

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

М.Б.АЛИБЕКОВА, Х.Т.МУХАМЕДОВА, З.С.КАМАЛОВ, Ф.З. МАНСУРОВА,
Г.Х.ИСМАГИЛОВА

Clinical and immunologic peculiarities of the clinical course of the mycoplasmal pneumonia in early-aged children

M.B.ALIBEKOVA, KH.T.MUKHAMEDOVA, Z.S.KAMALOV, F.Z.MANSUROVA,
G.KH.ISMAGILOVA

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи,
Ташкентский институт усовершенствования врачей,
Республиканский научный центр иммунологии

Обследованы 83 ребенка с внебольничными пневмониями. Антитела к *Mycoplasma pneumoniae* выявлены иммуноферментным методом у 41 ребенка. 20 детей 1-й группы получали базисную терапию, 21 2-й группы — ровамицин и в качестве иммуномодулятора – циклоферон по схеме. У больных 2-й группы в более короткие сроки удалось добиться улучшения общего состояния, уменьшения кашля, купирования физикальных изменений и нормализации рентгенологических показателей. В более короткие сроки стабилизировались показатели периферической крови, количество лейкоцитов, уровень гемоглобина, СОЭ, сократилось время пребывания больных в стационаре.

83 children with community-acquired pneumonia were examined. Antibodies to the mycoplasmal pneumonia were discovered by immune-enzyme analysis in 41 children. 20 children from the 1st group got the basic therapy, 21 ones from the 2nd group took rovamisin and as immuno-grid they also took syclopheron by the scheme. Patients from the 2nd group had the improvement of the common status for the short period of time, they also had the decreasing of cough and normalization of physical and x-ray data; they had also the stable peripheral blood indexes, leucocytes quantity, the haemoglobin level. The in-patient time was also shortened.

Ключевые слова: пневмония, микоплазма, иммунитет, дети, иммуномодулятор, циклоферон

Внебольничные пневмонии - самая большая группа пневмоний. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и доступность современных высокоэффективных антимикробных препаратов, в развитых странах внебольничная пневмония по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней. В последние годы на в развитии бронхолегочных заболеваний у детей возрастает роль «атипичных» пневмотропных возбудителей, таких как *Mycoplasma pneumoniae* (МП) [1-4].

Постоянная смена микробного пейзажа, рост частоты выделения при внебольничной пневмонии, наряду с другими бактериями, микоплазм, динамические изменения реактивности и иммунного ответа у детей диктуют необходимость изучения микробных этиологических факторов и иммунологических аспектов патогенеза внебольничной пневмонии с целью оптимизации диагностики, профилактики и лечения данного заболевания. Вместе с тем внебольничная пневмония может развиваться на фоне предшествующего снижения иммунитета либо может способствовать формированию иммунодефицитного состояния, что требует применения адекватной патогенетически ориентированной иммуностимулирующей терапии [5,9].

Долгое время ввиду сложности культивирования диагностика микоплазменной инфекции была возможна только в условиях специализированных лабораторий. Разработка и использование принципиально новых современных и высокочувствительных методов детекции, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуноферментный анализ (ИФА) способствовали прогрессу в изучении этой проблемы [6-8].

Несмотря на то, что в настоящее время роль МП в генезе внебольничной пневмонии не ясна, все-таки нельзя не учи-

тывать факт высокой инфицированности организма детей этим возбудителем.

Цель исследования: оптимизация терапии микоплазменной пневмонии у детей раннего возраста на основе анализа клинико-иммунологических особенностей течения болезни.

Материал и методы

Исследования проводились с сентября 2008 г. по июль 2009 г. Под наблюдением находились 83 ребенка с диагнозом пневмония, среди них у 41 ребенка методом ИФА были выявлены антитела к *Mycoplasma pneumoniae*. Девочек было 21, мальчиков – 20 в возрасте от 5-ти месяцев до 3-х лет. Титр антител был увеличен более чем в 4 раза. Из анамнеза все дети до поступления в стационар первично обратились к участковому врачу, лечились ампициллином, ампиоксом без эффекта. Дети поступали в стационар в различные сроки заболевания: 30% больных госпитализированы в первые дни заболевания, 70% - на 5-7-й дни от начала болезни. Состояние было среднетяжелым у 31%, тяжелым – у 69% детей. Наиболее тяжело заболевание протекало у больных с микст-инфекцией. Чаще всего микоплазменная пневмония ассоциировалась с вирусами (65%).

