейтрального красного с помощью фотоколориметра КФК-2 (Россия) при длине волны 540 нм [12]. Число лизосом в моноцитах определяли по показателю суммарной люминесценции [12]. Определение уровня лизоцима в сыворотке крови проводили по В.Г. Дороссйчук [4].

Статистическую обработку результатов исследования в случае соответствия данных нормальному распределению проводили с использованием t-критерия Стьюдента, при его отсутствии применяли непараметрический *U*-критерий Манна—Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Клинический анализ показал, что у детей 3—6 лет начало заболевания псевдотуберкулезом с гладким течением процесса было острым. С первого дня болезни у всех больных регистрировалось повышение температуры тела до 38,6—39,5 °С, нарушался аппетит, у трети детей отмечались жалобы на головную боль. На боль в животе, начинавшуюся с 1—3-го дня заболевания, жаловались 10 (71,4%) обследованных больных этой группы. Артралгии коленных, голеностопных, реже локтевых суставов носили непродолжительный характер, проявлялись со 2—4-го дня болезни и исчезали на 3—5-й день. В первые три дня заболевания у 2 (14,3%) детей регистрировалась тошнота, у 4 (28,6%) — рвота. Гиперемия ротоглотки выявлялась у всех больных, тогда как боль в горле беспокоила треть пациентов. Явления склерита были отмечены у 8 (57,1%) больных, конъюнктивит — у 1 ребенка. С 1—6-го дня заболевания у 10 (71,4%) больных 3—6 лет выявлялась экзантема точечно-папулезного характера, у 2 (14,3%) — пятнистого характера, у 1 ребенка обнаруживались петехии, что сопровождалось зудом. Симптом перчаток и носков, сгущение сыпи в естественных складках присутствовал у 42,3% пациентов. Исчезновение сыпи наблюдалось к 5—8-му дню заболевания. С 7—12-го дня у 8 (57,1%) детей выявляли шелушение ладоней, стоп. Поражение со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялось тахикардией в первые 3—6 дней болезни у всех больных, приглушением тонов сердца до 3—4-го дня заболевания — у 8 (57,1%) детей. Признаки поражения желудочно-кишечного тракта обнаруживались у всех заболевших, что характеризовалось болями в животе, появляющимися на 1—3-й день заболевания и сохраняющимися до 5—8-го дня. При пальпации отмечались урчание (у 10 (71,4%) больных) и болезненность (у 5 (35,7%) детей) в илеоцекальной области. У 5 (35,7%) детей 3—6 лет боль в животе носила диффузный характер. Указанные изменения сохранялись до 7—9-го дня болезни. Изменение характера стула было зарегистрировано у 4 (28,6%) детей, тогда как ферментативные нарушения при копроскопии выявлялись в 13 (92,9%) случаях. Увеличение печени было отмечено у 12 (85,7%) пациентов, у 2 (14,3%) — выявлен синдром цитолиза без нарушений показателей пигментного обмена. Активность трансаминаз (АлАТ и АсАТ) в сыворотке крови нормализовалась к 7—12-му дню заболевания.

У больных 7—14 лет среднетяжелой локализованной формой псевдотуберкулеза с гладким течением синдром интоксикации был также значительно выраженным. Повышение температуры до 37,5—39,7 °С имело место у всех заболевших. Больные предъявляли жалобы на боли в горле, животе, суставах в течение 4—5 дней. Снижение аппетита, ухудшение общего самочувствия выявлялись у 18 (90,0%) детей. Лихорадка продолжалась от 1 до 7 сут, остальные симптомы сохранялись до 7—12-го дня болезни. Экзантема папулезного, точечного, петехиального характера определялась в этой возрастной группе несколько чаще

