



Д. Р. Атаходжаева

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО БРУЦЕЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан

Ключевые слова: бруцеллез, клиника, иммунология, цитокиновый статус, дети.

Приведены результаты обследования 23 детей в возрасте до 14 лет, больных острым бруцеллезом и проживающих в эндемичном регионе Республики Узбекистан. Клиническая картина острого бруцеллеза: сегодня заболевание сохраняет характерный симптомокомплекс, позволяющий диагностировать бруцеллезную инфекцию и проводить дифференциальный диагноз. Иммунологический статус детей с острым бруцеллезом характеризуется дисбалансом клеточного и гуморального иммунитета: происходит снижение показателей Т- и В-клеточного звена иммунитета, сопровождающееся активацией иммуноглобулинов (А, М, G), существенными нарушениями цитокиновой регуляции в виде статистически значимого повышения про- (IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), а также достоверное снижение γ -интерферонов, что свидетельствует о развитии воспалительного процесса.

Клініко-імунологічна характеристика гострого бруцельозу у дітей

Д. Р. Атаходжаева

Наведено результати обстеження 23 дітей віком до 14 років, які хворі на гострий бруцельоз і мешкають в ендемічному регіоні Республіки Узбекистан. Клінічна картина гострого бруцельозу нині зберігає характерний симптомокомплекс, що дозволяє діагностувати бруцельозну інфекцію і виконувати диференційний діагноз. Імунологічний статус дітей, які хворі на гострий бруцельоз, характеризується дисбалансом клітинного та гуморального імунітету: відбувається зниження показників Т- і В-клітинної ланки імунітету, що супроводжується активацією імуноглобулінів (А, М, G) й істотними порушеннями цитокинової регуляції у вигляді статистично значущого підвищення про- (IL-1 β , IL-6) і протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10), а також достовірне зниження γ -інтерферонів, що свідчить про розвиток запального процесу.

Ключові слова: бруцельоз, клініка, імунологія, цитокиновий статус, діти.

Clinical-immunologic characteristics of acute brucellosis in children

D. R. Atakhodjayeva

This article presents the survey data of 23 children with acute brucellosis under age of 14 years, who live in the endemic region of the Republic of Uzbekistan. The clinical picture of acute brucellosis at the present stage of development of the disease is characterised by specific symptoms, that are used in brucellosis infection diagnosing and differential diagnosis. Immunological status of children with acute brucellosis is characterized by imbalance of cellular and humoral immunity, such as the decline in T-cell and B-cell chains which is accompanied by activation of immunoglobulins (A, M, G) and substantial violations of cytokine regulation in the form of a statistically significant increase in pro-(IL-1 β , IL-6) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10), as well as significant reduction in γ -interferons, which indicates the development of the inflammatory process.

Key words: Brucellosis, clinical immunology, cytokine status, children.

Бруцеллез – острая, зоонозная, мультисистемная инфекция, вызванная бактериями рода *Brucella*. Главный источник инфекции – животные, включая мелкий и крупный рогатый скот. В большинстве случаев люди заражаются от домашних больных животных при употреблении мясомолочных продуктов или при контакте с ними (уход, кормление, убой и др.). Это обуславливает распространенность бруцеллеза во всем мире, и особенно в странах, где развито животноводство [2–4,7,17].

В настоящее время, несмотря на значительные успехи, достигнутые в борьбе с бруцеллезом, его считают социальной проблемой [1,6,9].

Заражение бруцеллезом может произойти в любом возрасте, включая детский [5,10–12]. Опубликованы сообщения зарубежных авторов о регистрации бруцеллеза с выраженной клиникой у детей в возрасте до 14 лет, включая самых младших (до 1 года) [12,14–16].

В Республиках Средней Азии и Казахстане, в том числе и в Узбекистане, где развито животноводство, ежегодно регистрируют случаи впервые диагностированного бруцеллеза как среди взрослых, так и среди детей. При этом процент

заболеваемости у детей намного ниже, чем у взрослых [3–5].

