

Показатели иммунной системы у детей с различными формами раннего врожденного сифилиса

Г. П. МАРТЫНОВА¹, Н. Ф. КУЗНЕЦОВА²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск, Российская Федерация,

² КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1», г. Красноярск, Российская Федерация

В работе представлены результаты иммунологического мониторинга 40 детей, больных ранним врожденным сифилисом в ост-ром периоде заболевания и по окончании специфической терапии. Выявлено, что выраженность изменений со стороны иммун-ной системы зависит от клинической формы болезни и наиболее значима в группе детей с полисимптомным течением сифили-тической инфекции. При этом большинство исследуемых иммунологических параметров после проведения специфической те-рапии 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 пока-затели 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 гово-рить о благоприятном прогнозе.

Ключевые слова: дети, ранний врожденный сифилис, иммунологические показатели

Для цитирования: Мартынова Г.П., Кузнецова Н.Ф. Показатели иммунной системы у детей с различными формами раннего врожденного сифилиса. Детские инфекции. 2017.16(2): 35-40. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-35-40

The Immune System in Children with Various forms of Early Congenital Syphilis

G. P. Martynova¹, N. F. Kuznetsova²

¹ Krasnoyarsk State Medical University after professor V.F. Voyno-Yasenevsky,

² Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital №1, Krasnoyarsk, Russian Federation

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 polysymptomatic 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 monosymptomatic 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.

Keywords: children, an early congenital syphilis, immunological parameters

For citation: Martynova G.P., Kuznetsova N.F. The Immune System in Children with Various forms of Early Congenital Syphilis. Detskie Infekcii=Children's Infections. 2017.16(2): 35-40. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-35-40

Контактная информация: Мартынова Галина Петровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ; 660014, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; +7 (391) 224-32-95; doc-martynova@yandex.ru

Galina P. Martynova, MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of Children with the course of the Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenevsky; +7 (391) 224-32-95; doc-martynova@yandex.ru

Кузнецова Наталья Федоровна (Kuznetsova Natalia), зав. инфекционным стационаром КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1»; +7(391) 224-33-15; savelevanf@mail.ru

УДК 616.5-002.6

Актуальность проблемы врожденного сифилиса (ВС) обусловлена сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости, тяжелой мультиорганный патологией у детей и высокой летальностью у новорожденных. Так, заболеваемость врожденным сифилисом в западно-европейских странах варьирует между 0,01 и 2–3%.

Мультиорганный патология у детей с ВС связана с поражением многих органов и систем. При поражении печени и селезенки происходит увеличение их размеров за счет образования диффузных мелкоклеточных инфильтратов или мелких гуммозных очагов. При пальпации селезенки в этих случаях ощущается крепитация, напоминающая скрип снега. При пальпации печени отмечается плотная консистенция вследствие интерстициального гепатита. Одновременно имеется и некроз клеток. Несмотря на тяжелые паренхиматозные изменения, желтуха наблюдается редко или точнее течение фи-

зиологической желтухи затягивается. Тяжелое поражение печени иногда приводит к тяжелой, с неблагоприятным прогнозом диспротеинемии (фибринастения Фанкони). В легких могут наблюдаться изменения, присущие пневмонии. Реже встречаются изменения со стороны почек, в виде нефроза или геморрагического нефрита, сопровождающиеся отеками и патологическими отклонениями состава мочи (альбумин, эритроциты, цилиндры). При поражении сердечно-сосудистой системы может появиться цианоз и затруднение дыхания.

