

## СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ: ОДИНАКОВ ЛИ ОН?

*Д.О. Иванов*

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Россия*

*Иванов Дмитрий Олегович — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии.*

**Контактная информация:** ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д.2А, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: doivanov@yandex.ru (Иванов Дмитрий Олегович)

### Резюме

Проведено обследование 94 новорожденных детей первой недели жизни. Группу «А» составили новорожденные, которые имели гипоэргический вариант сепсиса (17 недоношенных новорожденных со сроком гестации > 32 недель и 11 доношенных новорожденных). Группу «Б» составили новорожденные с гиперэргическим вариантом сепсиса (16 недоношенных новорожденных со сроком гестации > 32 недель и 27 доношенных новорожденных). 23 новорожденных ребенка с пневмонией явились группой сравнения.

Проведены следующие лабораторные исследования: определение уровня 12 острофазовых белков; уровней IgG, IgM, IgA; уровней СТГ, ТТГ, Т3; анализ лейкоцитарной формулы, 4-х лейкоцитарных индексов реактивности.

На основании полученных результатов сформулированы паттерны двух вариантов SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Паттерн SIRS при гипоэргическом варианте сепсиса — дефицитное состояние с преобладанием протеаз в спектре медиаторов на фоне гипотиреоза септического генеза. Паттерн SIRS при гиперэргическом варианте сепсиса — «цитокиновый шторм» при сохранении гормонального обеспечения белково-синтетических процессов и иммунитета.

**Ключевые слова:** SIRS (systemic inflammatory response syndrome), неонатальный сепсис, гипоэргический вариант сепсиса, гиперэргический вариант сепсиса.

## SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN NEONATAL SEPSIS: THE SAME WHETHER IT?

*D.O. Ivanov*

*Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia*

**Corresponding author:** Federal Almazov Medical Research Centre, 2 A Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: doivanov@yandex.ru (Dmitry O. Ivanov — PhD., head of the perinatology Institute).

### Abstract

The lab-clinical survey of 94 newborns infants of their first week of life was made. The «A» group was of newborns had hypoergic variant of sepsis (17 preterm with the gestation > 32 weeks and 11 term newborns). The «B» group was of newborns had hyperergic sepsis (16 preterm with the gestation > 32 weeks and 27 term newborns). 23 newborns with acute pneumonia comprised the group a comparison. Following lab-tests were made: definement of the level of 12 acute-phasic proteins, circulating immune complexes, IgG, IgM, IgA; STG, TTG, T3, the analyses of leukocytic formulas, four leukocytic indexes of reactivity.

On the bases of the obtained results patterns of 2 lab-clinical variants of the SIRS have been suggested. Pattern SIRS in hypoergic variant of sepsis — deficient condition with prevalence of proteases in the spectrum of mediators against the background of hypothyrosis of septic genesis. Pattern SIRS in hyperergic variant of sepsis — «cytokine storm» with preserved hormonal provision of protein-synthetic processes and immunity.

**Key words:** SIRS (systemic inflammatory response syndrome), «hypoergic», «hyperergic» variants neonatal sepsis.

*Статья поступила в редакцию 11.01.14, принята к печати 18.01.14.*

### Введение

Systemic inflammatory response syndrome- (SIRS) является патогенетической основой сепсиса [1]. Особенностью неонатального SIRS является то, что он развивается на фоне своеобразного иммунологического статуса новорожденных, родового стресса и чаще у недоношенных, то есть в исходно иммунодефицитном организме.

Многолетние исследования в области неонатального сепсиса привели нас к заключению о существовании, по крайней мере, 2-х его вариантов. Первоначально, благодаря комплексному обследованию детей по 27 параметрам гемостаза, мы впервые смогли выявить объективные критерии различий, а именно 2 паттерна ДВС-синдрома — «декомпенсированный» и «сверхкомпенсированный» при неонатальном сепсисе. Сопоставление этих данных со всем комплексом клинических и лабораторных данных, позволило сформулировать концепцию о 2-х клинико-лабораторных вариантах неонатального сепсиса: «гипоэргическом» и «гиперэргическом» [2-5].

Целью данной работы было формирование паттернов 2-х клинико-лабораторных вариантов системного воспалительного ответа при неонатальном сепсисе на основании особенностей спектра белков острой фазы, иммунологических параметров, гормонального профиля, комбинации индексов клеточной реактивности, что в сочетании с ранее сформулированным паттерном ДВС — синдрома, позволило бы создать соответствующие «паттерны крови».

### Методы

Обследовано в динамике патологического процесса (от 2 до 14 раз): 71 ребенок с сепсисом, развившимся на первой неделе жизни. Из них с гипозэргическим вариантом «А» — 28 детей (из них 17 недоношенных со сроком гестации > 32-х недель), с гиперэргическим вариантом «Б» — 43 (из них 16 недоношенных со сроком гестации > 32-х недель). Летальность при варианте «А» составила 63,1 %, а при варианте «Б» — 13,7 %. Для сопоставления обследована также группа детей с неонатальной пневмонией — 23 ребенка. Нормативные данные по

всем гемостазиологическим параметрам получены нами ранее и опубликованы [7].