Анализируя данные специализированной литературы, следует отметить, что бруцеллез в различные возрастные периоды имеет особые клинические проявления. Большое значение в клинике имеют вопросы, связанные с изучением патогенеза бруцеллезной инфекции, в частности иммуногенеза, которые определяют течение и исход заболевания [8,11].

Клиника бруцеллеза у детей приближается к клинике этого заболевания у взрослых, но, в то же время, имеет некоторые отличительные особенности. Основные из них в том, что у детей значительно чаще в патологический процесс вовлекается лимфатическая система, изменения со стороны опорно-двигательного аппарата не столь обширны и глубоки, сравнительно редко отмечают поражения периферической нервной (в виде люмбаго, радикулитов, ишиалгий) и мочеполовой системы. По сравнению со взрослыми у детей реже диагностируют хронические формы бруцеллеза [12,13,16].

Практически отсутствуют работы по взаимосвязи клинических проявлений и течения острого бруцеллеза у детей и иммунологического статуса.



Таким образом, бруцеллез остается актуальной проблемой в здравоохранении всех государств мира, в том числе и Республики Узбекистан. Это обуславливает актуальность основательного изучения бруцеллеза с учетом современных особенностей диагностики, лечения и профилактики, и особенно среди детского контингента.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности течения острого бруцеллеза среди детского контингента с учетом клинико-иммунологических показателей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе исследования – данные обследования 23 детей в возрасте от 3 до 14 лет, больных бруцеллезом. Пациенты в основном проживали в эндемичных очагах Республики Узбекистан.

Диагноз установили на основании эпидемиологического анамнеза, клиники и лабораторных данных.

У всех обследованных выполнили анализ развернутой иммунограммы крови. В качестве контроля – показатели 20 практически здоровых детей.

Количество лейкоцитов и лимфоцитов определяли с помощью краски С.И. Задорожного и И.Д. Дозморова. Исходя из числа лейкоцитов и процента лимфоцитов, определяли абсолютное число субпопуляций в 1 мкл.

Также определяли субпопуляции лимфоцитов по методу А. Воут в градиенте плотности фиколл-вергграфина ($\rho=1,077$ г/л). Подсчет проводили по количеству лимфоцитов и выражали в процентах (относительное значение).

Концентрацию иммуноглобулинов класса G, A, M в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии с применением моноспецифических сывороток производства Московского института микробиологии и эпидемиологии им. Н.Ф. Гамалеи.

Определение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также интерферонов проводили методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск. Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете Excel, с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P).

Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установили, что более чем в половине случаев (52,2%) бруцеллезом болеют дети в возрасте 7–14 лет, 34,8% пациентов – в 4–6 лет, 13% – в 1–3 года. При изучении распределения обследованных с бруцеллезом в зависимости от пола установили преобладание мальчиков (69,6%) над

девочками (30,4%) в 2,3 раза. Полученные данные согласуются с данными других исследователей [1,5]

Анализ эпидемиологического анамнеза показал, что 78,3% из обследованных больных бруцеллезом – жители сельской местности, которые в хозяйстве содержали мелкий и крупный рогатый скот. У 73,9% больных источниками инфекции был мелкий, у 8,7% – крупный рогатый скот, а в 17,4% отмечен смешанный тип источника заражения.

У 47,8% больных установлен контактный путь передачи инфекции, у 39,1% – алиментарный при употреблении мясомолочных продуктов, а у 13,1% – смешанный (контактно-алиментарный) путь передачи инфекции. Заражение бруцеллезом в большинстве случаев происходило в весенне-летний период.

Со слов заболевших и их родителей, у большинства больных инкубационный период длился от 15 до 30 дней. 78% больных поступили в клинику в продормальном периоде с жалобами на недомогание, общую слабость, подавленность настроения, легкую головную боль, утомляемость, снижение аппетита. Такие явления продолжались не более 3–5 дней, после этого отмечали признаки интоксикации организма, по мере нарастания которых наступал разгар заболевания с преобладанием кардинальных симптомов: лихорадка с ознобом (100%), артралгия (69%), слабая потливость (70%), гепато-лиенальный синдром (68%); со стороны сердечно-сосудистой системы тахикардия установлена у 32,9% больных.