Изменения со стороны кожи носят специфический характер. Макуло-папулезные сифилитические экзантемы, как правило, появляются через несколько недель после рождения. Сыпь обычно коричнево-красного цвета, резко отграниченная от окружающей кожи, чаще всего локализуется на лбу, лице и наружных поверхностях верхних и нижних конечностей, на стопах, реже на остальных

частях тела. Она напоминает коревую сыпь. После себя сыпь оставляет пигментацию и имеет склонность к шелушению. Часто брови ребенка покрываются сухими, толстыми желтоватыми корочками. Нередко появляются пузырьки, величиной от чечевичного до кукурузного зерна и более, расположенных на воспаленной основе и наполненные серозной, серозно-гнойной или геморрагической жидкостью, содержащей большое количество спирохет, так называемый сифилитический пемфигус. Сифилитический пемфигус распространяется преимущественно на ладони и стопы, а в очень тяжелых случаях распространяется и по всему телу. Изменения со стороны слизистых оболочек связаны с развитием сифилитического насморка. Вначале нос ребенка только заложен, но секреции нет. Позднее появляется слизисто-гнойный или кровянисто-гнойный секрет, который постепенно разязвляет кожу около рта, ноздри отекают, инфильтрируются и суживаются носовые ходы. Сифилитический насморк наблюдается в 58–78% случаев.

Изменения со стороны костного скелета наблюдаются у 85% больных. В основном это остеохондриты и периоститы. Они наблюдаются преимущественно в длинных трубчатых костях, причем в местах усиленного роста (на границе между хрящом и костью), где наслаиваются спирохеты. Провизорная линия окостенения расширяется. Она неправильная, зубчатая. Все эти изменения хорошо видны на рентгеновском снимке. Иногда метафиз нижнего конца плечевой кости отделяется от эпифиза и наступает так называемый псевдопаралич Parrot, при котором рука свисает, пассивные движения болезненны и ребенок плачет. Чувствительность сохранена. Сохранены и движения пальцев и до известной степени предплечья. При пассивном приподнимании руки ребенок вскрикивает. При параличе типа Erb и Klumpke параличи появляются непосредственно после рождения, а сифилитические псевдопараличи - позднее. При остеохондрите в области плечевого сустава и предплечья могут пальпироваться плотные лимфатические узлы.

Если преобладают изменения со стороны внутренних органов, говорят о висцеральном сифилисе, а при преимущественных изменениях кожи, слизистых и костей — о париеальном сифилисе [1, 3–5]. Последствиями ВС являются психоневрологические и соматические нарушения, приводящие к инвалидизации, снижению качества жизни детей, а также высокая смертность от этих заболеваний [2]. В настоящее время недостаточно изучены последствия раннего ВС (РВС) и его влияние на развитие ребенка, отсутствуют единые критерии лечения больных с негладким течением заболевания и стойко положительными серологическими реакциями.

Механизм развития инфекционного процесса при сифилисе окончательно не установлен. Известно, что в его формировании важная роль принадлежит иммунной системе [6]. Изучение иммунопатогенеза ВС с определением вариантов иммунного ответа у новорожденных позволит на ранних этапах определить тяжесть, прогноз, ха-

рактер течения инфекции, а также оптимизировать терапию больных.

Целью нашего исследования явилось изучение параметров клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, а также фагоцитарной активности нейтрофилов у детей с различными формами врожденной сифилитической инфекции.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 40 (25,64%) младенцев с РВС в возрасте от 0 до 1 месяца, которым проведен иммунологический мониторинг в раннем периоде заболевания и по окончании специфической терапии. Среди них у 32,50% (13 чел.) диагностирован РВС полисимптомный, у 17,50% (7 чел.) — РВС моносимптомный, у 50,0% (20 чел.) — РВС скрытый. В качестве контроля проведено обследование 30 детей, госпитализированных в стационар для проведения профилактического лечения по сифилису.

Для подтверждения этиологии заболевания, характера его течения, использовали специфические серологические исследования с сывороткой крови в раннем периоде заболевания (первые три дня с момента поступления в стационар) и в динамике (через 7–10 дней после первого забора). Исследование иммунологических показателей проводилось у наблюдаемых больных в первые три дня от момента поступления в стационар и по окончании специфической терапии. 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). Изучили содержание CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{19}^+ , CD_{16}^+/CD_{56}^+ -клеток в периферической крови, соотношение CD_4^+/CD_8^+ -клеток (индекса дифференцировки (ИД). Концентрация иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови определялась методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini [Mancini G., 1965]. Также проводилось исследование функциональной активности фагоцитарных клеток и фагоцитарной активности лейкоцитов крови. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли в реакции с полиэтиленгликолем по методике V. Haskova et al., 1978.

