

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ РАННЕГО ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА

Г.П. Мартынова¹, Н.Ф. Кузнецова^{1,2}

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

²Городская детская клиническая больница, Красноярск

Changing parameters immune system in children with different forms of early congenital syphilis

G.P. Martynova¹, N.F. Kuznetsova^{1,2}

¹Krasnoyarsk state medical university named by professor V.F. Vojno-Yasenecky, Krasnoyarsk

²City Children's Clinical Hospital №1, Krasnoyarsk

Резюме. В работе представлены результаты иммунологического мониторинга 40 детей, больных ранним врожденным сифилисом, в остром периоде заболевания и по окончании специфической терапии. Выявлено, что выраженность изменений со стороны иммунной системы зависит от клинической формы болезни и наиболее значима в группе детей с полисимптомным течением сифилитической инфекции. При этом большинство исследуемых иммунологических параметров после проведения специфической терапии у пациентов данной группы не восстанавливаются до контрольных значений, что можно расценивать как тяжелое, негладкое течение болезни. У младенцев с моносимптомной формой раннего врожденного сифилиса иммунологические показатели восстанавливаются частично, что свидетельствует о возможном затяжном течении процесса. В то же время у больных со скрытой формой заболевания иммунологические параметры восстанавливаются до контрольных значений, что позволяет говорить о благоприятном прогнозе.

Ключевые слова: дети, ранний врожденный сифилис, иммунологические показатели.

Введение

Состояние иммунной системы в значительной степени определяет тяжесть и характер течения инфекционного процесса [1]. В ответ на внедрение возбудителя в макроорганизме происходит запуск каскада иммунологических реакций, причем исход болезни определяется как функциональным состоянием различных звеньев иммунной системы, так и особенностями их взаимосвязей [2].

Сифилис принадлежит к инфекциям, которые сопровождаются множественными нарушениями функционального состояния иммунной системы. В литературе имеются сведения о многочисленных исследованиях иммунитета, проведенных на отдельных стадиях инфекции и при ее различных клинических формах [3–8]. При этом не изучены

Abstract. The results of immunological monitoring of 40 children with early congenital syphilis in the acute period and after specific therapy. Revealed that the severity of changes in the immune system depend on the clinical form of the disease and the most significant group of children with polisymptomny over syphilitic infection. The majority of the investigated immunological parameters after specific therapy in patients of this group are not restored to control values, which can be regarded as serious, not smooth during disease. Babies with early monosemiotic form of congenital syphilis immunological indicators partially recovered, indicating a possible protracted course of the process. At the same time, patients with latent form of the disease immunological parameters restored to control values, which suggest a favorable prognosis.

Key words: children, an early congenital syphilis, immunological parameters.

параметры системного и локального иммунитета у детей с ранним врожденным сифилисом (РВС), его значение в ответной реакции организма на внедрение возбудителя, не разработаны показания к проведению индивидуальной иммунокорректирующей терапии. Между тем углубленное изучение иммунопатогенеза различных форм РВС у детей может послужить основой в разработке иммунологических критериев тяжести и характера течения болезни [9].

Цель исследования — выявить характер отклонений в иммунной системе при различных клинических формах врожденной сифилитической инфекции; изучить динамику иммунологических показателей (клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев) у больных с различными форма-

ми РВС и выявить среди них наиболее информативные маркеры тяжести и прогноза заболевания.

Материалы и методы

Проведен иммунологический мониторинг 40 младенцев 0–1 мес. с РВС в остром периоде заболевания и после проведения специфической терапии. Дети были разделены на три группы: в I группу включены 32,50% (13 чел.) младенцев с диагностированным РВС манифестным с полиморфной симптоматикой, во II группу – 17,50% (7 чел.) детей с моносимптомным течением сифилитической инфекции и в III – 50,0% (20 чел.) пациентов со скрытым РВС. В качестве контроля обследовано 30 практически здоровых детей с перинатальным контактом с матерью, получившей лечение по сифилису.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода проточной цитофлуориметрии, используя FACS Calibur (Becton Dickinson, USA) и реагенты Simul Test IMK-Lymphocyte Kit (USA). Анализ проводили, используя программу Simul Set.