**Методы исследования тромбоцитарного гемостаза** включали определение количества тромбоцитов и оценку их функциональной активности, изучавшуюся двумя методами: микроскопическим и с помощью агрегометра. Микроскопическое определение агрегации проводили по методу O'Brein J.R. (1963) в модификации Чумаковой Г.Н. и соавт. (1987). В качестве агрегантов использовали АДФ (Calbiochem Behring Corp.), адреналин (Calbiochem Behring Corp.), ампулированный препарат ристоцетина. Для оценки динамических свойств тромбоцитов также использовался агрегометр марки «THROMLITE 1006». Количество тромбоцитов определяли двумя методами: фазово-контрастной микроскопией, а у части детей — с помощью автоматического счетчика.

Все параметры коагуляционного гемостаза определяли с помощью реагентов фирмы Behring (Германия). Общекоагуляционные тесты: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ), батроксобиное время (БТ) определяли энзиматическим методом. Содержание фибриногена (ФГ), фибронектина (ФН), антитромбина III (АТ-III), С1-ингибитора (С1-ИГ),  $\alpha$ 1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-АТ),  $\alpha$ 2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ),  $\alpha$ -фетопротеина ( $\alpha$ -ФП), плазминогена (ПГ) исследовали методом прямой радиальной иммунодиффузии. Уровень фактора Виллебранда (ФВ) определяли методом агглютинации лиофилизированных стандартных тромбоцитов. Концентрации ФГ, II, Y, YII, YIII, IX, X, XI, XII факторов коагуляции, а также протеина С (Prot. C) и высокомолекулярного кининогена (ВМК) определяли энзиматическим методом. Определение XIII фактора оценивали по устойчивости сгустка в монохлоруксусной кислоте. Содержание продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) исследовали полуколичественным методом агглютинации стафилококков.

Определение иммуноглобулинов в сыворотке крови проводили методом радиальной иммуно-

диффузии. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли двумя методами: осаждением в полиэтиленгликоле-6000 (ПЭГ), а у части детей с использованием 0,025 % уксусной кислоты.

Определение уровней гормонов (базальный гормон роста (соматотропный гормон, СТГ) тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин (Т<sub>3</sub>)) в плазме крови выполнены с помощью реактивов научно-производственной фирмы Хема (Москва), по технологии фирмы Fitzgerald International Industries, Inc. (США).

Определение объема циркулирующей крови (ОЦК) производили с помощью индикатора дефицита циркулирующей крови (ИДЦК) фирмы «РИК». Прибор основан на низкочастотной кондуктометрии, не требует введения веществ в организм ребенка, сокращает время исследования до 15 минут.

Измерение осмолярности проводили на осмометре ОМКА 1Ц-01, на измерении температуры замерзания исследуемой биожидкости.

Абсолютное и относительное содержание всех форм лейкоцитов оценивали стандартным методом. Рассчитывали лейкоцитарные индексы реактивности: индекс ядерного сдвига (ИЯС), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), лимфоцитарный индекс (ЛИ), а также, предложенный нами, индекс иммунореактивности (ИИР).

$$\text{ИЯС} = \frac{\text{миелоциты} + \text{метамиелоциты} + \text{палочкоядерные нейтрофилы}}{\text{сегментоядерные нейтрофилы}}$$

$$\text{ИИР} = \frac{\text{лимфоциты} + \text{эозинофилы}}{\text{Моноциты}} \quad \text{ЛИ} = \frac{\text{Лимфоциты}}{\text{Нейтрофилы}}$$

$$\text{ЛИИ} = \frac{[5 \text{ промиелоцит} + 4 \text{ миелоцит} + 3 \text{ метамиелоцит} + 2 \text{ палочкоядерные нейтрофилы} + \text{сегментоядерные}] + [\text{плазматическая клетка} + 1]}{[\text{лимфоциты} + \text{моноциты}] \times [\text{эозинофилы} + 1]}$$

ЛИИ, предложенный Я.Я. Кальф-Калифом еще в 1941 году [8], используют и в настоящее время для оценки степени токсикоза при пневмонии и инфекционных заболеваниях. Так как, он не был предназначен для анализа септического состояния и в его формуле отсутствовала клетка — промиелоцит, мы внесли модификацию в данную формулу, включив промиелоциты с коэффициентом 5.

Всего проведено:

- 3195 исследований функциональной активности тромбоцитов;
- 21340 определений параметров коагуляционного гемостаза и белков «острой фазы»;
- 2952 определения ЦИК и иммуноглобулинов трех классов и 539 функциональной активности макрофагов (НСТ-тест);
- 280 определений гормонов;
- 4725 определений ОЦК и осмолярности плазмы крови;

- рассчитано 17040 индексов клеточной реактивности;

Результаты всех перечисленных исследований сопоставлены со всем спектром клинических и «рутинных» лабораторных данных, включающих анамнез жизни и заболеваний родителей, течение беременности и родов, клиническую и лабораторную динамику настоящего заболевания.

### Результаты

При гипозэргическом варианте сепсиса (А) преобладала грамотрицательная флора: *Pseudomonas aeruginosa* — у 40 % , *K. pneumoniae* — у 33 % , *Acinetobacter* — у 34 % , *E. Coli* — у 20 %. Лишь у 6 % больных выделен *S. epidermidis*. У 73 % детей высеивали *Candida*. При варианте гиперэргическом («Б») наиболее часто высеивали *S. aureus* и *S. epidermidis* — 77 %, у 35,3 % — в сочетании с *E. Coli* и *Kliebsiella*. *Candida* обнаруживали в 3 раза реже, чем при варианте «А» (22 %). *Pseudomonas aeruginosa* — лишь у одного ребенка (3 % больных) с «Б» вариантом сепсиса.