Исследования выполнены с информированного согласия испытуемых, проведения этической экспертизы и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации 2000 г.

По результатам исследования была сформирована база данных, на основе которой, с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007 Professional STATISTICA 6.1 осуществлялся статистический анализ с учетом современных требований к представлению результатов статистического анализа [Гланц С., 1998, Реброва О.Ю., 2002]. Описание количественных показателей производили подсчетом среднего значения и стандартных отклонений. Проверку характера распределе-

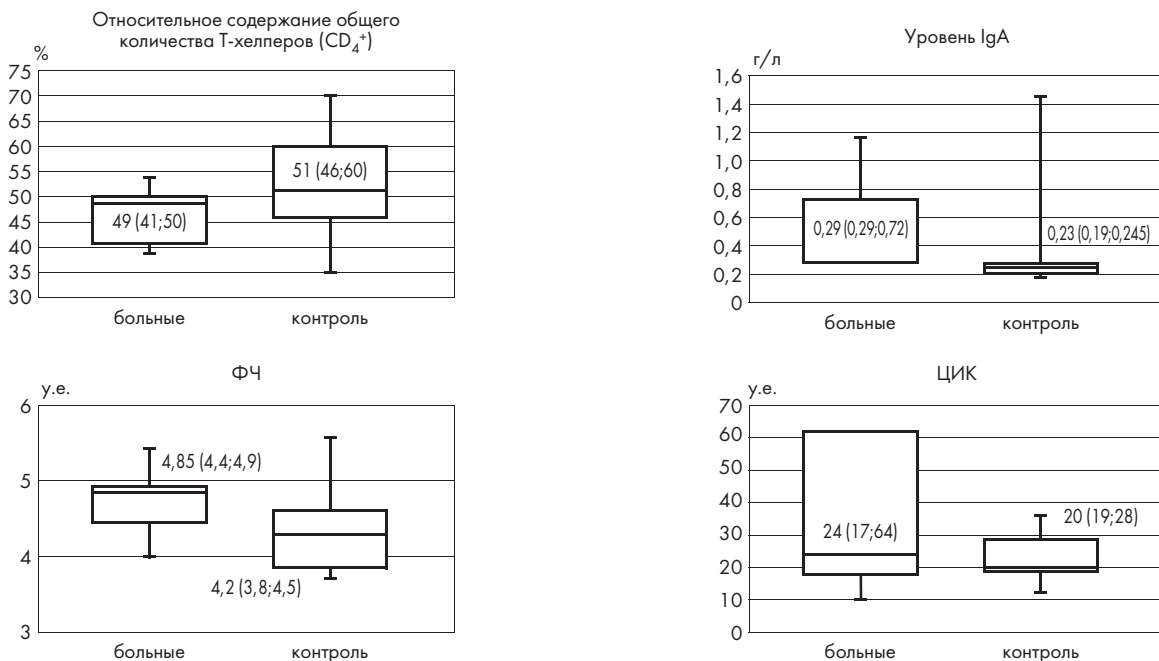


Рисунок 1. Иммунологические показатели у детей с РВС полисимптомным в раннем периоде заболевания