Концентрация иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови определялась методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini, разработанном для количественной оценки белковых фракций в сыворотках крови человека [9].

Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли в реакции с полиэтиленгликолем по методике V. Haskova et al. [10].

Исследования выполнены после информированного согласия родителей испытуемых, проведения этической экспертизы и соответствуют этическим нормам Хельсинкской декларации 2000 г.

По результатам исследования была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакета прикладных программ Statistica 8,0 (StatSoft Inc., 2007) осуществлялся статистический анализ. При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывали современные требования к представлению результатов статистического анализа. Описание количественных показателей производили путем подсчета среднего значения и стандартной ошибки. Достоверность различий между количественными показателями различных подгрупп оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни [12, 13].

Результаты и обсуждение

Изучение иммунного статуса у детей с различными формами РВС позволило выявить изменения в различные периоды болезни в зависимости от формы врожденной сифилитической инфекции, причем наименьшие статистические различия отмечались между показателями у пациентов I и II

групп, то есть имеющих специфические клинические проявления сифилитической инфекции, а наибольшие – между показателями у больных с моносимптомным (II) и скрытым (III) РВС. Так, только у детей со скрытым течением заболевания (III) отмечается статистически значимое увеличение концентрации лейкоцитов в периферической крови в сравнении с показателями I и II группы ($P_{II-III} < 0,05$; $P_{III-I} < 0,05$). У больных с моносимптомным течением РВС (II группа) выявлена тенденция к статистически значимому повышению относительной концентрации CD3+ -лимфоцитов ($P_{I-II} < 0,05$; $P_{II-III} < 0,05$). В то же время абсолютное содержание данной популяции лимфоидных клеток было понижено при всех клинических формах РВС (табл. 1).

Обнаружено, что относительная концентрация CD4+ - и CD8+ -лимфоцитов несколько выше при моносимптомном течении инфекции ($P_{I-II} < 0,05$ и $P_{II-III} < 0,05$ соответственно), при этом наиболее низкий индекс дифференцировки (ИД) зафиксирован при полисимптомном варианте болезни и имеет статистически значимые различия с показателем при скрытой форме заболевания ($P_{III-I} < 0,05$). При исследовании содержания CD19+ -клеток установлено, что относительная и абсолютная концентрации данной популяции лимфоцитов снижены у больных с моносимптомной формой РВС ($P_{II-III} < 0,05$ и $P_{I-II} < 0,05$, $P_{II-III} < 0,05$ соответственно). Кроме того, при скрытом течении инфекционного процесса зафиксировано статистически значимое увеличение относительного и абсолютного содержания CD4+ -и CD8+ -клеток, несущих Fas-антиген (см. табл. 1).

При оценке особенностей гуморального иммунитета у детей с различным течением врожденной сифилитической инфекции выявлено статистически значимое снижение IgM при скрытой форме ($P_{III-I} < 0,05$) и его увеличение при манифестных формах заболевания. Необходимо отметить также снижение процентного содержания активно фагоцитирующих нейтрофилов периферической крови при скрытом течении РВС, в отличие от моносимптомной формы врожденной сифилитической инфекции ($P_{II-III} < 0,05$) (см. табл. 1).

Исследования особенностей иммунного статуса у детей с РВС после завершения специфической терапии также обнаружили характерные изменения, зависящие от характера течения сифилитической инфекции, при этом наименьшие статистические различия обнаружены у пациентов с манифестным вариантом РВС (I и II группы), а наибольшие – между I и III. Так, только у детей с полисимптомным течением врожденной сифилитической инфекции отмечается статистически значимое снижение концентрации лейкоцитов в периферической крови в сравнении с показателями II и III групп ($P_{I-II} < 0,05$, $P_{III-I} < 0,05$), а также