(у 17 (85,0%) детей) с 1—3-го дня заболевания. Длительность ее сохранения равнялась 2—8 дням. Симптом перчаток и носков отмечался у трети заболевших. Поражение желудочно-кишечного тракта было выявлено у 100% обследованных детей данной группы. В первые 2 дня болезни 4 (20,0%) детей беспокоили тошнота, одно- или двукратная рвота. Боли в животе появлялись с 1—3-го дня заболевания, локализовались в левой подвздошной области и у 4 детей требовали исключения диагноза «острый аппендицит». Диарейный синдром отмечался у каждого третьего ребенка. Изменения в копрограмме, характерные для колита, отмечались у 1 ребенка. Увеличение печени регистрировалось у 17 (85,0%) детей на протяжении 8—14 дней, реже — до 20-го дня болезни. Гепатит был установлен у 9 (45,0%) больных, в том числе у 3 (15,0%) — с нарушением пигментного обмена (повышение общего билирубина до 29,7 ммоль/л). Длительность синдрома гепатита составляла 9—15 дней.

Таким образом, клинический анализ позволил выявить, что у большинства детей заболевание псевдотуберкулезом с гладким вариантом течения инфекционного процесса начинается остро с синдрома интоксикации, абдоминального синдрома разной степени выраженности. При этом характерные для псевдотуберкулеза признаки, такие как экзантема, явления склерита, конъюнктивита и увеличение размеров печени, проявляются не всегда с первого дня болезни, что существенно затрудняет раннюю диагностику инфекции.

В периферической крови у детей дошкольного возраста при гладком течении псевдотуберкулеза лейкоцитоз (до $13{,}5 \cdot 10^9$/л) и нейтрофилез (до 79%) регистрировались несколько чаще по сравнению со школьниками. У 3 (15,0%) больных с первых дней болезни выявлялся моноцитоз (до 17%). Эозинофилия (6—13%) встречалась у 8 (40%) детей школьного и у 3 (21,4%) дошкольного возраста при отрицательном результате лабораторного обследования на предмет инвазии гельминтами и (или) простейшими. Увеличение СОЭ (от 16 до 42 мм/ч) выявлялось у каждого второго ребенка обеих возрастных групп.

Рецидивирующее течение псевдотуберкулеза при среднетяжелом течении инфекции у детей дошкольного возраста встречалось в 4 (30,8%), у детей 7—14 лет — в 4 (22,2%) случаях заболевания. У больных обеих возрастных групп отмечались повышение температуры до 38,6—39,0 °С, боли в животе, артралгии, увеличение размеров печени. Характерная экзантема выявлялась у 3 (9,7%) больных в области коленных и голеностопных суставов. Рецидив сопровождался изменениями в анализе периферической крови — увеличением общего количества лейкоцитов, преимущественно за счет числа нейтрофильных гранулоцитов, повышением СОЭ. Отрицательная динамика со стороны биохимических показателей крови не выявлялась.

При анализе показателей функциональной активности нейтрофилов у детей 3—6 лет с гладким течением псевдотуберкулеза в острый период заболевания было выявлено повышение количества в периферической крови C3b-экспрессирующих клеток и ПСН при одновременном снижении числа $Fc\gamma^+$-нейтрофилов и ПАН. В случае рецидивирующего течения инфекции — увеличение числа $C3b^+$- и $Fc\gamma^+$-несущих нейтрофилов на фоне уменьшения доли функционально активных клеток (более значимого, чем при гладком варианте течения болезни) и содержания лизосом в нейтрофилах (табл. 1).

В период ранней реконвалесценции у детей 3—6 лет с псевдотуберкулезом, характеризующимся гладким течением, содержание $C3b^+$-экспрессирующих нейтрофилов в крови и ПСН нормализовались, в то время как количество лизосом в клетках оказалось ниже нормы в 1,5 раза. Численность $Fc\gamma^+$-нейтрофилов и ПАН также сохранялись ниже контрольного уровня (табл. 1). В случае рецидивирующего течения инфекции у реконвалесцентов 3—6 лет число C3b- и Fcγ-позитивных нейтрофильных гранулоцитов и содержание лизосом в клетках восстанавливалось до уровня нормальных показателей, однако доля активных клеток по-прежнему оставалась ниже, чем у здоровых детей. Между тем отмечалось увеличение поглотительной способности нейтрофилов (табл. 1).