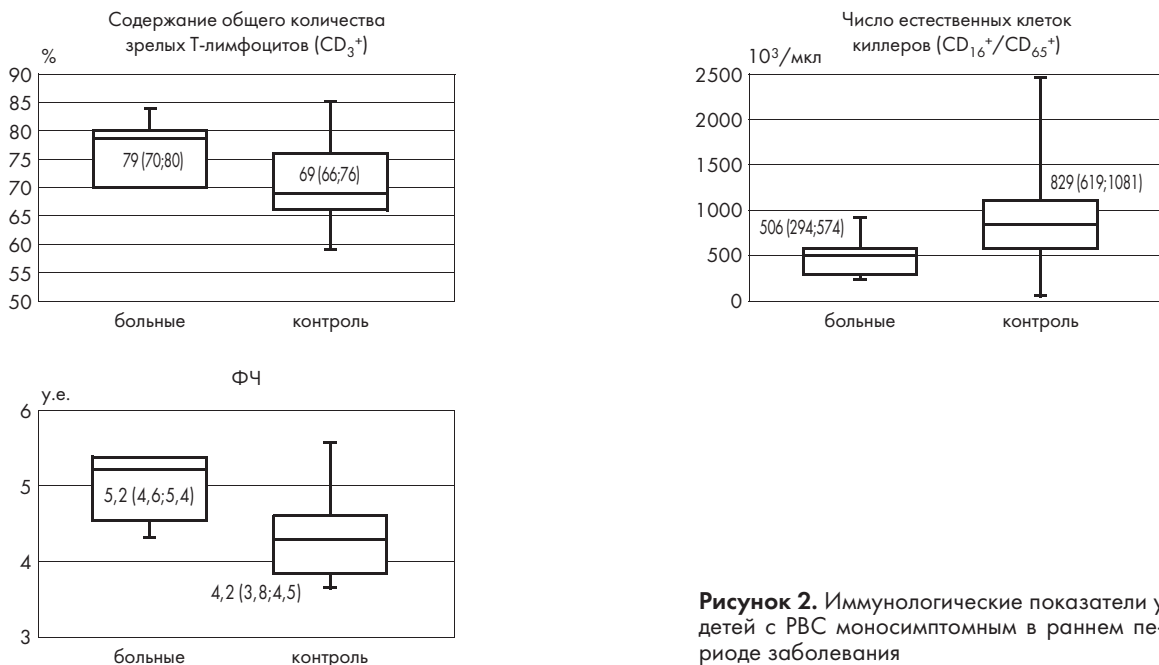


Рисунок 2. Иммунологические показатели у детей с РВС моносимптомным в раннем периоде заболевания

ния переменных производили при помощи критерия Шапиро-Уилкса.

Статистическую значимость различий между количественными показателями различных подгрупп — по непараметрическому критерию Манна-Уитни, между качественными — по критерию χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При проведении иммунологического исследования у детей с РВС полисимптомным в раннем периоде

заболевания установлено уменьшение относительной концентрации хелперной субпопуляции Т-лимфоцитов (CD_4^+), в связи с чем отмечается снижение индекса дифференцировки (CD_4^+/CD_8^+) (рис. 1).

Одновременно отмечается активация гуморального иммунитета, за счет повышения уровня IgA и фагоцитарного звена с нарастанием количества активно «работающих» нейтрофилов на фоне их повышенной поглотительной способности. Также отмечается увеличение концентрации ЦИК (рис. 1).