Содержание 12-и белков острой фазы, в том числе участников каскада коагуляции и антикоагулянтов в периоде разгара представлено в таблице 1.

Различия в спектре исследованных белков выявились по концентрации: ФГ, ФН, ВМК, α<sub>2</sub>-МГ, АТ-III, ПГ, VIIIф. При этом, варианту «А» была свойственна гипокоагуляционная направленность со значительно более низкими уровнями выше указанных белков, тромбоцитопения с низкой агрегационной активностью. Варианту «Б», несмотря на активно текущий ДВС, были свойственны высокие уровни всех перечисленных белков, склонность к хотя и сниженному, но более высокому уровню тромбоцитов, чем при варианте «А».

Общим, независимо от варианта сепсиса является повышение у 100 % больных: α<sub>1</sub>-АТ, С<sub>1</sub>-ИН и фактора Виллебранда (ФВ). Однако, абсолютные величины уровней α<sub>1</sub>-АТ (2,9 г/л) и С<sub>1</sub>-ИН (0,62 г/л) при гипозэргическом варианте в сравнении с гиперэргическим вариантом (2,1 г/л и 0,3 г/л соответственно) были достоверно выше. Низкий уровень общего белка плазмы (M ± m = 29,2 ± 2,7 г/л), ее гиперосмолярность (при «А» варианте — 309–312 мосм/л, при «Б»-варианте — 298–303 мосм/л), дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК в группе «А» — 76,5–78,5 мл/кг, «Б» — 79,7–91,5 мл/кг) — также подтверждают высказанную точку зрения. Это коррелирует с более высокой и длительной (до 2-х недель) при варианте «А» гипотензией, требовавшей постоянной инотропной поддержки. Систолическое АД при варианте «А» составляло в среднем 35 ± 4 мм рт ст, а при варианте «Б» —

Таблица 1

**УРОВНИ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ И ИММУНОГЛОБУЛИНОВ  
В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ИНФЕКЦИОННО-СЕПТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ПЕРИОД РАЗГАРА (M ± m)**

Вариант	ФГ г/л	ФН г/л	АТ-III г/л	α1-АГ г/л	α2-МГ г/л	С1-ИН г/л	УИФ %	ПГ мкг/л	ФВ %	ОМ г/л	ВМК %	IgA г/л	I IgM г/л
Здоровые дети	2,0 ± 0,3	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,002	1,8 ± 0,02	2,4 ± 0,1	0,18 ± 0,01	81,0 ± 1,1	45,0 ± 3,0	121,8 ± 15,2	0,42 ± 0,01	100,8 ± 1,1	34 % имеют +	0,34 ± 0,03
Сепсис «А»	1,0* ± 0,2	0,12* ± 0,01	0,08* ± 0,02	2,94* ± ± 0,19	0,5* ± 0,17	0,62* ± 0,12	63,5* ± 5,4	32,0* ± 5,5	309,0 ± 27,5	1,31* ± 0,2	53,0* ± 4,0	0,46* ± 0,07	0,66* ± 0,05
Сепсис «Б»	3,0* ± 0,2	0,26* ± ± 0,02	0,24* ± 0,01	2,3* ± ± 0,26	2,32* ± 0,29	0,31* ± 0,09	137,1* ± 15,1	67,9* ± 4,8	336,1 ± 27,2	1,63* ± 0,05	65,1* ± 5,4	0,28* ± 0,1	1,34* ± 0,06
Пневмония N = 23	2,3 ± 0,8	0,23 ± 0,03	0,19 ± 0,01	2,1 ± 0,1	1,6 ± 0,2	0,24 ± 0,02	109,9 ± 10,2	78,0 ± 11,0	221,1 ± 30,5	0,7 ± 0,09	101, ± 12,2	0,17 ± 0,05	0,5 ± 0,17

**Примечание:** \* — P < 0,05 (различия между вариантами сепсиса).

50,0 ± 7,0, при этом, период гипотензии был коротким (2–3 дня).

Повышенное содержание С-реактивного белка (СРБ) и орозомукоида (ОМ) имело место в обеих группах, однако, не у всех больных (орозомукоид — у 91 % детей, а СРБ — у 66 % больных, независимо от варианта) (см. таблицу 1).

Результаты определения уровней IgM, IgA, представлены в табл. 1, а сравнительная характеристика уровней циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и НСТ-теста — на рис. 1.

При первом обследовании, проводимом на 1–3 сутки жизни, выявлены низкие уровни IgG (в группе «А» средний уровень = 3,7 г/л, а в группе «Б» средний уровень = 4,4 г/л), что свидетельствует о низком уровне пассивного иммунитета у всех детей с неонатальным сепсисом. Более низкие цифры в группе «А», возможно, связаны с большей долей среди них недоношенных детей (60,7 %).