**Иммунологические показатели крови у детей с различным течением РВС
в остром периоде заболевания**

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Дети с РВС			Р по критерию Манна – Уитни
		Полисимптомным (n = 13)	Моносимптомным(n = 7)	Скрытым (n = 20)	
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	11,043±0,637	9,992±1,843	9,371±0,281	12,525±0,729	p _{I-III} <0,05 p _{III-I} <0,05
CD ₃ ⁺ , (%)	71,567±1,144	68,538±5,06	77,0±5,228	68,211±1,444	p _{I-II} <0,05 p _{II-III} <0,05
CD ₄ ⁺ , (%)	52,833±1,522	47,0±5,385	53,429±5,442	48,3±2,765	p _{I-II} <0,05
CD ₈ ⁺ , (%)	20,0±1,026	22,308±3,772	25,143±5,49	19,0±1,476	p _{II-III} <0,05
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	2,938±0,213	2,177±0,448	2,227±0,578	2,919±0,275	p _{III-I} <0,05
CD ₁₉ ⁺ , (%)	12,133±1,136	16,538±6,654	10,143±6,203	17,211±1,559	p _{II-III} <0,05
CD ₁₉ ⁺ , (10 ³ /мкл)	753,100±94,764	943,846±511,608	534,857±261,516	980,474±128,683	p _{I-II} <0,05 p _{II-III} <0,05
CD ₉₅ ⁺ , (%)	19,632±2,928	12,154±7,559	10,714±7,319	24,737±2,863	p _{II-III} <0,05 p _{III-I} <0,05
CD ₉₅ ⁺ , (10 ³ /мкл)	1091,526±221,087	719,692±518,866	498,429±309,322	1316,368±200,877	p _{II-III} <0,05
CD ₉₅ ⁺ CD ₄ ⁺ -(%)	11,684±1,67	8,846±5,08	7,143±4,525	16,474±1,805	p _{II-III} <0,05 p _{III-I} <0,05
CD ₉₅ ⁺ CD ₄ ⁺ , (10 ³ /мкл)	630,684±119,588	515,538±349,137	334,571±192,138	865,368±115,431	p _{II-III} <0,05
CD ₉₅ ⁺ CD ₈ ⁺ , (%)	20,684±2,97	14,231±7,155	12,571±7,871	25,789±2,615	p _{II-III} <0,05 p _{III-I} <0,05
CD ₉₅ ⁺ CD ₈ ⁺ , (10 ³ /мкл)	1080,789±181,314	819,462±515,685	587,857±339,764	1382,632±186,954	p _{II-III} <0,05 p _{III-I} <0,05
ФЧ, (у. е.)	4,219±0,087	4,733±0,489	5,0±0,42	4,475±0,102	p _{II-III} <0,05
JgM, (г/л)	0,707±0,079	0,941±0,508	1,166±1,099	0,812±0,085	p _{III-I} <0,05

p_{I-II} – статистическая значимость различий между показателями I и II группы;

p_{II-III} – статистическая значимость различий между показателями II и III группы;

p_{III-I} – статистическая значимость различий между показателями III и I группы.

повышение абсолютной концентрации общих лимфоцитов в крови у детей со скрытой и моносимптомной формами РВС (p_{III-I}<0,05) (табл. 2).

Только у больных с полисимптомным РВС (I группа) выявляется тенденция к статистически значимому понижению относительной концентрации CD3⁺-лимфоцитов (p_{III-I}<0,05). Обнаружено, что относительное и абсолютное содержание CD4⁺-лимфоцитов также снижено в данной группе больных (p_{II-III}<0,05, p_{III-I}<0,05 и p_{III-I}<0,05 соответственно). При этом у детей со скрытым течением инфекционного процесса зафиксировано статистически значимое уменьшение концентрации CD8⁺-лимфоцитов после окончания пенициллинотерапии, в отличие от моносимптомной формы заболевания (p_{II-III}<0,05). При этом низкий ИД зафиксирован при поли- и моносимптомном течении инфекционного процесса и имеет статистически значимые различия с показателем при

скрытой форме заболевания (p_{III-I}<0,05). Обращает на себя внимание снижение относительной концентрации CD19⁺-клеток у больных со скрытым течением РВС, что может служить маркером благоприятного исхода инфекционного процесса, тогда как при манифестных формах отмечается повышение данного параметра, что свидетельствует о негладком течении заболевания (p_{III-I}<0,05) (см. табл. 2).