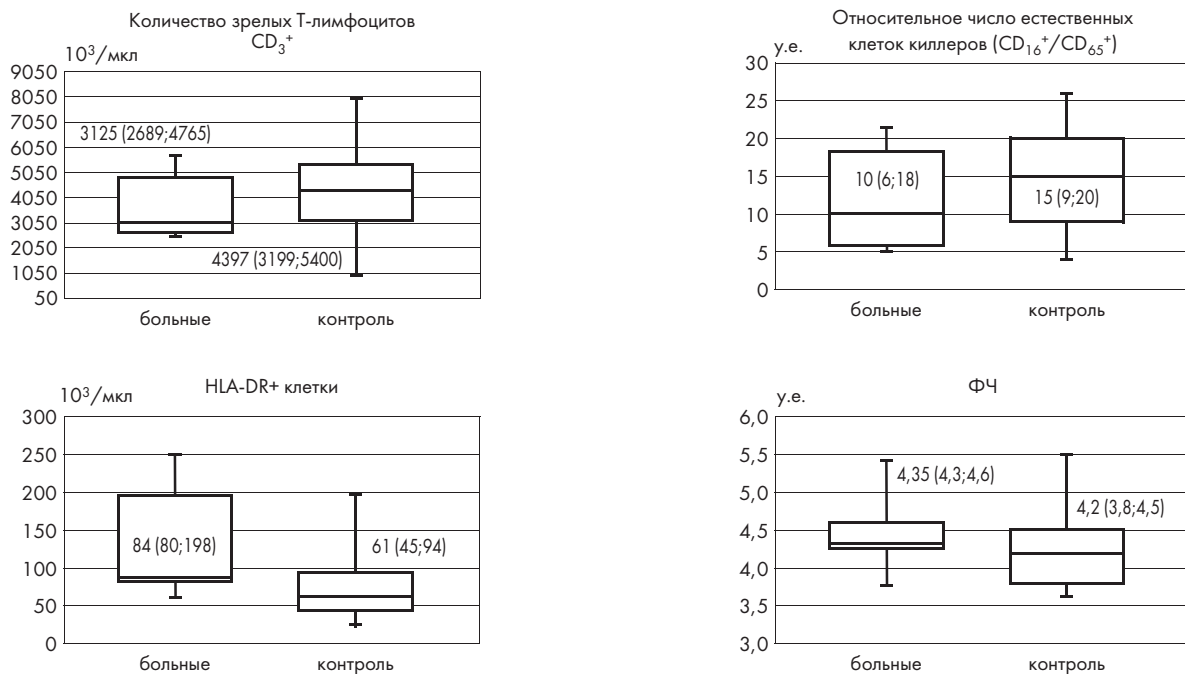


Рисунок 3. Иммунологические показатели у детей с РВС скрытом в раннем периоде заболевания

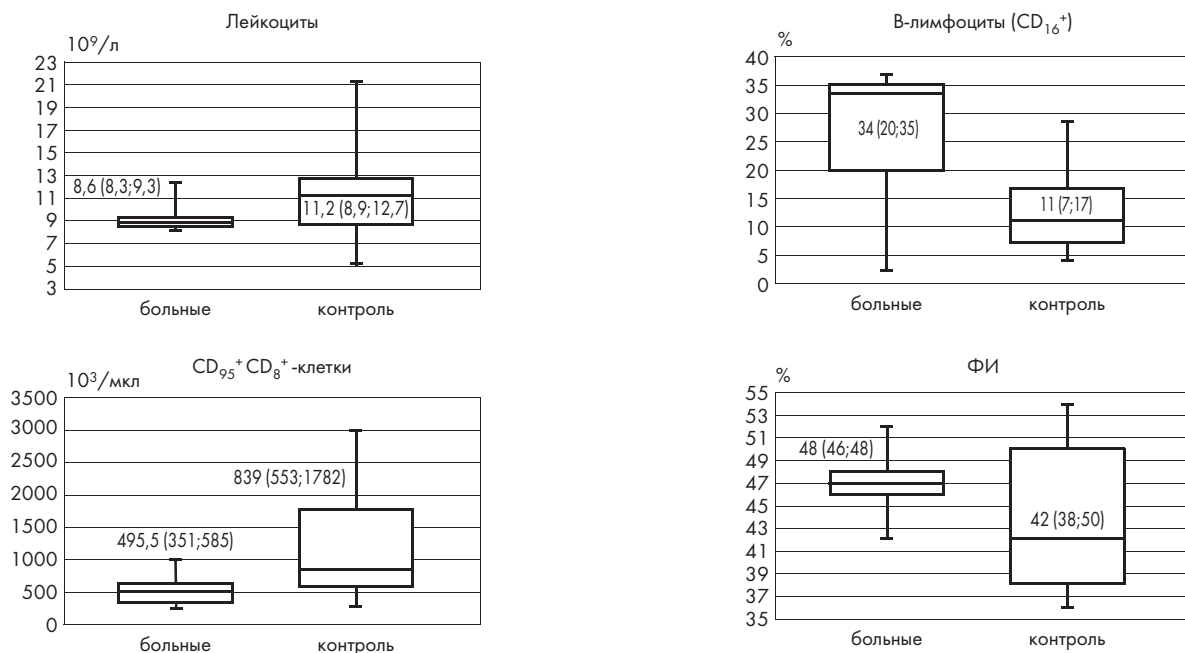


Рисунок 4. Иммунологические показатели у детей с РВС полисимптомным в период реконвалесценции

В раннем периоде РВС моносимптомного отмечается увеличение относительного общего количества зрелых Т-лимфоцитов (CD_3^+), с преимущественным снижением абсолютного числа естественных клеток-киллеров (CD_{16}^+/CD_{56}^+), что свидетельствует о нарастающей недостаточности продукции медиаторов, усиливающих активность и способность пролиферации NK-клеток (рис. 2). Одновременно регист-

рировалась активация фагоцитарного звена иммунитета, за счет повышения поглотительной способности нейтрофилов.