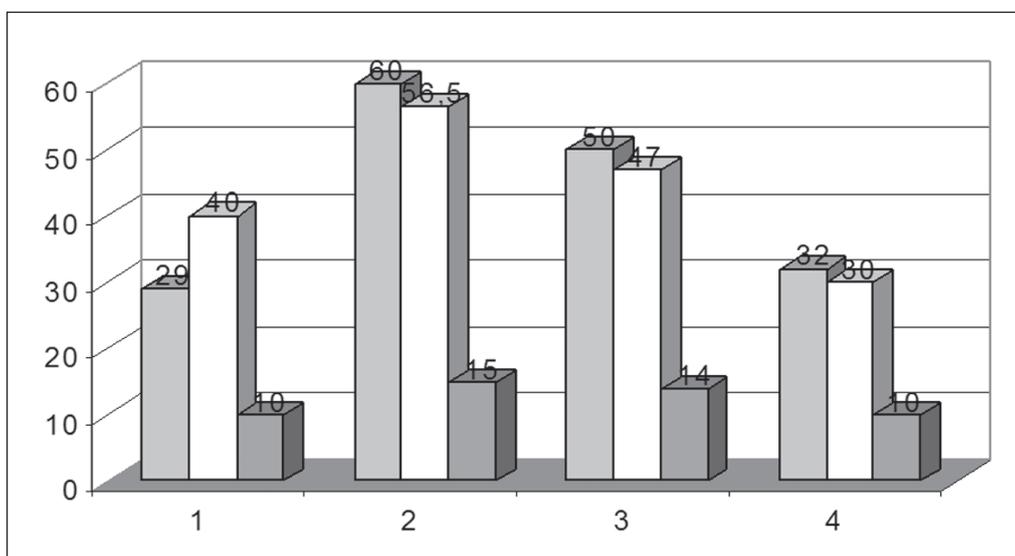
При варианте «А» (гипоэргическом) в стадии разгара процесса более низким было содержание IgM, ЦИК, а также показатели НСТ — теста, как стимулированной, так и уровня базальной продукции активных форм кислорода. Разность между стимулированной и базальной активностью характеризует низкий «резерв» функциональной активности. Это согласуется с имевшей место лимфопенией, длительно (до 1 мес), наблюдавшимся сдвигом лейкоцитарной формулы до промиелоцитарнов при одновременном отсутствии в ряду клеток метамиелоцитов и, нередко, миелоцитов, наличием токсической зернистости нейтрофилов на фоне отсутствия нейтрофилиза, часто полным отсутствием эозинофилов. В то же время уровень IgA был более высоким и коррелировал с концентрацией α1-АГ и ФВ.

При варианте гиперэргическом уровни ЦИК, IgM и функциональная активность фагоцитов (НСТ-тест) были исходно выше и возрастали в динамике в 3–3,5 раза, коррелируя с повышением уровней моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов, индексов ЛИ, ИИР.

У всех 100 % септических больных выявлена гормональная дисфункция (рисунок 2), однако характер ее был различен. Первое определение уровней гормонов (1–3 дни жизни) обнаружило в группе «А» у 97,2 % новорожденных низкие значения ТТГ или ТЗ. В группе «Б» такие дети составляли лишь 7,8 %

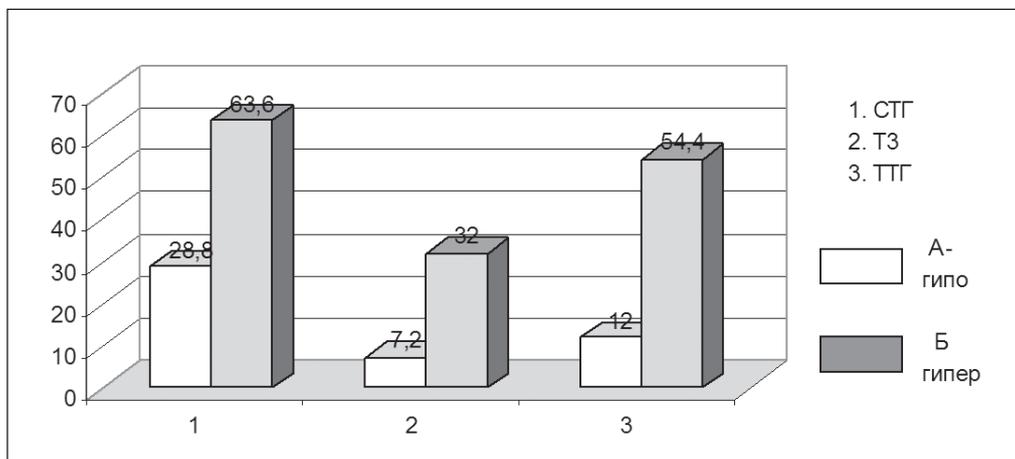
Гормональный профиль в разгар процесса при 2-х вариантах течения неонатального сепсиса: гипоэргического и гиперэргического существенно отличался. Ни у одного больного с гиперэргическим вариантом не было выявлено низкого содержания

**Рисунок 1.** Уровни в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК — левый столбик) и фагоцитарная активность лейкоцитов тесте с нитро-синим тетразолием (НСТ стимулированный и базальный — соответственно центральный и правый столбик) у здоровых новорожденных (1), у больных с неонатальной пневмонией (2), при гиперэргическом варианте — Б (3) и гипоэргическом варианте А (4) неонатального сепсиса. ЦИК и НСТ даны в условных единицах



