

**ИНФОРМАТИВНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА И ИСХОДА СЕПСИСА У ДЕТЕЙ**

Пулатова Р.З.

Университет Альфраганус, кафедра внутренних болезней,  
НОУ факультет «Тиббиот», доктор медицинских наук (Dcs), доцент;

для связи: e-mail: [madi448@rambler.ru](mailto:madi448@rambler.ru)

ID <https://orcid.org/0009-0008-0251-2479>

Работа выполнена в Республиканском Специализированном Научно-практическом  
Медицинском Центре Педиатрии Министерства Здравоохранения Республики  
Узбекистан, отделение раннего возраста

**Абстракт**

Обследовано 156 больных сепсисом детей в возрасте от 1 месяца до 1,5 лет. Создание математической модели с целью определения информативных критериев прогнозирования тяжести течения заболевания, возможных благоприятных, и неблагоприятных исходов. Проводили многофакторный анализ 71 показателей методом логистической регрессии. Наиболее значимые в плане прогноза и исхода сепсиса являлись линейные связи между TNF- $\alpha$  и IRI, IL-10, CD95. Полученные данные позволяют прогнозировать не только клиническое течение, но и исходы сепсиса у детей раннего возраста.

**Introduction**

**Abstract**

In 156 children aged 1 month to 1.5 years with sepsis, a multivariate analysis of 71 parameters was performed using logistic regression to determine informative criteria for predicting the severity of the disease and possible favorable and unfavorable outcomes. The most significant correlations in terms of sepsis prognosis and outcome were the linear relationships between TNF- $\alpha$  and IRI, IL-10, and CD95. The data obtained allow us to predict not only the clinical course but also the outcome of sepsis in young children.

Несмотря на полученные достижения в области педиатрии проблема диагностики, лечения и прогнозирования исходов сепсиса у детей остается во всем мире актуальной [1-4].

Сепсис у детей протекает с выраженным поражением клеточного, гуморального и межклеточного иммунитета. Это приводит к неконтролируемому патологическому апоптозу иммуноцитов и нарушениям процессов пролиферации, и тем самым вызывает развитие глубокой иммунодепрессии. Клинически этот процесс проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, присоединением нозокомиальной микрофлоры, нарушением процесса репарации, утяжелением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности, что в совокупности предопределяет летальный исход на поздних этапах септического процесса.

В литературе встречаются единичные сообщения о возможности изучения данных механизмов при хирургическом сепсисе у взрослых. Неблагоприятный исход отмечался при возрастании отношения IL-6 и снижении продукции противовоспалительного

цитокина IL-10. С другой стороны, установлено, что генетически обусловленный дефицит IL-6 сопровождается иммунодефицитным состоянием (ИДС) и неспособностью к иммунологическому ответу на различные патогены.

В настоящее время разработка критериев прогноза и исходов сепсиса у детей остается актуальной проблемой в педиатрии.

### **Цель исследования**

определить факторы, имеющие прогностическое значение в формировании характера клинического течения сепсиса у детей раннего возраста.

### **Материал и методы исследования**

Под наблюдением находилось 156 больных сепсисом детей в возрасте от 1 месяца до 1,5 лет, которые лечились в отделении патологии раннего возраста клиники РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз.

Диагноз сепсис ставился на основании анамнеза, анализа клинических признаков заболевания, бактериологических и серологических исследований.

В работе проводились следующие методы исследования: бактериологический посев крови, мочи, кала, мазок из зева, и из гнойных очагов; обнаружение возбудителя в сыворотке крови с помощью ПЦР-диагностики (*Candida albicans*, *E.coli*); определяли титры антител к возможным возбудителям сепсиса при помощи реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с использованием свежеприготовленных эритроцитарных диагностикумов (высокие титры антител к возбудителям свидетельствовали о наличии бактериемии, патент UZ IAP 03347, 2007); определение продукции лимфоцито-медиаторов воспаления – спонтанных (СпЛТ) и специфичных к возможным возбудителям сепсиса лимфотоксинов (ЛТ) по разработанной нами методике (UZ IAP 03260, 2006). Впервые выделены три клинико-лабораторных варианта течения сепсиса в зависимости от медиаторного дисбаланса системы иммунитета за основу деления, которых было взято соотношение СпЛТ/ СЛТ. 1 вариант-СпЛТ/ЛТ снижены (ниже нормы), 2 вариант СпЛТ/ СЛТ-повышены (выше нормы). 3 вариант СпЛТ в пределах нормы, а ЛТ выше нормы.