В раннем периоде РВС скрытого наблюдается уменьшение относительного общего количества зрелых Т-лимфоцитов (CD_3^+) и абсолютного числа NK-клеток, а также увеличение абсолютной концентрации лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR-антиген (рис. 3).

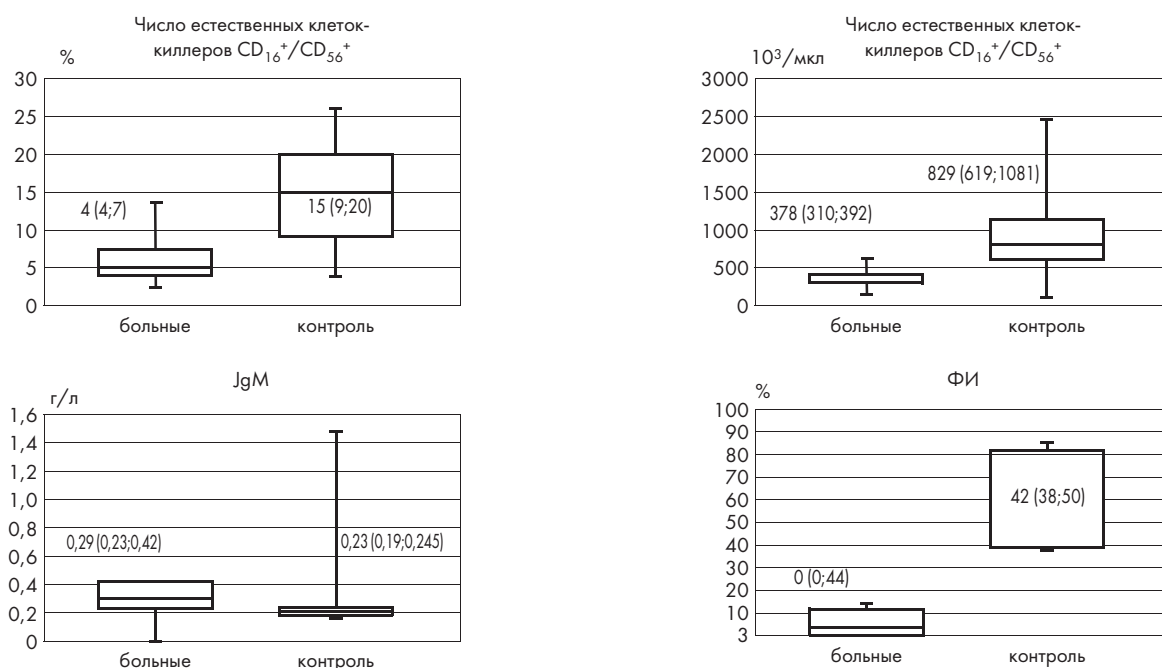


Рисунок 5. Иммунологические показатели у детей с РВС моносимптомным в период реконвалесценции

При полисимптомном РВС в период реконвалесценции отмечается снижение содержания лейкоцитов, а также абсолютной концентрации CD_8^+ -клеток, несущие Fas-антиген (CD_{95}^+). Однако, сохраняется активация гуморального звена иммунитета, что подтверждается увеличением концентрации CD_{19}^+ -лимфоцитов и фагоцитарного звена, за счет фагоцитарной активности нейтрофилов (рис. 4).