При объективном осмотре наблюдали увеличение лимфатических узлов (подчелюстных, паховых и подмышечных) у 73,8% детей с бруцеллезом: паховые лимфатические узлы увеличены у 26% больных, подмышечные – у 30,4%, подчелюстные – у 17,4%. У детей лимфатические узлы были средней консистенции, безболезненные, размером от горошины до фасоли.

У 79,1% больных диагностирована гипохромная анемия легкой степени. У 65% обнаружено увеличение скорости оседания эритроцитов различной степени; из них у 49,3% – умеренно повышена (15–30 мм/час), у 15,7% – резко повышена (31–50 мм/час). У 43,5% больных наблюдали выраженную, а у 21,7% – умеренную лейкопению, у 30,5% количество лейкоцитов было в норме. Лейкоцитоз диагностировали у 4,3% детей с острым бруцеллезом.

При серологическом исследовании сыворотки крови реакция Хедельсона была резко положительной в 60,9% случаях, у 17,4% больных – положительной, а у 21,7% – слабоположительной. Реакция агглютинации Райта у 13,1% больных была положительной в титре 1:400, у 40,4% – 1:200, у 24,8% – 1:100, у 21,7% – отрицательной. Наиболее чувствительным методом при диагностике острого бруцеллеза оказалось проведение реакции пассивной гемагглютинации (РПГА): у 21,7% отмечены титры 1:400, у 52,2% – 1:200, у 26,1% – 1:100, что соответствует данным других авторов [10,12].

Полученные клинико-лабораторные данные у всех больных подтверждают диагноз бруцеллез. У всех больных (100%) отмечено острое начало болезни с характерными симптомами общей интоксикации. Ведущим клиническим симптомом острого бруцеллеза была температурная ре-



акция (100%). У 73,8% больных обнаружено увеличение лимфатических узлов, у 68% – печени, в 29,7% – селезенки.

Клиническая картина у детей с острым бруцеллезом: сегодня заболевание сохраняет характерный симптомокомплекс, позволяющий диагностировать хроническую бруцеллезную инфекцию и проводить дифференциальный диагноз, что подтверждают и другие авторы [13,16,17]

Наряду с общепринятыми лабораторными методами, подтверждающими диагноз бруцеллеза, всем больным проводили исследования иммунной системы организма. По их результатам, у детей с острым бруцеллезом отмечены выраженные и множественные изменения показателей как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. Аналогичные данные получили другие авторы, которые также занимались вопросами диагностики острого бруцеллеза [8,13]

Отмечено достоверное снижение содержания CD3+ и CD4+ клеток, соотношения CD4+/CD8+, CD25+ на фоне статистически значимого повышения CD20+ и CD95+, в отличие от показателей практически здоровых детей (рис. 1).



Рис. 1. Относительные показатели клеточного иммунитета у детей с острой формой бруцеллеза.

Примечания: * – достоверность данных по сравнению с контрольной группой (* – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001).

В гуморальном звене иммунитета также обнаружена достоверная разница между показателями детей основной и контрольной групп. В частности, отмечено достоверное повышение содержания иммуноглобулинов (А, М, G) у детей с острым бруцеллезом (рис. 2).

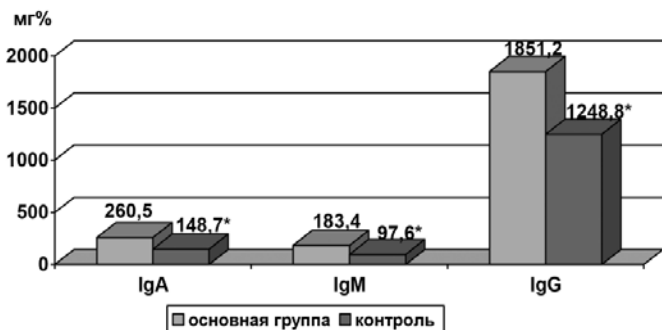


Рис. 2. Показатели гуморального иммунитета у детей с острой формой бруцеллеза.