У детей 7—14 лет с гладким течением псевдотуберкулеза в период клинической манифестации заболевания, так же как и у детей младшей возрастной группы, имело место снижение содержания в крови $Fc\gamma^+$-нейтрофилов и ПАН. При этом содержание лизосом в клетках было в 1,3 раза ниже контрольного уровня (табл. 2). При рецидивирующем течении инфекции изменения функционального статуса полиморфноядерных фагоцитов проявлялись повышением ПСН на фоне снижения содержания в нейтрофилах лизосомных гранул

(табл. 2). В фазу ранней реконвалесценции у детей старшей возрастной группы, перенесших псевдотуберкулез с гладким течением, ПАН еще более снизился, содержание лизосом в нейтрофилах сохранялось ниже нормы, количество Fcγ$^+$-клеток восстанавливалось до контрольных значений, в то время как содержание

в крови C3b-позитивных нейтрофилов оказалось в 1,4 раза выше нормального его уровня (табл. 2).

Таблица 1

Показатели функциональной активности фагоцитов периферической крови у здоровых детей и детей 3—6 лет, больных псевдотуберкулезом ($X \pm m$)

Показатель	Здоровые дети (n = 10)	Дети, больные псевдотуберкулезом			
		Гладкое течение		Рецидивирующее течение	
		Острый период (n = 10)	Период ранней реконвалесценции (n = 8)	Острый период (n = 8)	Период ранней реконвалесценции (n = 7)
C3b$^+$-нейтрофилы, %	21,56 ± 1,90	30,00 ± 6,50 $p_1 < 0,05$	29,80 ± 9,05	44,00 ± 14,24 $p_1 < 0,05$	22,00 ± 11,09
Fcγ$^+$-нейтрофилы, %	20,33 ± 1,66	14,22 ± 4,38 $p_1 < 0,05$	11,60 ± 4,46 $p_1 < 0,05$	22,20 ± 7,85 $p_2 < 0,05$	19,50 ± 4,92
ПАН, %	55,10 ± 4,22	30,22 ± 1,61 $p_1 < 0,05$	24,00 ± 2,98 $p_1 < 0,05$	19,00 ± 2,08 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	33,75 ± 7,69 $p_1 < 0,05$
ПСН, ед. опт. пл.	4,02 ± 0,40	5,78 ± 0,36 $p_1 < 0,05$	5,40 ± 0,95	4,25 ± 0,62	9,00 ± 2,04 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ПЗФ, %	55,60 ± 12,10	68,11 ± 6,62	60,80 ± 10,20	59,25 ± 10,01	65,75 ± 13,08
Содержание лизосом в нейтрофилах, %	49,25 ± 8,31	41,22 ± 6,68	32,80 ± 2,78 $p_1 < 0,05$	26,00 ± 11,05 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	48,50 ± 7,10 $p_2 < 0,05$
C3b$^+$-моноциты,%	28,00 ± 0,81	7,00 ± 3,13 $p_1 < 0,01$	5,75 ± 1,75 $p_1 < 0,01$	5,75 ± 1,03 $p_1 < 0,01$	1,75 ± 0,11 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Fcγ$^+$-моноциты, %	16,29 ± 0,84	3,67 ± 1,19 $p_1 < 0,01$	1,80 ± 0,40 $p_1 < 0,001$	2,60 ± 0,77 $p_1 < 0,001$	1,44 ± 0,14 $p_1 < 0,001$
Поглотительная способность моноцитов, ед. опт. пл.	66,43 ± 1,50	521,25 ± 50,01 $p_1 < 0,01$	372,80 ± 46,60 $p_1 < 0,01$	445,00 ± 89,54 $p_1 < 0,01$	365,00 ± 53,31 $p_1 < 0,01$
Содержание лизосом в моноцитах, %	16,00 ± 4,63	33,78 ± 4,65 $p_1 < 0,05$	37,40 ± 10,15 $p_1 < 0,05$	25,25 ± 4,53 $p_1 < 0,05$	41,50 ± 4,71 $p_1 < 0,01$
Уровень лизоцима в сыворотке крови, ед. опт. пл.	44,12 ± 4,22	16,38 ± 2,62 $p_1 < 0,05$	13,80 ± 3,45 $p_1 < 0,05$	26,00 ± 3,85 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	14,00 ± 2,91 $p_1 < 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 — уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными показателями у здоровых детей; p_2 — у больных с гладким течением псевдотуберкулеза.