Таким образом, уменьшение относительной концентрации хелперной субпопуляции Т-лимфоцитов ($CD4^+$), снижением абсолютного числа естественных клеток-киллеров ($CD16^+/CD56^+$), уменьшение абсолютного числа НК-клеток, снижение содержания лейкоцитов, а также абсолютной концентрации $CD8^+$ -клеток, несущих Fas-антиген ($CD95^+$), свидетельствуют о супрессии Т-клеточного звена иммунитета, связанной с тем, что возбудитель сифилиса — *Treponema pallidum* является активным иммуногеном, на который развивается адекватный ответ со стороны Т-клеточного звена иммунитета.

Следовательно, у детей с полисимптомным течением врожденной сифилитической инфекции нарушения в иммунной системе носят комбинированный характер и претерпевают изменения в процессе течения заболевания. Необходимо отметить, что большинство исследуемых иммунологических параметров после курса специфической терапии не восстанавливаются до контрольных значений, что свидетельствует о незавершенности воспалительного процесса, риске формирования хронической инфекции и является показанием для назначения препаратов, активирующих Т-клеточное звено иммунитета.

По окончании курса терапии при моносимптомном РВС определяется прогрессивное снижение абсолютного и относительного показателя НК-клеток, также увеличе-

ние концентрации IgM. Одновременно в периоде реконвалесценции регистрируется снижение фагоцитарной активности нейтрофилов (рис. 4).

Таким образом, моносимптомный ВС сопровождается менее выраженными изменениями со стороны иммунной системы, а после проведения специфической терапии отмечается нормализация только некоторых иммунологических показателей до контрольных значений.

При РВС скрытом после лечения не определяются статистически значимые различия с параметрами группы контроля, кроме повышения поглотительной способности нейтрофилов ($4,48 \pm 0,25$ и $4,22 \pm 0,09$ соответственно ($p < 0,05$)) (рис. 5).

Следовательно, скрытое течение РВС сопровождается менее значительными нарушениями в иммунной системе ребенка, которые по окончании курса специфической терапии достигают контрольных значений.

Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что у больных ВС с манифестными формами заболевания по окончании курса этиотропной терапии определяется значительное отставание нормализации иммунологических показателей, наиболее выраженное при полисимптомном РВС, что указывает на тяжелое, негладкое течение сифилитической инфекции, а также необходимость оптимизации терапии как в раннем периоде болезни, так и в период реконвалесценции.

Литература/References:

1. Кунгуров Н.В., Сырнева Т.А., Бердицкая Л.Ю. Эпидемиологические аспекты заболеваемости сифилисом беременных и новорожденных. Рос. журн. кожных и венерических болезней, 2008; 1: 56–58. [Kungurov N.V., Syrneva T.A., Berditskaya L.Yu. Epidemiological aspects of the incidence of syphilis in pregnant and new-

- borns. *Ros. Zhurn. Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*=*Ros. Journal. Skin and Venereal Diseases*. 2008; 1: 56–58. (In Russ.).
2. Самодова О.В., Волокитина Т.В. Отдаленные последствия и исходы внутриутробных инфекций (результаты проспективного наблюдения). *Экология человека*, 2010; 2: 36–42. [Samodova O.V., Volokitina T.V. Remote consequences and outcomes of intrauterine infections (results of prospective observation). *Ekologiya Cheloveka*=*Human Ecology*, 2010; 2: 36–42. (In Russ.).]
 3. Marangoni A., Moroni A., Tridapalli E. Antenatal syphilis serology in pregnant women and follow-up of their infants in northern Italy. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2008; 14(11): 1065–1068.
 4. Matteelli A., Dal Punta V., Angeli A. Congenital syphilis in Italy. *Sex. Transm. Infect.*, 2007; 83(7): 590–591.
 5. Walker G.J.A., Walker D.G. Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.*, 2007; 12(3): 198–206.6. Мартынова Г.П., Кузнецова Н.Ф. Изменение параметров иммунной системы у детей с ранним врожденным сифилисом. *Клинич. дерматология и венерология*, 2014; 1: 13–17. [Martynova G.P., Kuznetsova N.F. Change in the parameters of the immune system in children with early congenital syphilis. *Klinich. dermatologiya i venerologiya*=*Klinich. Dermatology and Venereology*, 2014; 1: 13–17. (In Russ.).]