Иммунологические исследования проводились в НИИ Иммунологии МЗ РУз. Проведены исследования иммунного статуса у детей: CD3, CD4, CD8, IRI, CD16, CD20, CD25, CD95, HLA-DR методом моноклональных антител; Ig G, A и M в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле (Mancini et al., 1965) с использованием антисывороток производства НИИ им. Мечникова; фагоцитарная функция нейтрофилов - с помощью латекса по методике В.М.Берман с соавт. (1958); определение цитокинов: FNO-  $\alpha$ , IL-4 и IL-10 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа; количество «токсического фактора» в сыворотке крови определяли парамецийным тестом. Цитогенетические и цитологические исследования проводились на культивируемых и стимулируемых ФГА лимфоцитов (Е.А.Кост, 1975). В работе использовали также клинические данные, характеризующие септический процесс.

Многофакторность процесса санации организма ребенка от возбудителя, и имеющиеся нарушения в координации функционирования иммунной системы при септическом процессе, диктует о необходимости создания математической модели целью, которой было определение информативных критериев прогнозирования тяжести течения заболевания, и возможных благоприятных и неблагоприятных исходов. В работе использовали многофакторный анализ показателей методом логистической регрессии с использованием статистической программы SPSS 16.

В связи с этим исследования проводились в трех направлениях:

1. Создание математической модели и исследование эффективности прогноза тяжести клинического течения и исходов сепсиса по минимальному числу факторов и выявление информативных показателей методом логистической регрессии без учета медиаторного дисбаланса в системе иммунитета.
2. Изучение возможности прогнозирования тяжести течения и исходов инфекционного процесса с учетом медиаторного дисбаланса системы иммунитета, определяющие клинические варианты течения сепсиса с использованием программ интерактивного анализа многофакторных данных.
3. Для оценки связи между выявленными наиболее информативными показателями при анализе данных в прогнозировании клинического течения и исходов сепсиса с учетом медиаторного дисбаланса использовали корреляционный и линейный регрессионный методы анализа.

Оценка значимости проводилась на основании расчета относительного шанса и 95% доверительного интервала. Значимость критериев оценивалась на уровне  $<0,05$ . В качестве зависимой переменной использовался показатель «исход» (12 историй болезней умерших детей). В качестве предикторов использовался 71 показатель.

### **Результаты и их обсуждение**

Исследования эффективности прогноза тяжести клинического течения и исходов сепсиса у детей раннего возраста при рассмотрении математической модели в целом без учета медиаторного дисбаланса в системе иммунитета показали, что среди всей совокупности множества факторов клинических и лабораторных, перечисленных выше, имеется ряд факторов, оказывающие значительное влияние на модель (рис 1.). Так, увеличение фактора IRI на единицу повышает шанс положительного исхода в 7,5 раз (OR 7.53 95%CI 1.14-49.53;  $p=0.035$ ), увеличение факторов IL10 и CD16 увеличивают шанс положительного исхода в 1,3 раза (OR 1.31 95%CI 1.11-1,55;  $p=0.001$  и OR 1,31 95%CI 1.01-1,70;  $p=0.040$ , соответственно). Увеличение фактора CD95 на единицу снижают шанс положительного исхода в 1,5 раза (OR 0.64 95%CI 0.48-0.85;  $p=0.003$ ).