**Примечание:** ЦИК и данные НСТ-теста даны — в условных единицах.

**Рисунок 2.** Уровни в крови гормонов: соматотропного (СТГ), тиреотропного (ТТГ) и трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) при 2-х вариантах неонатального сепсиса. Вариант «А» — гипоэргический и вариант «Б» — гиперэргический. ТТГ и Т<sub>3</sub> даны в сопоставимых единицах (мМЕ/л × 10 и нг/мл × 10)



Т<sub>3</sub>. В то время как при гипоэргическом варианте зарегистрированы:

- синдром « low Т<sub>3</sub>» (Т<sub>3</sub> < 1,0 нг/мл, диапазон 0,5–1,0; ТТГ не изменен) — у 31,3 % детей;
- центральная супрессия продукции ТТГ (ТТГ 0,06–0,47 мМЕ/л; Т<sub>3</sub> 0,58–0,81 нг/мл) имела место у 47,2 %;
- низкие уровни всех трех гормонов (СТГ, ТТГ, Т<sub>3</sub>) — у 18,7 % детей.

Таким образом, при гипоэргическом варианте сепсиса у подавляющего большинства детей имела место как дисфункция гипофизарно-тиреоидной системы уже к моменту рождения, так и гипоти-

реоидизм септического генеза в разгар SIRS. Сниженная секреция ТТГ может быть в определенной мере связана с эффектом допамина при длительной инотропной поддержке.

Дети с гиперэргическим вариантом SIRS характеризовались большей зрелостью оси: гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа. Эпизоды сниженного уровня ТТГ (< 1,7 мМЕ/л) без снижения Т<sub>3</sub> отмечены у 34,6 % детей данной группы. При гиперэргическом варианте 15,4 % детей имели даже повышенный уровень Т<sub>3</sub> (более 2,8 нг/мл). Особенностью данного варианта была высокая частота резистентности к гормону роста (СТГ > 50 нг/мл;

Таблица 2

**ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ РЕАКТИВНОСТИ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ИНФЕКЦИОННО-СЕПТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ПЕРИОД РАЗГАРА (M ± m)**

ИНДЕКСЫ		ЛИ М (диапазон)	ЛИИ М (диапазон)	ИЯС М (диапазон)	ИИР М (диапазон)
Вариант «А» N=28	Начало процесса	0,3** (0,1–0,7)	4,4** (0,3–10,0)	0,17 (0,02–0,4)	2,6 (1,1–4,1)
	разгар процесса	0,71** (0,02–2,3) *	8,8** (1,1–19,7) *	3,1 (0,4–3,8)	1,76 (0,5–3,5) *
Вариант «Б» N=43	Начало процесса	0,42** (0,1–1,0)	2,7** (0,1–7,8)	0,54 (0,01–4,3)	2,3** (1,0–4,2)
	разгар процесса	1,8** (0,6–4,2) *	4,2** (1,3–7,8) *	1,9 (0,3–11,2)	8,8** (3,5–19,0) *
Пневмония N=23	Начало процесса	0,3** (0,16–0,6)	1,6 (1,6–4,8)	0,53 (0,02–1,9)	2,65** (0,4–5,4)
	разгар процесса	0,9** (0,3–1,2)	1,3 (0,6–3,2)	0,18 (0,04–0,4)	3,8** (2,1–6,8)

**Примечание:** \* — P < 0,05 (различия между вариантами сепсиса); \*\* — P < 0,05 (различия между стадиями процесса).

Таблица 3

**НОРМАТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ РЕАКТИВНОСТИ**

возраст	ИЯС	ЛИИ	ИИР	ЛИ
1 сутки жизни	0,01–0,37	0,27–3,56	2,14–8,59	0,17–0,63
2 сутки жизни	0,02–0,40	0,17–2,85	2,20–8,47	0,21–0,73
3 сутки жизни	0,01–0,28	0,12–1,27	1,65–7,80	0,29–0,95
4 сутки жизни	0,02–0,25	0,09–1,02	1,85–9,52	0,38–1,27
5 сутки жизни	0,03–0,34	0,08–0,84	2,26–8,73	0,48–1,48
6 сутки жизни	0,03–0,23	0,09–0,89	2,32–8,82	0,50–1,29
7 сутки жизни	0,03–0,33	0,07–0,65	2,56–9,97	0,64–1,81
8 сутки жизни	0,03–0,33	0,07–0,71	2,71–10,18	0,64–1,80
9–15 сутки жизни	0,02–0,33	0,05–0,57	2,70–10,34	0,68–2,13
1 мес.	0,02–0,18	0,03–0,34	4,05–18,14	1,09–3,91

диапазон 51 — 135 нг/мл). Она отмечалась у 65,3 % детей при варианте «Б» и лишь у 25,5 % при варианте «А». По нашим данным, повышенное содержание СТГ в начальной стадии сепсиса и прогрессивное его снижение в динамике, а также возрастание уровня T<sub>3</sub> являются благоприятными признаками. Неблагоприятный исход коррелировал с низкими уровнями всех названных гормонов.

Анализ крови и лейкоцитарных индексов реактивности (таблицы 2 и 3).