Наряду с общеклиническим обследованием проводились рентгенологические, иммунологические (клеточные, гуморальные и цитокины) исследования, иммуноферментный анализ на наличие антител к *Mycoplasma pneumoniae* и индикация ДНК *M.pneumoniae* в мокроте методом ПЦР.

Имунофенотипирование лимфоцитов выполняли с помощью моноклональных антител производства ООО Сорбент (Москва). Субпопуляционный состав лимфоцитов оценивали по экспрессии антигенов CD – дифференцировочных и активационных. Определены следующие маркеры им-

мунокомпетентных клеток: CD3+ - Т-лимфоциты, CD4+ - Т-хелперы индукторы, CD8+ - Т-супрессоры цитотоксические лимфоциты, CD19+ - В-лимфоциты, CD16+ - естественные киллеры, а также CD25+ - лимфоциты, несущие рецепторы к ИЛ-2, CD95+ - лимфоциты, ответственные за апоптоз. Кроме того, определяли фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) с помощью частичек латекса (СМЛ ПК)

Концентрацию иммуноглобулинов определяли стандартным методом радиальной иммунодиффузии по Mancini (1969) с применением моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов А, М и G производства Московского института микробиологии и эпидемиологии им.Гамалеи.

Цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4) определяли в тест-системе, разработанной ГосНИИ ОЧБ С.-Петербурга и основанной на «сэндвич» - методе трехфазного иммуноферментного анализа.

С целью изучения эффективности терапии больные были разделены на 2 группы: 1-я группа – 20 детей, получавших базисную терапию, 2-я группа – 21 ребенок, получавший только ровамицин и в качестве иммуномодулятора – циклоферон по схеме.

Длительность терапии составила: в 1-й группе 8,1±0,6 дня, во 2-й - 6,9±0,3 дня.

Результаты и обсуждение

Микоплазменные пневмонии у детей раннего возраста сопровождались более выраженными симптомами интоксикации и гипертермией (в течение 5-6 дней). У 7,8 % больных отмечались сухость слизистых оболочек верхних дыхательных путей, сухой мучительный кашель и явления конъюнктивита. В 56% случаев был более выражен бронхообструктивный синдром. Клинически пневмонии этой группы отличались яркой выраженностью симптомов и резкостью локального очага поражения. Воспалительный процесс имел правостороннюю локализацию у 50%, двустороннюю - у 41%, левостороннюю – у 9% пациентов. У всех детей в периферической крови отмечался лейкоцитоз и ускорение СОЭ. Рентгенологически у 56% больных имела место инфильтрация легочной ткани, у 44% определялась деформация и нечеткость легочного рисунка, усиление сосудистого компонента и интерстициальные изменения.

В гемограмме у больных обеих групп изменения периферического звена эритронов не выявлены, отмечался умеренный лейкоцитоз, но при этом имелись признаки эозинофилии (9,0±3,2%), моноцитоза (от 6 до 15%), достоверное повышение СОЭ (22,6±11,4 мм/ч).

При исследовании иммунного звена у детей с внебольничной пневмонией на фоне микоплазменной инфекции выявлена сохранность функции гуморального иммунитета. При этом уровень сывороточных иммуноглобулинов всех

классов был повышен.

При исследовании количественных показателей иммунного статуса у пациентов обеих групп обнаружено более выраженное повышение количества лейкоцитов (на 61%), снижение относительного и абсолютного числа обших и Т-лимфоцитов (соответственно на 31 и 49%). Содержание иммунорегуляторных субпопуляций CD4+ и CD8+ клеток составило 76 и 74,5% соответственно. При этом отмечалось повышение относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов (CD20+клеток) соответственно 76 и 22%. Фагоцитарная активность нейтрофилов, как показатель естественных факторов защиты, была снижена в два раза. Наблюдалось значительное возрастание миграционной активности лейкоцитов (34,6%). Итак, при низкой функциональной активности нейтрофилов в острой фазе воспаления возрастала их миграционная активность.