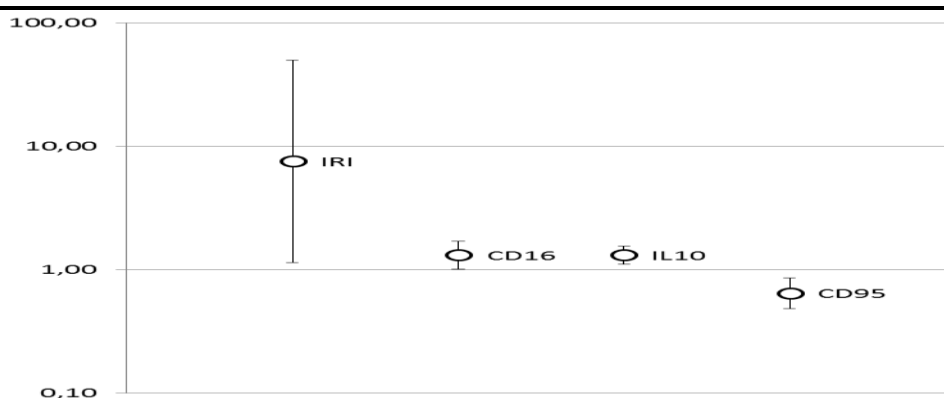


Рис. 1. Показатели состояния иммунитета, оказывающие значительное влияние на математическую модель, при прогнозировании течения и исходов сепсиса у детей раннего возраста.

Данные литературы свидетельствуют, что значения величины IRI (соотношения CD4/CD8) 1,5-2,5 соответствует нормоэргическому состоянию; более 2,5 – гиперактивности; менее 1 – иммунодефициту (А.А.Кишкун,2007). У 45% обследованных нами больных сепсисом значения IRI соответствовало менее 1, что свидетельствует о выраженном иммунодефиците. Состояние гиперактивности при значении IRI более 2,5 у наших больных не было выявлено ни в одном случае. Состояние иммунодефицита отмечали за счет снижения количества Т-хелперов и повышения Т-супрессоров.

Главными клетками иммунной системы являются лимфоциты. Т-лимфоциты ответственны за клеточный иммунный ответ, и являются помощниками в продукции В-клетками иммуноглобулинов. В свою очередь Т-клетки по экспрессии маркерных антигенов подразделяются на ряд субпопуляций, выполняющих строго специфические функции. CD4 или Т-хелперы (помощники) относятся к регуляторным клеткам и подразделяются на Тх1,Тх2 и Тх3. Тх1 при взаимодействии с антигенпрезентирующими клетками распознают антиген, после взаимодействия с цитотоксическими Т-лимфоцитами обуславливают клеточный иммунный ответ. Тх1 секретируют IL-2,  $\gamma$ -интерферон, фактор некроза опухоли -FNO- $\alpha$  и GM-KCM. Они усиливают воспалительный процесс по типу ГЗТ через активацию макрофагов, что обеспечивает уничтожение внутриклеточных патогенов. Тх2 после взаимодействия с В-клетками индуцируют синтез антител, поэтому ответственны за развитие гуморального иммунитета. Они образуют IL-4 и IL-5, IL-6,IL-10, IL-13. Тх3 –лимфоциты, регулирующие иммунный ответ посредством цитокина,-трансформирующего фактора роста-ТФР- $\beta$  (противовоспалительный цитокин, опосредующий иммуносупрессорную активность регуляторных лимфоцитов). Полученные нами результаты исследования системы иммунитета при сепсисе у детей раннего возраста подтверждают нарушения в межклеточном звене иммунитета, ведущие к угнетению клеточного и гуморального звеньев, то есть при септическом процессе происходят нарушения в координации всей системы иммунитета. Создание математической модели на прогноз исходов дали возможность нам с другой стороны посмотреть на имеющиеся нарушения в системе иммунитета. Наиболее значимыми явились 4 показателя: IRI, CD95,CD16, IL-10. И это