Два варианта неонатального сепсиса существенно различались по количественному и качественному составу лейкоцитов крови и уже в начале процесса. Исходно при варианте «А» общее количество лейкоцитов составляло в среднем  $7,3 \times 10^9$ , ядерный сдвиг (повышенный ИЯС) отсутствовал у 70 % новорожденных, 91 % детей имели лимфопению

(среднее значение  $0,69 \times 10^9$ ). При варианте «Б» число лейкоцитов исходно составляло  $23,0 \times 10^9$ , 67 % детей имели повышенный ИЯС, носивший регенеративный характер.

Уже в начале процесса дети обеих групп характеризовались повышенным ЛИИ и низким ЛИ и ИИР, что отражало низкую иммунологическую реактивность, на фоне которой развился сепсис. При варианте «А» исходно высок ЛИИ у 75 % детей, ЛИ у 47 % детей ниже нормы, а ИИР — у 46 % ниже нормы.

В стадии разгара у 100 % детей группы «А» отмечена анэозинофилия (в виде эпизодов от 3-х до 11 раз, а у 21 % — на протяжении всего заболевания при летальном его исходе). Ядерный сдвиг до промиелоцитов выявлялся при варианте «А» у 81 % детей на фоне нормального или понижен-

ного содержания нейтрофилов. При этом в крови отсутствовали миелоциты и метамиелоциты (то есть имел место «провал», напоминавший острый миелолейкоз). Одновременно в нейтрофилах отмечалась токсическая зернистость. Такой характер ИЯС наблюдался длительно (до 38 суток или летального исхода). Мы расценили его как признак истощения резервов костномозгового пула нейтрофилов. Подобная картина сдвига отмечалась в виде единичного эпизода лишь у 12,3 % детей группы «Б». При гипоэргическом варианте ИЯС не является регенеративным. Эпизоды нейтропении отмечены у 59 % детей. 60 % больных имели эпизоды моноцитопении (средние минимальные значения  $0,2 \times 10^9$ ). Максимальные абсолютные значения содержания моноцитов составляли  $3,9 \times 10^9$ .

При гиперэргическом варианте на фоне повышенного или нормального содержания нейтрофилов у 81 % детей, лишь 32 % детей имели единичный эпизод эозинопении. Абсолютное содержание лимфоцитов значительно колебалось от эпизодов лимфопении до лимфоцитоза (минимальные значения составили  $1,7 \times 10^9$ , а максимальные —  $10,6 \times 10^9$ ), то есть достоверно выше, чем в группе «А».

Наиболее информативным критерием, характеризующим различные варианты SIRS, оказалась комбинация индексов клеточной реактивности, каждый из которых отражает лишь часть процесса. Так высокий уровень ЛИИ хорошо коррелирует с тяжестью состояния, клиникой эндотоксикоза, однако при различных вариантах SIRS он, по видимому, отражает различный по качественной характеристике спектр медиаторов воспаления. Так при варианте «А» высокий ЛИИ сочетался с низким ИИР, а при варианте «Б» высокий ЛИИ сочетался с высоким ИИР, что позволило нам использовать этот признак как дифференциальный. ЛИИ выявил различия между вариантами по абсолютным величинам — значения индекса  $> 3,4$  является характерным признаком гипоэргического варианта «А».

Повышение индексов ЛИ и ИИР при благоприятной динамике клинического статуса является хорошим знаком и указывает на повышение относительного содержания лимфоцитов. Однако, первый отражает лишь пропорциональное их содержание по отношению к нейтрофилам. Второй, предложенный нами, отражает дисбаланс основных клеток продуцентов цитокинов и дисбаланс в цитокиновом профиле при наличии лимфопении. Дефицит эозинофилов в свою очередь означает недостаток антимедиаторов воспаления, следовательно недостаток дезинтоксикационного компонента в спектре медиаторов.

Таким образом, главным отличительным признаком 2-х вариантов SIRS по анализируемым критериям является динамика комплекса индексов ЛИИ, ИИР, и ЛИ. Каждый индекс в отдельности и при разовой оценке не позволяет дифференцировать вариант и прогнозировать течение. ИЯС при варианте А маскирует низкий костномозговой резерв.

Пневмония на начальном этапе своего развития имеет ряд общих черт с вариантом Б, однако, все индексы оказались в пределах нормы.

### Обсуждение

Клинико-лабораторные варианты SIRS при неонатальном сепсисе не выделены ни в отечественной, ни в зарубежной литературе. Однако, предпринимались попытки обнаружить различия в спектре ряда цитокинов ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ИЛ8 КСФ (колониестимулирующих факторов) при грамположительном и грамотрицательном сепсисе, но их результаты оказались противоречивыми [9–13]. Единодушным является мнение о «дисбалансе» медиаторов воспаления в том числе цитокинов при сепсисе [14, 15]. На наш взгляд, именно противоречивость данных литературы свидетельствует о гетерогенности SIRS и существовании вариантов, связанных как с особенностями исходной реактивности, так и с видом возбудителя.

Полученные нами данные об исходно низких концентрациях ТТГ и Т3, низком уровне общего белка, низком IgG при гипореактивном варианте «А» указывают на незрелость системы: *гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа* уже при рождении и предполагают несостоятельность механизмов иммунологической защиты и их гормонального обеспечения.