В сыворотке крови в 1-е сутки при поступлении в стационар имело место резко выраженное повышение уровня провоспалительных цитокинов TNFα и IL-1β и снижение противовоспалительного IL-4.

Таким образом, при внебольничной микоплазменной пневмонии у детей раннего возраста в результате появления в сосудистом русле антигенов, вызывающих активацию составляющих иммунитет макрофагов, моноцитов, воспалительная реакция характеризуется выделением большого количества провоспалительных и подавлением противовоспалительных цитокинов.

Больные 1-й группы получали традиционное лечение, через день после определения в крови антитела к *Mycoplasma pneumoniae* к лечению добавляли ровамицин. На фоне проводимой терапии у них наблюдалось постепенное улучшение состояния: исчезали явления интоксикации, уменьшался кашель.

Дети 2-й группы получали ровамицин (препарат выпускается в виде таблеток и во флаконах для инъекций по 1,5 млн МЕ и 3 млн МЕ. Ровамицин назначают из расчета 1, 5 млн МЕ на 10 кг массы в день в 2-3 приема) и иммуномодулятор циклоферон. В отличие от 1-й группы, у этих больных в более короткие сроки удалось добиться улучшения общего состояния, уменьшения кашля, купирования физикальных изменений и нормализации рентгенологических показателей. Кроме того, у них в более короткие сроки стабилизировались показатели периферической крови, количество лейкоцитов, уровень гемоглобина, СОЭ. Кроме того, сократилось среднее время пребывания больных в стационаре.

У всех детей 2-й группы, получавших ровамицин и циклоферон, содержание СДЗ, СД4, ФАН, IgA, IgM, IgG в сыворотке крови достоверно увеличилось, а средняя концентрация IgM в крови уменьшилась до нормального уровня (P<0,05). У детей 1-й группы показатели СДЗ, СД4, ИРИ, СД16, концент-

Таблица 1. Иммунологические показатели крови у детей

Иммунологический показатель	До лечения	После лечения на 5-й день		P
		1-я группа	2-я группа	
Лейкоциты	11,4±0,4	8,4±0,2	6,1±0,7	<0,001
Лимфоциты	52,5±1,0	37±0,61	32,5±0,5	<0,001
Т-лимфоциты, в %	46,8±0,8	54,2±0,4	61,2±0,5	<0,001
Т-хелперы (СД4)	27,9±0,9	36,2±0,5	38,4±0,6	<0,001
Т-цитотоксические лимфоциты (СД8)	18,5±0,8	19,9±0,8	21,5±0,4	<0,01
ИРИ (СД4/СД8)	1,50±0,3	1,81±0,1	1,78±0,5	<0,001
Естественные киллеры СД16	9±0,87	17±0,61	19±0,7	<0,001
В-лимфоциты, в %	21±1,8	28±1,9	33±1,5	<0,001
IgA, мг%	122±21,6	107±24,1	119±29,0	1,61
IgM, мг%	241±5,6	161±4,1	147±6,1	<0,001
IgG, мг%	960±21,4	1353±21,7	1393±23,1	<0,001

рад IgG повышались, уровень CD8 повысился незначительно ($P>0,05$), а уровень IgA и IgM снизился по сравнению с исходными данными. Анализ цитокинов показал, что у детей 1-й группы концентрация IL-4 была повышена с одновременным снижением IL-1b (табл. 1,2).

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности циклоферона в лечении детей с микоплазменными пневмониями со сниженной иммунологической реактивностью. Препарат способствует более быстрому восстановлению субпопуляций Т-клеточного и гуморального иммунитета, ФАН, уменьшению активности НК, повышает эффективность антибактериальной терапии, сокращает число койко-дней, уменьшает риск перехода в затяжные и рецидивирующие формы пневмонии.