Таблица 2

Показатели функциональной активности фагоцитов периферической крови у здоровых детей и детей 7—14 лет, больных псевдотуберкулезом ($X \pm m$)

Показатель	Здоровые дети (n = 10)	Дети, больные псевдотуберкулезом			
		Гладкое течение		Рецидивирующее течение	
		Острый период (n = 14)	Период ранней реконвалесценции (n = 14)	Острый период (n = 13)	Период ранней реконвалесценции (n = 11)
C3b$^+$-нейтрофилы, %	23,40 ± 1,72	20,38 ± 5,77	32,00 ± 4,19 $p_1 < 0,05$	23,71 ± 6,19	37,00 ± 7,56 $p_1 < 0,05$
Fcγ$^+$-нейтрофилы, %	21,40 ± 0,86	14,25 ± 3,41	21,22 ± 4,17	19,50 ± 5,97	33,80 ± 8,09

		$p_1 < 0,05$			$p_1 < 0,05$
ПАН, %	37,20 ± 9,66	22,25 ± 3,76 $p_1 < 0,05$	22,57 ± 3,05 $p_1 < 0,05$	39,43 ± 7,83	32,80 ± 4,22
ПСН, ед. опт. пл.	4,86 ± 0,64	4,88 ± 0,51	5,71 ± 0,47	8,71 ± 2,17 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	5,80 ± 1,16

Окончание табл. 2

Показатель	Здоровые дети (n = 10)	Дети, больные псевдотуберкулезом			
		Гладкое течение		Рецидивирующее течение	
		Острый период (n = 14)	Период ранней реконвалесценции (n = 14)	Острый период (n = 13)	Период ранней реконвалесценции (n = 11)
ПЗФ, %	63,00 ± 2,81	64,88 ± 7,17	63,43 ± 5,90	57,86 ± 5,23	48,50 ± 7,12 $p_1 < 0,05$
Содержание лизосом в нейтрофилах, %	60,50 ± 2,85	45,13 ± 6,59 $p_1 < 0,05$	27,71 ± 5,72 $p_1 < 0,05$	29,86 ± 5,96 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	45,60 ± 5,50 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
$C3b^+$-моноциты, %	30,17 ± 1,64	5,13 ± 2,53 $p_1 < 0,05$	5,29 ± 2,35 $p_1 < 0,05$	9,29 ± 3,53 $p_1 < 0,05$	4,60 ± 0,24 $p_1 < 0,05$
$Fc\gamma^+$-моноциты, %	19,14 ± 0,96	2,00 ± 0,21 $p_1 < 0,05$	4,22 ± 1,41 $p_1 < 0,05$	4,38 ± 1,09 $p_1 < 0,05$	3,00 ± 0,32 $p_1 < 0,05$
Поглотительная способность моноцитов, ед. опт. пл.	55,00 ± 2,78	762,50 ± 136,27 $p_1 < 0,01$	558,57 ± 89,72 $p_1 < 0,01$	522,86 ± 63,46 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	416,00 ± 96,01 $p_1 < 0,05$
Содержание лизосом в моноцитах, %	12,08 ± 1,59	44,50 ± 6,41 $p_1 < 0,05$	22,50 ± 4,23 $p_1 < 0,05$	28,71 ± 6,33 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	37,80 ± 6,61 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Уровень лизоцима в сыворотке крови, ед. опт. пл.	47,66 ± 4,15	18,13 ± 3,69 $p_1 < 0,05$	30,57 ± 4,55 $p_1 < 0,05$	16,14 ± 2,77 $p_1 < 0,05$	7,40 ± 1,08 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