При исследовании содержания CD16⁺/CD56⁺-лимфоцитов установлено, что относительная и абсолютная концентрация данной популяции лимфоцитов повышается после лечения у детей со скрытой формой сифилитической инфекции, а также происходит значимое увеличение относительного и абсолютного содержания CD4⁺- и CD8⁺-клеток, несущих Fas-антиген, в отличие от показателей I группы (p_{II-III}<0,05, p_{I-II}<0,05 и p_{II-III}<0,05) (см. табл. 2).

Таблица 2

**Иммунологические показатели крови у детей с различным течением РВС
после проведения специфической терапии**

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Дети с РВС			P по критерию Манна – Уитни
		Полисимптомным (n = 13)	Моносимптомным (n = 7)	Скрытым (n = 20)	
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	11,043±0,637	9,027±1,157	11,486±1,524	11,86±0,669	P _{I-II} <0,05 P _{III-I} <0,05
Лимфоциты, (10 ⁹ /л)	5,605±0,517	5,371±1,373	7,314±2,004	6,758±0,449	P _{III-I} <0,05
CD ₃ ⁺ , (10 ³ /мкл)	4331,6±295,724	3172,2±763,987	5016,714±2162,044	4237,3±249,113	P _{III-I} <0,05
CD ₄ ⁺ , (%)	52,833±1,522	41,267±3,936	43,143±9,137	46,4±1,89	P _{II-III} <0,05 P _{III-I} <0,05
CD ₄ ⁺ , (10 ³ /мкл)	3171,133±215,552	2157,4±469,192	3311,571±1535,366	3049,6±185,449	P _{III-I} <0,05
CD ₈ ⁺ , (%)	20,0±1,026	20,733±3,77	22,857±4,298	18,3±1,517	P _{II-III} <0,05
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	2,938±0,213	2,053±0,42	1,913±0,369	2,866±0,25	P _{III-I} <0,05
CD ₁₉ ⁺ , (%)	12,133±1,136	27,733±10,667	27,0±10,739	21,4±2,037	P _{III-I} <0,05
CD ₁₆ ⁺ /CD ₅₆ ⁺ , (%)	14,833±1,132	11,6±7,872	5,571±3,599	13,7±1,702	P _{II-III} <0,05
CD ₁₆ ⁺ /CD ₅₆ ⁺ , (10 ³ /мкл)	902,3±98,31	594,067±362,964	371,286±150,05	927,1±124,263	P _{I-II} <0,05 P _{II-III} <0,05
CD ₉₅ ⁺ , (%)	19,632±2,928	10,571±6,779	15,143±6,939	20,188±3,913	P _{III-I} <0,05
CD ₉₅ ⁺ , (10 ³ /мкл)	1091,526±221,087	528,786±258,968	1167,429±713,152	1254,063±188,142	P _{III-I} <0,05
CD ₉₅ ⁺ CD ₄ ⁺ , (%)	11,684±1,67	6,0±2,689	7,143±2,478	12,375±2,585	P _{III-I} <0,05
CD ₉₅ ⁺ CD ₄ ⁺ , (10 ³ /мкл)	630,684±119,588	312,714±127,914	546,143±293,731	757,625±101,52	P _{III-I} <0,05
CD ₃₅ ⁺ CD ₈ ⁺ , (10 ³ /мкл)	1080,789±181,314	541,357±258,092	828,286±491,325	1262,188±165,012	P _{III-I} <0,05
ФИ, (%)	43,462±1,182	48,0±2,619	18,571±23,23	44,3±2,403	P _{I-II} <0,05 P _{II-III} <0,05
ФЧ, (у. е.)	4,219±0,087	4,513±0,429	1,757±2,194	4,475±0,245	P _{I-II} <0,05 P _{II-III} <0,05
IgM, (г/л)	0,707±0,079	0,878±0,69	0,816±0,361	0,554±0,079	P _{II-III} <0,05
IgG, (г/л)	9,057±0,541	7,171±1,855	5,583±1,465	7,463±0,675	P _{I-II} <0,05 P _{II-III} <0,05

Обозначения те же, что и в таблице 1.

Оценка особенностей гуморального иммунитета у детей с различным течением врожденной сифилитической инфекции после проведения специфической терапии выявила статистически значимое снижение IgM при скрытом течении процесса (P_{II-III}<0,05) и снижение IgG при моносимптомной форме заболевания (P_{I-II}<0,05, P_{II-III}<0,05) (см. табл. 2).