Корреляционный анализ выявил наличие тесных сильных и средних взаимосвязей между изученными показателями у больных 1-й и 2-й группы. Эти данные согласуются с результатами, полученными при клиническом, рентгенологическом и лабораторно-иммунологическом исследованиях.

Выводы:

1. Микоплазменная инфекция обнаружена у 49% больных детей с внебольничными пневмониями, обследованных на наличие *Mycoplasma pneumoniae*.

2. Микоплазменная пневмония у детей раннего возраста характеризовалась постепенным началом заболевания (68%), выраженной интоксикацией, длительным сухим кашлем, скудными физикальными проявлениями (42-79%), внегочными симптомами (1/3 пациентов). На рентгенограмме у 65% больных отмечались инфильтрация легочной ткани, диффузные изменения и усиление сосудистого компонента.

3. У детей с микоплазменной пневмонией имело место более выраженное повышение количества лейкоцитов, снижение относительного и абсолютного количества обших и Т-лимфоцитов, содержание иммунорегуляторных субпопуляций CD4+ и CD8+ клеток составило 76 и 74,5%. При этом повышалось относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов (CD20+клеток). Фагоцитарная активность нейтрофилов, показателя естественных факторов защиты, была снижена в 2 раза.

4. У детей с микоплазменной пневмонией уровень спонтанных цитокинов TNF α , IL-1b и IL-4 и их соотношений IL-1b/IL-4 и TNF α /IL-4 являются информативными показателями при выборе дальнейшей тактики лечения.

5. Включение ровамицина в терапию микоплазменной пневмонии у детей раннего возраста способствует более быстрому улучшению состояния, купированию клинических признаков заболевания, сокращению сроков госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астанова А.А., Меньшова З.А., Збарская А.Л. Микоплазменные инфекции. Мед новости 2000; 7: 26-38.
2. Левачева О.В., Шумская И.Ю. Значение микоплазменной инфекции и патологии дыхательных путей (обзор) Пробл туб 2001; 3: 65-67.
3. Новиков Ю.К. Атипичные пневмонии. Рус мед журн 2002; 10(20): 915-918.
4. Синопальников А.И. Атипичная пневмония. Рус мед журн 2002; 10(23): 1080-1085.
5. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление 2002; 1(1): 9-16.
6. Шарапова М.Х. Особенности течения, лечения и профилактики пневмоний у детей, обусловленных внутри- и внебольничной инфекцией. Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Ташкент 2006.
7. Шарапова М.Х. Эффективность Рокситромицина при лечении внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* у детей. Проблемы охраны здоровья детей школьного возраста: Сб.науч.тр.Респ.науч.-практ.конф. Ташкент 2005; 110-113.
8. Kanda T., Akugawa M., Masuda H. Kansenshogaky-Zasshi 1994; 68(10): 1218-1222.
9. Jero J., Alakarppa H., Virolainen A. Pediat Infect Dis 1999; 18(10): 939-940.

Эрта ёшдаги болаларда микоплазмали зотилжамнинг клиник-иммунологик кечиши хусусиятлари

Х.Т.Мухамедова, М.Б.Алибекова, З.С.Камалов,
Ф.З.Мансурова, Г.Х.Исмагилова

Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази,
Тошкент врачлар малакасини ошириш институти,
Республика иммунология илмий маркази

Шифохонадан ташқари зотилжамми бўлган 83 гўдак бола текширилган. Иммунофермент усулида *Mycoplasma pneumoniae*га антижисмлар 41 гўдакда аниқланган. Шулардан 1-гурухни ташкил қилган 20 бола асосий давони, 2-гурухдаги 21 гўдак эса қўшимча равишда ровамицин ҳамда иммуномодулятор сифатида циклоферонни схема бўйича қабул қилган. 2-гурух беморларида умумий аҳволнинг яхшиланишига, йўталнинг камайишига, физикал ҳамда рентгенологик ўзгаришларнинг йўқолишига эртароқ эришилди. Периферик қон кўрсаткичлари, лейкоцитлар сони, гемоглобин даражаси, эритроцитлар чўкиш вақти барвақтроқ стабиллашди. Шунингдек беморларнинг стационарда даволаниш даври ҳам сезиларли қисқарди.