распределение не случайное. Снижение фактора IRI свидетельствовало об иммунодефиците, имеющемся при сепсисе. Увеличение фактора IRI повышал шанс положительного исхода заболевания, по-видимому, за счет повышения Т-хелперов и активации противовоспалительного цитокина IL-10, который продуцировался T<sub>H</sub>2, а также повышения CD16-лимфоцитов- участников противоинфекционной защиты организма. NK-лимфоциты –CD16 в крови являются отдельной популяцией лимфоцитов. Они отличаются от Т- и В- лимфоцитов как по происхождению, так и по функциональным свойствам и поверхностным рецепторам. Обеспечивают первый уровень защиты против инфекций до включения специфических иммунных механизмов. Высокая цитотоксичность и способность продуцировать многие цитокины – основные свойства CD16 –лимфоцитов. Активация CD95 (FAS, APO1, THFRSF6) – рецептора 6-го надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (OMIM 134637), являясь активатором апоптоза лимфоцитов снижало шанс положительного исхода сепсиса.

Апоптоз, являясь ключевым механизмом иммунорегуляции запрограммированной гибели клетки, обеспечивает баланс между клетками и сохранением функции (Ярилин А. А., 1996; Ritas, 1999; Kovatuashi H., Ouchi N., Kiharas J. et al., 2004). Усиление апоптоза клеток становится предиктором иммунной недостаточности, прогрессирования заболевания.

Апоптотический эффект зависит во многом от медиаторов межклеточного взаимодействия, в частности, цитокинов. Провоспалительные цитокины FNO- $\alpha$ , IL-1P, IL-6 и иммунорегулирующие как INF- $\gamma$  усиливают продукцию и увеличивают выраженность воспалительных процессов (Jracey K.J., Cerami A., 1994); Veres A., Prohaszka L., Kilpinen S. et al., 2002; Wong B.R., Josien R., Lee S.V. et al., 1997), где FNO- $\alpha$  является мощным индуктором апоптоза клеток, а апоптотические клетки, которые не стали жертвой быстрого фагоцитоза, начинают выделять цитокины (Mohamed- Ali V., Goodrick S., Bulmer K. et al., 1999; Krown K.A., Page M.T., Ngueyen C. et al., 1996; Kumar A., Jnota V., Dee L. et al. 1996).

В апоптотической реакции принимают участие многие клеточные механизмы, среди которых важное значение имеют кластерные варианты лимфоцитов с их распознающими механизмами CD16(NK), активационным назначением (CD25 и CD8) и сигнальной системой (CD95- Fas), где сигнальная функция на всем протяжении апоптотической реакции и, особенно, на заключительном этапе принадлежит CD95 (Fas- апоптоз) лимфоцитам. Все перечисленные клетки и цитокины в совокупности становятся ответственными за рост, дифференцировку клеток организма, распознавание и уничтожение трансформированных и отживших клеток.

В связи с этим вполне логично, что в прогнозировании течения и исходов сепсиса у детей раннего возраста при создании математической модели были выделены значимые именно эти показатели системы иммунитета как IRI – соотношение T<sub>H</sub>/T<sub>C</sub>, CD16-лимфоциты, CD95 и участвующий в данных процессах противовоспалительный цитокин IL-10.

Далее нами изучена возможность прогнозирования тяжести течения и исходов инфекционного процесса, с учетом медиаторного дисбаланса системы иммунитета,

определяющих клинические варианты течения сепсиса у детей раннего возраста. Созданы три модели при выделенных вариантах медиаторного дисбаланса системы иммунитета.

Исследования показали, что в группе 1 (1 вариант медиаторного дисбаланса системы иммунитета) FNO- $\alpha$  статистически значимо связано с положительным исходом с каждой единицей увеличения FNO- $\alpha$  вероятность выживания увеличивается в 2,5 раза относительный шанс -OR 2.83 95% CI 1.05-7.65;  $p < 0.001$ . В этой группе летальность от сепсиса составляла 20%. Она была самой высокой в сравнении с другими вариантами медиаторного дисбаланса системы иммунитета.