Примечания: * – достоверность данных по сравнению с контрольной группой (* – P<0,05).

Изучение цитокинового звена иммунитета у детей с острым бруцеллезом позволяет оценить неспецифическую антибактериальную и противовирусную защиту организма.

Анализ полученных данных о содержании цитокинов у детей с острым бруцеллезом показал достоверное повышение концентрации IL-1β, IL-4, IL-6 и IL-10 на фоне снижения IFN-γ (рис. 3).

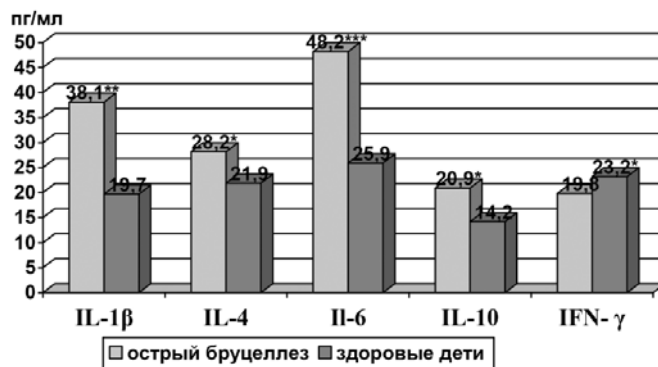


Рис. 3. Показатели цитокинового звена иммунитета у детей с острым бруцеллезом.

Примечания: * – достоверность данных по сравнению с контрольной группой (* – P<0,05).

Обнаруженные изменения в содержании субпопуляций лимфоцитов периферической крови у больных в период антителиогенеза и нарастания специфической сенсибилизации связаны с перераспределением этих клеток из периферической крови в ткани и их участием в процессе санации, а также в развитии очаговых воспалений. Т-киллеры (цитотоксические Т-лимфоциты) и Т-хелперы мигрируют в очаги, где Т-киллеры уничтожают клетки, содержащие возбудитель. В результате исследования М.Д. Ахмедовой (2007), которая занималась изучением иммунной системы у больных бруцеллезом, были получены идентичные выводы относительно показателей клеточного звена иммунитета.

Значительное повышение CD20+ клеток (В-лимфоцитов) отмечено у всех обследованных, что является закономерной реакцией организма на острую инфекцию и предшествует антителиогенезу [8]. Полученные данные свидетельствуют о выраженном воспалительном очаговом процессе.

Интерфероны имеют большое значение в дифференцировке и активации эффекторных клеток иммунной системы. Согласно полученным данным, статистически значимое снижение IFN-γ играет патогенетическую роль в развитии затяжных форм бруцеллеза, что доказали и другие авторы [5,8,17].

ВЫВОДЫ

Особенности клинической картины у детей с острым бруцеллезом: заболевание сохраняет характерный симптомокомплекс, в частности, ведущими клиническими симптомами были температурная реакция (100%), увеличение лимфатических узлов (73,8%) и наличие гепатоспленомегалии (68%).

При диагностике иммунопатологии у больных острым бруцеллезом отмечен дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета, характеризующийся снижением показателей



T- и B-клеточного звена иммунитета и сопровождающийся активацией иммуноглобулинов (А, М, G).