Необходимо отметить снижение процентного содержания активно фагоцитирующих нейтрофилов периферической крови при скрытом РВС, в отличие от моносимптомной формы заболевания (P_{II-III}<0,05) (см. табл. 2).

Заключение

Таким образом, изменения со стороны иммунной системы у детей с РВС зависят от клинической

формы болезни и наиболее выражены в группе больных с тяжелым, полисимптомным течением сифилитической инфекции. Кроме того, у детей данной группы нарушения в иммунной системе носят комбинированный характер и претерпевают изменения в процессе течения заболевания. При этом большинство исследуемых иммунологических параметров после проведения специфической терапии у пациентов с полисимптомным РВС не восстанавливаются до контрольных значений, что можно расценивать как тяжелое, негладкое течение сифилитической инфекции. У младенцев с моносимптомным течением иммунологические показатели восстанавливаются частично, что свидетельствует о возможном затяжном течении процесса. Данный факт течения активной сифилити-

ческой инфекции настораживает и требует продолжения дальнейшего клинико-лабораторного наблюдения и проведения соответствующих мероприятий.

В то же время у больных со скрытым РВС иммунологические показатели восстанавливаются до контрольных значений, что позволяет говорить о благоприятном прогнозе.

Проведенное исследование еще раз доказывает, что РВС является тяжелым инфекционным заболеванием, протекающим с поражением различных органов и систем и представляющим угрозу для жизни и дальнейшего развития ребенка.

Литература

1. Гавришева, Н.А. Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты / Н.А. Гавришева, Т.В. Антонова. — СПб.: Спец. лит., 1999. — 255 с.
2. Железнякова, Г.Ф. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы иммунокоррекции / Г.Ф. Железнякова, В.В. Иванова // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 58–61.
3. Иммунный статус при ложноположительных серореакциях на сифилис в пожилом возрасте / В.С. Новоселов [и др.] // Клинич. дерматология и венерология. — 2006. — № 3. — С. 53–56.
4. Карачева, Ю.В. Эпидемиологические, клинические, иммунологические и морфологические особенности вторичного сифилиса с пустулезными проявлениями: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Карачева. — Новосибирск, 2002. — 20 с.
5. Некоторые особенности гуморального иммунитета у больных с различными формами сифилиса / О.Э. Полухина [и др.] // Клинич. дерматология и венерология. — 2004. — № 2. — С. 94–97.
6. Особенности иммунных реакций у больных сифилисом с серорезистентностью при терапии цефтриаксоном и гепоном / Ю.Н. Перламутров [и др.] // Клинич. дерматология и венерология. — 2006. — № 1. — С. 71–74.
7. Панкратов, О.В. Клинические особенности сифилиса у беременных и врожденного сифилиса в Республике Беларусь / О.В. Панкратов // Клинич. дерматология и венерология. — 2005. — № 3. — С. 24–27.
8. Прохоренков, В.И. Сифилис: некоторые спорные вопросы инфекции / В.И. Прохоренков, Ю.В. Карачева, С.Н. Шергин // Сиб. мед. обозрение. — 2001. — № 1. — С. 45–49.
9. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально значимых инфекциях. Сообщ. I. Основные понятия и изучение их роли при сифилисе / В.В. Новиков [и др.] // Рос. биотерапевт. журн. — 2005. — № 2. — С. 100–105.
10. Manchini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Manchini, A.O. Carbonaro, J.F. Haremans // Immunochemistry. — 1965. — V. 2, № 3. — P. 235–254.
11. Haskova, V. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation / V. Haskova, J. Kaslik, J. Riha // J. Immunol. — 1978. — V. 154, № 8. — P. 399–406.
12. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
13. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 495 с.

Авторский коллектив:

Мартынова Галина Петровна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор; тел.: (391)224-32-95; e-mail: doc-martynova@yandex.ru;

Кузнецова Наталья Федоровна — аспирант кафедры детских инфекционных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; заведующая инфекционным стационаром Городской детской клинической больницы №1 г. Красноярск; тел.: (391)224-33-15; e-mail: savelevanf@mail.ru.