У реконвалесцентов с рецидивирующим течением инфекции количество $C3b^+$- и $Fc\gamma^+$-экспрессирующих нейтрофилов также превышало норму, поглотительная способность клеток нормализовалось, а ПЗФ и содержание лизосом в нейтрофилах были ниже, чем у здоровых детей. При этом величина последнего показателя оказалась существенно выше, чем у реконвалесцентов, перенесших псевдотуберкулез с гладким вариантом течения (табл. 2).

Исследование функциональной активности моноцитов (макрофагов) у детей 3—6 и 7—14 лет с гладким и рецидивирующим течением болезни выявило однонаправленные изменения, проявляющиеся выраженным повышением поглотительной способности и содержания лизосом в клетках на фоне значительного снижения содержания в крови $C3b^+$-, $Fc\gamma^+$-моноцитов. Указанные изменения сохранялись в фазу ранней реконвалесценции. При этом содержание $C3b^+$-моноцитов у детей 3—6 лет, поглотительная способность и количество лизосом в клетках у детей 7—14 лет при рецидивирующем характере течения псевдотуберкулеза в острый период заболевания были ниже, а количество лизосом в моноцитах в фазу реконвалесценции, напротив, выше, чем при гладком течении заболевания (см. табл. 1, 2).

Содержание лизоцима в сыворотке крови у детей обеих возрастных групп с гладким и рецидивирующим псевдотуберкулезом также оказалось пониженным не только в острый период, но и на этапе клинического выздоровления, а степень выраженности депрессии показателя различалась в зависимости от возраста пациентов и варианта течения инфекционного процесса (см. табл. 1, 2).

Известно, что роль нейтрофилов и моноцитов в патогенезе инфекционных заболеваний определяется их способностью к адгезии, хемотаксису, фагоцитозу, респираторному взрыву, дегрануляции и иммунорегулирующему (посредством секретируемых цитокинов) влиянию. Однако все эти свойства, как известно, присущи исключительно активированным клеткам. Изменение жизнедеятельности фагоцитов при инфекции осуществляется при участии комплекса факторов по-

средством рецептор-опосредованного взаимодействия. При этом циркулирующие нейтрофилы и моноциты (равно как и их костномозговые предшественники) могут различаться по количеству и качеству экспрессируемых рецепторов. По-видимому, снижение численности $C3b^+$- и $Fc\gamma^+$-несущих моноцитов в крови при псевдотуберкулезе могло быть связано либо с поступлением в кровоток незрелых форм клеток с низкой плотностью мембранных рецепторов, либо с рецепторным шеддингом в условиях индуцированной возбудителем гиперактивации системы комплемента, контролирующей адгезию, миграционную активность, эндоцитоз и секрецию моноцитов (макрофагов) [1, 16]. Второе предположение, скорее всего, является наиболее рациональным, поскольку данного рода изменения регистрировались на фоне увеличения поглотительной способности моноцитов и содержания в них лизосом, что характеризует пребывание клеток в состоянии высокой функциональной активности. С другой стороны, увеличение поглотительной активности моноцитов при псевдотуберкулезе может рассматриваться в качестве инструмента борьбы иерсиний за выживание, поскольку очевидно, что внутриклеточная локализация (резервация) позволяет возбудителю занять заведомо недоступное для иммунных факторов «внутрииммунное» положение, а его способность блокировать процесс слияния фагосомы с лизосомальными гранулами может обусловливать длительное пребывание инфектогена в организме.