Роль питания и кишечной микробиоты беременной женщины в программировании здоровья ребенка

Л. А. ЛИТЯЕВА, О. В. КОВАЛЁВА

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения России

Цель: изучить рацион питания и состав кишечной и влагалищной микробиоты беременных женщин и влияние на процесс становления кишечной микробиоты их детей.

Материалы и методы: обследовано 45 пар беременных и их новорожденных детей. Из них 36 женщин с нарушением рациона питания (основная группа), а 9 — с адекватным питанием и клинически здоровых (группа контроля). Определен суточный рацион питания беременных с расчетом потребления белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов и энергетической ценности в сутки и состав кишечной микробиоты пар «мать-дитя».

Результаты исследований: у большинства женщин основной группы были выявлены нарушения в характере питания: превышение потребления белков в 1,96 раза, жиров и углеводов — в 1,2 раза на фоне дефицита потребления витамина С и кальция. У 73,2% из них регистрировались дисбиотические изменения влагалища, у 67,5% — кишечника, у 57,5% — в двух биотопах одновременно.

Заключение: несбалансированное и нерациональное питание беременных женщин, коррелируя с дисбиотическими изменениями их кишечной микробиоты, негативно воздействуют на процесс становления кишечной микробиоты их детей, программируя у них врожденное снижение колонизационной резистентности и метаболической активности кишечной микробиоты и риск развития аллергических, метаболических, инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: питание беременных, микробиота пар «мать-дитя», новорожденный

Для цитирования: Литяева Л.А., Ковалёва О.В. Роль питания и кишечной микробиоты беременной женщины в программировании здоровья ребенка. *Детские инфекции*. 2017. 16(2): 40-44. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-40-44

Role of Food and Microecological Status of Pregnant Women in the Programming of a Healthy Child

L. A. Lityaeva, O. V. Kovaleva

Orenburg State Medical University, The Ministry of Health of the Russian Federation

Objective: to study the diet and the composition of the intestinal and vaginal microbiota of pregnant women and their influence on the process of establishing the intestinal microbiota of their children.

Materials and methods: we examined 45 pairs of pregnant women and their newborns. Of these, 36 women with a pathological course of pregnancy (study group) and 9 clinical healthy (control group). Determined the daily diet of pregnant women with calculation of consumption of proteins, fats, carbohydrates, vitamins, minerals and energy values per day.

Research results: most women with pathological pregnancy irregularities were detected in the diet: excessive consumption of protein 1.96 times, fats and carbohydrates — in 1.2 times and the lack of consumption of vitamin C and calcium. At 73.2% of them were detected dysbiotic changes of the vagina, in 67.5% of intestinal, from 57.5 per cent in the two habitats at the same time.

Conclusion: the majority of women during pregnancy, the food was unbalanced and unsustainable. The identified correlation of deviations of supply pregnant women with those of their intestinal microbiota and the negative impact of these factors on the process of establishing the intestinal microbiota of their children, programming a congenital reduction of colonization resistance and the metabolic activity of the intestinal microbiota and the high risk of allergic, metabolic and infectious diseases.

Keywords: pregnant women nutrition, microbiota pairs «mother-child», the newborn

For citation: Lityaeva L.A., Kovaleva O.V. Role of Food and Microecological Status of Pregnant Women in the Programming of a Healthy Child. *Detskie Infekcii*=*Children's Infections*. 2017. 16(2): 40-44. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-40-44

Контактная информация: Литяева Людмила Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ГБОУ ВПО ОрГМА МЗ РФ, 460000, г.Оренбург, ул. Советская, д.6; +7(3532) 56-02-53; lityaeva@yandex.ru

Lyudmila A. Lityaeva, MD, Professor of the Department of Epidemiology and Infectious Diseases of the State Medical Orenburg University of the Ministry of Health of the Russian Federation; +7(3532) 56-02-53; lityaeva@yandex.ru