Во второй группе (2 вариант медиаторного дисбаланса системы иммунитета) два фактора оказывали влияние на всю модель. Так увеличение фактора CD95 на единицу увеличивал вероятность смертельного исхода в 4,5 раза, однако диапазон доверительного интервала довольно широк и укладывается в рамки статистической погрешности (OR 0.216 95%CI 0.008-6.195;  $p = 0.371$ ). Другой фактор IL-10 играл противоположную роль: увеличение его на единицу снижало риск смертельного исхода в 3 раза, при этом влияние его также было статистически не значимо (OR 3.06 95%CI 0,248-37,68;  $p = 0.383$ ). Летальность от сепсиса составила 6,2%. В третьей группе (3 вариант медиаторного дисбаланса) все случаи имели положительный исход.

Для оценки связи между выявленными информативными показателями IRI, IL-10, TNF- $\alpha$ , CD95 и прогнозирования клинического течения и исходов сепсиса у детей раннего возраста использовали корреляционный и линейный регрессионный методы анализа.

Линия регрессии определялась:  $Y$  – зависимая переменная или переменная отклика, которая будет предсказываться;  $X$  – независимая переменная, предиктор. В данном случае в качестве зависимой переменной ( $Y$ ) выступали показатели TNF- $\alpha$ , а в качестве независимой ( $X$ ) – IRI, IL-10 и CD95. Эти значения рассматривались в трех выделенных вариантах медиаторного дисбаланса.

Предварительно был проведен корреляционный анализ, который выявил высокие коэффициенты корреляции между изучаемыми показателями, между TNF- $\alpha$  и IRI ( $r = -0.77$ ,  $P < 0.05$ ), между TNF- $\alpha$  и IL-10 ( $r = 0.72$ ,  $P < 0.05$ ), между TNF- $\alpha$  и CD95 ( $r = 0.72$ ,  $P < 0.05$ ).

Линейная регрессия и зависимость TNF- $\alpha$  и IRI, TNF- $\alpha$  и IL-10 и зависимость TNF- $\alpha$  и CD95 представлена на рисунке 2. При анализе линейной зависимости между показателями были проверены следующие допущения (на основе анализа остатков):

1. Между TNF- $\alpha$  и IRI, TNF- $\alpha$  и IL-10 и TNF- $\alpha$  и CD95 существует линейная связь при первом и втором вариантах медиаторного дисбаланса, что не характерно для третьего варианта.

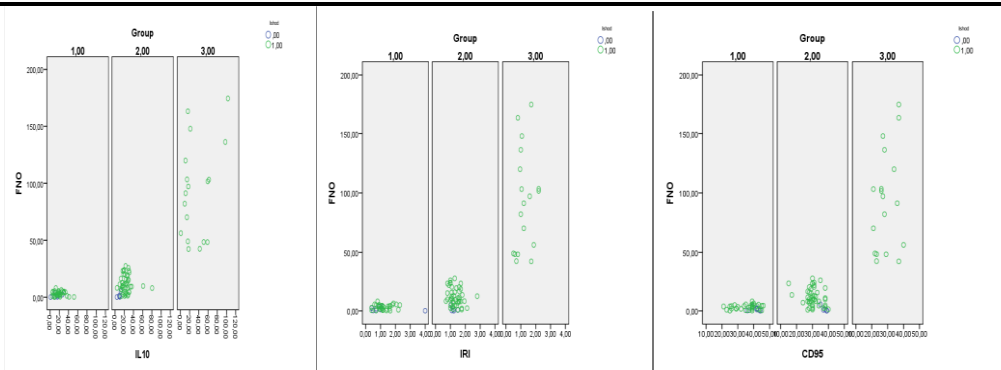


Рис. 2. Точечная диаграмма линейной регрессии и зависимости.

Столбики: 1 столбик-1 вариант медиаторного дисбаланса, 2 столбик- 2 вариант дисбаланса и 3 столбик – 3 вариант дисбаланса

а) между TNF- $\alpha$  и IL-10.