Преобладание грамотрицательных бактерий в качестве возбудителей сепсиса в группе «А» предполагает более высокий уровень эндотоксинемии. ЭТ, приводя к редукции маргинального пула лейкоцитов, обнажению эндотелия сосудов запускает активацию протеолитических каскадных систем плазмы [16–18]. Наши данные о высоком содержании именно  $\alpha 1$ -АТ, обеспечивающего 88 % антипротеазной активности плазмы, а также С1ИН, подавляющего контактную активацию тромбоцитарной и калликреин-кининовой систем, подтверждают факт «протеолитического взрыва» при сепсисе [19, 20]. Очевидно, при варианте «А» он не обеспечен соответствующим уровнем антимедиаторов, в частности из-за дефицита эозинофилов и низкой белково-синтетической способности организма.

Полученные нами данные о более выраженном при гипоэргическом варианте «А» нарушении способности фагоцитов к полноценному ответу в

НСТ-тесте на фоне нейтропении мы связываем как с более высоким уровнем ЭТ, способного активировать нейтрофилы с освобождением эластазы [21], повреждать клетки, а также стимулировать апоптоз нейтрофилов [22, 23], так и с низким уровнем ТЗ [24, 25].

Гипотиреозидизм септического генеза, отмеченный нами только при гипозэргическом варианте, согласуются с представлением о повреждающем эффекте ЭТ, в частности рецепторов для ТТГ на фолликулярных клетках щитовидной железы. На повреждение всей гипоталамо — гипофизарно — тиреоидной оси у погибших больных указывают Leon Sans и др. [26–28]. В целом такой вариант SIRS можно охарактеризовать как «дефицитный». Необходимо иметь в виду не только дефицит белков, энергодефицит, но и дефицит лимфокинов вследствие лимфопении, а также возможный дефицит цитокинов моноцитарного происхождения. Имеются сообщения об ограничении ответа моноцитов недоношенных детей на ЭТ («эндотоксиновая толерантность») [29], сниженной продукции ИЛ8 при сепсисе [30].

Таким образом, эндотоксикоз при гипозэргическом сепсисе «А» имеет, на наш взгляд, отличную от варианта «Б» качественную характеристику. Об этом свидетельствуют не только различия в спектре белков острой фазы, но и анализ динамики комплекса использованных нами клеточных индексов реактивности.

У детей с гиперэргическим вариантом не отмечено признаков угнетения функции щитовидной железы как исходно, так и в ходе септического процесса. Среди возбудителей доминировала грамположительная флора, следовательно, можно ожидать стимулирующее влияние стафилококкового энтеротоксина как суперантигена на пролиферацию лимфоцитов и соответствующий их вклад в гиперцитокинемию и токсикоз. Вместе с тем, и в этом варианте SIRS полагаем принимает участие ЭТ грамотрицательных бактерий, поступающих через слизистую кишечника. Повышенная проницаемость кишечника при сепсисе, тяжелой травме, шоке расценивается как триггер полиорганной недостаточности [1]. Особенно приятно отметить, что первым на это указал приват-доцент А.Л. Львов в 1885 году. По нашему мнению, концентрация ЭТ, вероятно, разная при гипо- и гиперэргическом вариантах SIRS.

ЭТ в зависимости от концентрации способен оказывать различное воздействие на оси: гипоталамус — гипофиз — надпочечники и гипофиз — щитовидная железа. Повышенную продукцию ТЗ (15,4 % детей) мы наблюдали только

при гиперэргическом варианте. В этой же группе характерной чертой гормонального профиля был высокий базальный уровень СТГ. Резистентность организма септического больного к эндогенному (и экзогенному) фактору роста связывают с двумя обстоятельствами: 1) снижением под влиянием цитокинов экспрессии рецепторов для СТГ на клетках печени и снижением вследствие этого продукции инсулиноподобного фактора роста — ИФР-1, 2) наличием общего сигнального пути у СТГ и ИЛ-1 $\beta$  на клетках печени, что препятствует реализации анаболических эффектов СТГ [31, 32].

Высокий уровень белков острой фазы (не только по сравнению с вариантом «А», но и превышающий норму) при варианте «Б», а также общего белка плазмы мы связываем с сохранением энергетических и пластических ресурсов при данном варианте сепсиса и их гормонального обеспечения. Это подтверждается отсутствием у всех детей данной группы низкого уровня ТЗ, отсутствием нейтропении и лимфопении, анэозинофилии, более высоким уровнем базального НСТ-теста и IgM, а также более высокими значениями ЛИ и ИИР. Мы связываем это как с особенностями реактивности, так и видом патогена, обусловивших иной цитокиновый профиль. Наличие антимедиаторов эозинофильного происхождения, обеспечивающих детоксикацию [33, 34] позволяет поддерживать определенный «баланс» протеаз/антипротеаз в коагуляционном звене. Однако, несмотря на это, баланс в цитокиновой сети отсутствует, о чем свидетельствуют клинические данные. Мы склонны согласиться с характеристикой такого SIRS как «цитокинового шторма» [1].

#### Литература

1. Bone R.C. Gram-negative Sepsis: a Dilemma Of Modern Medicine // Clin. Microbiol. Rev. — 1993. — Vol. 6, № 1. — P. 57–68.
2. Иванов Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. — СПб. — 2002. — С. 47.
3. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2003. — № 5. — С. 46–56.
4. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Сепсис новорожденных // Медицинский академический журнал. — 2001. — Т. 1. № 3. — С. 81–86.
5. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Сепсис новорожденных. Новости фармакотерапии. — 2000. — № 7. — С. 62.
6. Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В. Неонатальный сепсис. Опыт построения гипотезы // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3. № 3. — С. 37–45.

7. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Ге-мостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2000. — № 3. — С. 22–32.
8. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. — 1941. — № 1, С. 31–33.
9. Atici A., Satar M., Alpar N. Serum interleukin-1 beta in neonatal sepsis // Acta Paediatr. — 1996. — Vol. 85, № 3. — P. 371–374.
10. Marie C., Muret J., Fitting C. et al. Reduced ex vivo interleukin-8 production by neutrophils in septic and nonseptic systemic inflammatory response syndrome // Blood. — 1998. — Vol. 91, № 9. — P. 3439–3446.
11. Kurt A.N., Aygun A.D., Godekmerdan A. et al. Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis // Mediators Inflamm. — 2007. — P. 31397.
12. Ucar B., Yildiz B., Aksit M.A. et al. Serum amyloid A, procalcitonin, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1beta levels in neonatal late-onset sepsis // Mediators Inflamm. — 2008. — P. 737.
13. Su H., Chang S.S., Han C.M. et al. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis—a systemic review and meta-analysis // J. Perinatol. — 2014.
14. Azizia M., Lloyd J., Allen M. et al. Immune status in very preterm neonates // Pediatrics. — 2012. — Vol. 129, № 4. — P. 967–974.
15. Kawasaki T., Kawasaki C., Ueki M. et al. Dexmedetomidine suppresses proinflammatory mediator production in human whole blood in vitro // J. Trauma Acute Care Surg. — 2013. — Vol. 74, № 5. — P. 1370–1375.
16. Muniandy S., Qvist R., Yan G.O. et al. The oxidative stress of hyperglycemia and the inflammatory process in endothelial cells // J. Med. Invest. — 2009. — Vol. 56, № 1–2. — P. 6–10.
17. Ерюхин И.А., Шапков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. — СПб.: Издательство «Logos». — 1995. — С. 304.
18. Исаков Ю. Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. Москва: Издатель Мокеев, 2000. — 369 с.
19. Balduyck M., Albani D., Jourdain M. et al. Inflammation-induced systemic proteolysis of inter-alpha-inhibitor in plasma from patients with sepsis. // J. Lab. Clin. Med. — 2000. — Vol. 135, № 2. — P. 188–198.
20. Sakr Y., Reinhart K., Bloos F. et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure // Br. J. Anaesth. — 2007. — Vol. 98, № 6. — P. 775–784.
21. Bossink A.W., Groeneveld A.B., Thijs L.G. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables // Clin. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 29, № 2. — P. 398–407.
22. Srugo I., Berger A., Lapidot Z. et al. Interleukin-1 secretion by blood monocytes of septic premature infants // Infection. — 1991. — Vol. 19, № 3. — P. 150–154.
23. Tang Y., Li B., Wang N., Xie Y. et al. Fluorofenidone protects mice from lethal endotoxemia through the inhibition of TNF-alpha and IL-1beta release // Int. Immunopharmacol. — 2010. — Vol. 10, № 5. — P. 580–583.
24. Bertok L. J. Endotoxins and endocrine system // Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, № 9. — P. 3071–3077.
25. Bilbo S.D., Schwarz J.M. The immune system and developmental programming of brain and behavior // Front Neuroendocrinol. — 2012. — Vol. 33, № 3. — P. 267–286.
26. Annane D., Sebille V., Troche G. et al. T3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. // JAMA. — 2000. — Vol. 283, № 8. — P. 1038–1045.
27. Leon-Sanz M., Lorente J.A., Larrodera L. et al. Pituitary-thyroid function in patients with septic shock and its relation with outcome // Eur. J. Med. Res. — 1997. — Vol. 2, № 11. P. 477–482.
28. Borkowski J., Siemiatkowski A., Wolczyński S. et al. [Assessment of the release of thyroid hormones in septic shock-prognostic significance] // Pol. Merkur. Lekarski. — 2005. — Vol. 18, № 103. — P. 45–48.
29. Sumita S., Ujike Y., Namiki A. Suppression of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone and its association with severity of critical illness // Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 22, № 10. — P. 1603–1610.
30. Marie C., Muret J., Fitting C. et al. Reduced ex vivo interleukin-8 production by neutrophils in septic and nonseptic systemic inflammatory response syndrome // Blood. — 1998. — Vol. 91, № 9. — P. 3439–3446.
31. Hiimskerck V.H., Daemen M.A., Buurman W.A. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and growth hormone (GH) in immunity and inflammation // Cytokine Growth Factor Rev. — 1999. — Vol. 10, № 1. — P. 5–14.
32. Monneret G., Labaune J.M., Isaac C. et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections // Acta Paediatr. — 1997. — Vol. 86, № 2. — P. 209–212.
33. В.В.Серов, В.С.Пауков. Воспаление. Руководство для врачей // Медицина. — 1995. — С. 640.
34. Watson R.W., Redmond H.P., Wang J.H. et al. Neutrophils undergo apoptosis following ingestion of Escherichia coli // J. Immunol. — 1996. — Vol. 156, № 10. — P. 3986–3992.