Несмотря на важную роль моноцитов в иммунитете, преимущественное участие в ответе организма на действие флогогенной (бактериальной) инфекции принимают нейтрофильные лейкоциты. Оно (равно как и в случае реакции моноцитов) начинается с распознавания бактерий и заканчивается их деструкцией в процессе фагоцитоза. Эффективность опосредованного нейтрофилами фагоцитоза во многом влияет на течение и исход инфекции. Это дает основание утверждать, что инактивация и деструкция инфекта нейтрофилами являются столь же важными для поддержания антибактериальной реактивности организма, как и защитные механизмы системы мононуклеарных фагоцитов.

Показатели функционального статуса нейтрофилов при псевдотуберкулезе в целом (как указывалось выше) характеризовались снижением доли активных, Fcγ-позитивных клеток и содержания лизосом на фоне увеличения поглотительной способности и количества $C3b^+$-гранулоцитов в крови (у детей 3—6 лет — в острый период, у детей 7—14 лет — в фазу ранней реконвалесценции). Наряду с этим у детей 3—6 лет с гладким течением заболевания регистрировалась положительная корреляция пониженного содержания лизоцима в крови с низким ПАН (0,76, $p < 0,05$), у пациентов 7—14 лет — с пониженным количеством лизосом в нейтрофилах (0,78, $p < 0,05$), а у детей старшей возрастной группы с негладким течением псевдотуберкулеза — с содержанием $Fc\gamma^+$-экспрессирующих гранулоцитов (0,66, $p < 0,05$). Указанные изменения, по всей вероятности, служат признаком скорее не угнетения, а функционального истощения клеток в условиях повышенного их потребления в процессе реализации реакций противоинфекционной защиты. Так, например, увеличение численности $C3b^+$-нейтрофилов и поглотительной способности клеток могло быть ориентировано на возмещение их функционального дефекта, связанного либо с токсическим действием инфектогена, либо с поступлением в кровоток молодых форм клеток для пополнения общего пула нейтрофильных гранулоцитов на фоне миграции их зрелых форм в очаги поражения. Известно, в частности, что экспрессия на нейтрофилах $C3b^+$-рецепторов может оказывать пермиссивное действие в отношении фагоцитоза при наличии других стимулов, в том числе связывании комплексов «антиген — антитело» через Fc-рецептор. Вместе с тем предполагается существование популяции истинных «иммунных» фагоцитов, наделенных специфической способностью к фагоцитозу и разрушению микроорганизмов в отсутствие адсорбции поверхностных антител, компонентов комплемента и других опсонизирующих протеинов. Однако убедительных доказательств в пользу того, что такие клетки действительно существуют, на сегодняшний день нет.

Выводы

1. Клинические проявления псевдотуберкулеза у детей в разгар заболевания вне зависимости от возраста и варианта течения инфекционного процесса характеризуются синдромами интоксикации, экзантемы, поражения желудочно-кишечного тракта, увеличением размеров печени. В крови отмечается повышение СОЭ, общего количества лейкоцитов, числа нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и показателей поражения печени (общий билирубин, АлАТ, АсАТ).

2. Нарушения функциональной активности фагоцитирующих клеток крови у детей 3—6 и 7—14 лет с гладким и рецидивирующим течением псевдотуберкулеза имеют место не только в острый период заболевания, но и в фазу ранней реконвалесценции (3—4-я нед заболевания). В их основе лежат увеличение поглотительной способности моноцитов и нейтрофильных лейкоцитов, изменение содержания лизосом, $C3b^+$- и $Fc\gamma^+$-клеток на фоне пониженного содержания доли активных нейтрофилов и лизоцима в крови, степень выраженности которых определяется возрастными особенностями организма и характером течения инфекции.