б) между TNF- $\alpha$  и IRI

в) между TNF- $\alpha$  и CD95.

2. Между CD95 и IL-10, CD95 и IRI, IL-10 и IRI линейной связи во всех трех вариантах медиаторного дисбаланса не выявлено.рис.3.

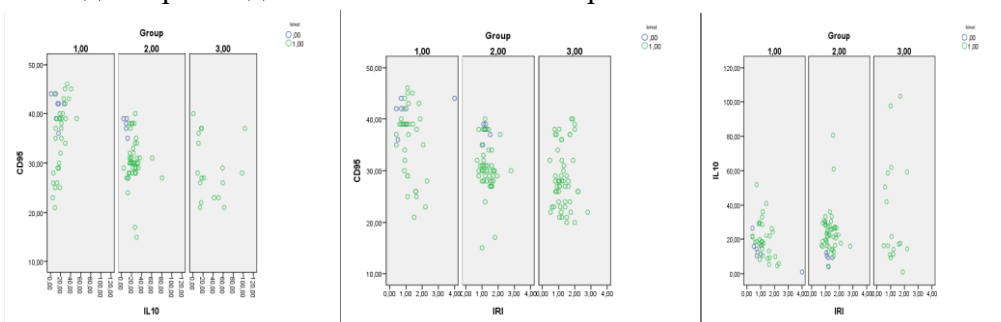


Рис 3. Точечная диаграмма линейной регрессии и зависимости

а) между CD95 и ИЛ-10.

б) между CD95 и ИРИ

в) между ИЛ-10 и ИРИ.

Таким образом, показатели TNF- $\alpha$  и IRI, TNF- $\alpha$  и IL-10 и TNF- $\alpha$  и CD95 мы можем использовать в прогнозировании клинического течения сепсиса у детей раннего возраста.

Результаты линейной регрессии и зависимости СЛТ от СЛТ к 10-ти возбудителям сепсиса при рассмотрении математической модели на прогноз не оказывали значимого влияния.

Таким образом, создание математической модели и исследование эффективности прогноза тяжести клинического течения и исходов сепсиса у детей раннего возраста по минимальному числу факторов и выявление информационных показателей методом логистической регрессии без учета медиаторного дисбаланса и с учетом его, позволило создать три математические модели. Наиболее значимые в плане прогноза и исхода сепсиса являлись линейные связи между TNF- $\alpha$  и IRI, IL-10, CD95. Полученные данные

позволяют прогнозировать не только клиническое течение, но и исходы сепсиса у детей раннего возраста.

### Список литературы

- 1.Алимов А.В. Патогенез токсико-септических заболеваний у новорожденных: роль мембрано-деструкции. // Педиатрия илмий-амалий журнал.-2010.-№1-2.-С.9-12.
- 2.Дегтярева М.В., Бирюкова Т.В., Володин Н.Н. и др. Клинико-лабораторные особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка эффективности иммуннозаместительной терапии пентоглобином. Педиатрия.2008; 87 (1): 32-40.
- 3.Иванов Д. О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 2002
4. Миронов П.И., Терминология педиатрического сепсиса настоящее и будущее. Журнал интенсивная терапия №1 2006г. С 1-9.
5. Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г. с соавт. Сепсис новорожденных. Приложение к журналу "АРХИВ ПАТОЛОГИИ".- 2010.-58с.
- 6.Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Дегтярева М.В. Сепсис, неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н.Володина.-М.:Геотар-Медиа.-2007: 673-687.
- 7.Патент «Способ прогнозирования генерализации стафилококковой инфекции у детей» №IAP 03347, дата регистрации в гос. реестре – 23.04.2007 в г.Ташкенте; определение продукции лимфоцитов- медиаторов воспаления – спонтанных (СПЛТ) и специфических лимфотоксинов (ЛТ) к возможным возбудителям сепсиса.
8. Патент «Способ диагностики сепсиса у детей» №IAP 03260, дата регистрации в гос. реестре – 18.12.2006 в г. Ташкенте.