При остром бруцеллезе у детей на фоне комбинированного иммунодефицита отмечены существенные нарушения цитокиновой регуляции в виде статистически значимого повышения про- (IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), а также достоверного снижения γ -интерферонов, что свидетельствует о развитии воспалительного процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аманфу В. Наблюдения за бруцеллезом и борьба с ним: роль ФАО / В. Аманфу, Ахмед Эль-Идриси // Семинар по проблемам бруцеллеза людей и животных Казахстана, Узбекистана и Грузии (19–22 июня 2004 г.). – Алма-Ата, 2004.
2. Аманфуз В. Обзор эпидемиологии бруцеллеза в отдельных странах / В. Аманфуз, Д. Уорд, Л. Пите // Семинар по проблемам бруцеллеза людей и животных Казахстана, Узбекистана и Грузии (19–22 июня 2004 г.). – Алма-Ата, 2004.
3. Амиеев С.А. Применение социально-экологической концепции эпидемиологического процесса в изучении и борьбе с бруцеллезом / С.А. Амиеев, Т.А. Грушина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – М., 2008. – № 1. – С. 35–38.
4. Ахмадбекова С.Ш. Ситуация по бруцеллезу в Таджикистане остаётся тревожной / С.Ш. Ахмадбекова, Х.Х. Махмадуллаев // Материалы международного рабочего совещания «Бруцеллез – пограничная инфекция животных и человека, требующая общих усилий разных стран» (2–3 июня 2008 г.). – Серпухов, 2008. – С. 5.
5. Ахмедова М.Д. Иммунная система у больных бруцеллезом / М.Д. Ахмедова. – Махачкала, 2007. – 169 с.
6. Григорян С.Л. Распространенность бруцеллеза в Республике Армения / С.Л. Григорян, А.Р. Мкртчян // Материалы международного рабочего совещания «Бруцеллез – пограничная инфекция животных и человека, требующая общих усилий разных стран» (2–3 июня 2008 г.). – Серпухов, 2008. – С. 45.
7. Желудков М.М. Эпидемиология бруцеллеза в России / М.М. Желудков, Л.Е. Цирельсон, Ю.К. Кулаков // Сборник материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы зоонозных инфекций». – Уланбатор, 2008. – С. 53–60.
8. Кулжанова Ш.А. Содержание интерферонов у больных бруцеллезом / Ш.А. Кулжанова, Л.А. Муковозова, Е.М. Смаилов // Наука и здравоохранение. – 2008. – С. 73–74
9. Покровский В.И. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке: рук. для врачей / В.И. Покровский, Г.Г. Онищенко, Б.Л. Черкасский. – М., 2003. – 664 с.
10. Behrman R.E. Nelson textbook of pediatrics / R.E. Behrman – 17-th ed. – WB, Saunders, 2004.
11. Giannakopoulos I. Presentation of childhood brucellosis in western Greece / I. Giannakopoulos, N.M. Nikolakopoulou et al. // Jpn J Infect Dis. – 2006. – Vol. 59 (3). – P. 160–163.
12. Mantur B.G. Childhood brucellosis a microbiological, epidemiological and clinical study / B.G. Mantur, A.S. Akki et al. // J. Trop Pediatr. – 2004. – Vol. 50 (3). – P. 153–157.
13. Pappas G. Brucellosis / G. Pappas, N. Akritidis, M. Bosilkovski, E. Tsianos // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352 (22). – P. 2325–2336.
14. Rauchan M.R. Childhood brucellosis in Babol, Iran / M.R. Rauchan, S.A. Ahmadi et al. // Trop doct. – 2005. – Vol. 35 (4). – P. 229–231.
15. Salari M.H. Selected epidemiological features of human brucellosis in Yazd, Islamic Republic of Iran: 1993–1998 / M.H. Salari, M.B. Khalili, G.R. Hassanpour // East Mediterr Health J. – 2003. – Vol. 9(5–6). – P. 1054–1060.
16. Shaalan M.A. Brucellosis in children: clinical observations in 115 cases / M.A. Shaalan, Z.A. Memish, S.A. Mahmoud et al. // Int J Infect Dis. – 2002. – Vol. 6 (3). – P. 182–186.
17. Troy S.B. Brucellosis in San Diego: epidemiology and species-related differences in acute clinical presentations / S.B. Troy, L.S. Rickman, C.T. Davis // Medicine. – Baltimore, 2005. – Vol. 84 (3). – P. 174–187.

Сведения об авторе:

Атаходжаева Д.Р., научный сотрудник, исследователь каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ТПМИ.

Поступила в редакцию 18.09.2013 г.