В статье приводятся результаты исследований, поддержанных Федеральным агентством по науке и инновациям и Советом по грантам при Президенте Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (РИ-112/001/158, 2005 г.; НШ-4153.2006.7, 2006 г.).

Литература

1. *Алексеев Н.А.* Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. СПб.: Фолиант, 2002. 416 с.
2. *Бениова С.И., Гордец А.В.* Динамическое наблюдение детей, перенесших иерсиниозную инфекцию // Педиатрия. 2002. № 2. С. 44—48.
3. *Беседнова Н.Н., Сомов Г.П.* Рецидивы псевдотуберкулеза и их прогнозирование // Эпидемиология и инфекц. болезни. 2000. № 2. С. 52—56.
4. *Бухарин О.В., Васильев Н.В.* Лизоцим и его роль в биологии. Томск: Изд-во ТГУ, 1974. 208 с.
5. *Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н.* Острые кишечные инфекции у детей. М.: Медицина, 2001. 480 с.
6. *Гордеец А.В.* Псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз у детей (клиника, диагностика, вопросы патогенеза, лечение): Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1986. 46 с.
7. *Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н., Бойцов В.П., Сальникова С.И.* Дифференциальная диагностика псевдотуберкулеза у детей // Рос. мед. журн. 1996. № 5. С. 49—52.
8. *Земсков В.М., Родионов С.В., Пантин В.М. и др.* Усовершенствованный метод выделения моноцитов крови // Клинич. лаб. диагностика. 1985. № 3. С. 24—28.
9. *Мазинг Ю.А.* Гистологическая и цитохимическая характеристика экспериментальной и спонтанной псевдотуберкулезной инфекции: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Л., 1982. 18 с.
10. *Медицинские* лабораторные технологии. Справочник: В 2 т. / Под ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 2002. Т. 1. 408 с.
11. *Методы* исследований в иммунологии / Под ред. И. Лефковитса, Б. Перниса. М.: Мир, 1989. 485 с.
12. *Михеенко Т.В., Громыхина Н.Ю., Козлов В.А., Лозовой В.Н.* Методы исследования активности моноцитов периферической крови человека: Методические рекомендации. Новосибирск, 1990. 18 с.
13. *Новиков А.К., Новикова В.И.* Клеточные методы иммунодиагностики. Минск, 1979. 216 с.
14. *Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н. и др.* Псевдотуберкулез. М.: Медицина, 2001. С. 256.
15. *Рябчук Ф.Н., Пирогова З.И.* Рецидивы иерсиниозной инфекции как фактор формирования хронической гастроэнтерологической патологии у детей // Гастробюллетень. 2000. № 1—2. С. 81.
16. *Таланкин Н.В., Токмаков А.М., Боцманов К.В.* О структурных основах снижения неспецифической антибактериальной резистентности организма, связанной с функционированием системы нейтрофильных гранулоцитов // Архив патологии. 1989. Вып. 3. С. 49—54.
17. *Учайкин В.Ф., Гордец А.В., Бениова С.Н.* Иерсиниозы у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 144 с.
18. *Экзантематозные* инфекции у детей / В.Н. Дроздов, А.И. Новиков, А.С. Оберт и др. М.: Мед. книга, 2005. 220 с.
19. *Gaston H.J.S., Cox C., Granfor K.* Clinical and experimental evidence for persistent *Yersinia* infection in reactive arthritis // Arthritis Rheum. 1999. V. 42. № 10. P. 2239—2242.
20. *Press N., Fyfe M., Bowie W., Kelly M.* Clinical and microbiological follow-up of an outbreak of *Yersinia* pseudotuberculosis serotype Ib. // Scand. J. Infect. Dis. 2001. V. 33. № 7. P. 523—526.
21. *Sansonetti P.* Phagocytosis of bacterial patogens: implications in the host response. // Semin. Immunol. 2001. V. 13. № 6. P. 381—390.

Поступила в редакцию 08.08.2006 г.