

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ СИНДРОМОМ АНГИНЫ, У ДЕТЕЙ

Гасилина Е.С.¹, Санталова Г.В.¹, Борисова О.В.¹, Митрофанов А.В.¹, Полежаева Н.С.¹, Кабанова Н.П.¹, Бочкарева Н.М.¹, Франк А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: gasilinaes@mail.ru

В статье представлены результаты обследования 120 детей с синдромом ангины при инфекционных заболеваниях (таких как острый стрептококковый тонзиллит, скарлатина, инфекционный мононуклеоз Эпштейн—Барр-вирусной этиологии). Описаны механизмы формирования эндогенной интоксикации при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной природы с синдромом ангины на основе системного многофакторного анализа и моделирования. Доказано более значимое при инфекционном мононуклеозе снижение функционального состояния альбумина и повышение в сыворотке крови уровня молекул средней массы, что связано с более длительной лихорадочной реакцией и нарушением функции печени при данном заболевании. Низкий резерв связывания нарушает реакции связывания гидрофобных лигандов и поддерживает высокий уровень интоксикации. Разработана математическая модель формирования эндогенной интоксикации. Клиническая и биохимическая составляющие модели эндогенной интоксикации показали более значимые отклонения интегральных показателей от нормы при вирусных инфекциях по сравнению с бактериальными инфекциями. Сопоставление значений весовых коэффициентов позволило подтвердить предположение о разных путях формирования эндогенной интоксикации при вирусных и бактериальных инфекциях. При бактериальных инфекциях более значимы показатели, характеризующие активность бактериального воспаления, при вирусных инфекциях – параметры, отражающие синдром интоксикации.

Ключевые слова: ангина, дети, острый стрептококковый тонзиллит, скарлатина, инфекционный мононуклеоз, эндогенная интоксикация, функциональное состояние альбумина, системный многофакторный анализ, математическое моделирование, интегральный показатель, коэффициент влияния

CLINICO-PATHOGENETIC VALUE OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN INFECTIOUS DISEASES ACCOMPANIED BY SYNDROME OF SORE THROAT IN CHILDREN

Gasilina E.S.¹, Santalova G.B.¹, Borisova O.V.¹, Mitrofanov A.V.¹, Polezhaeva N.S.¹, Kabanova N.P.¹, Bochkareva N.M.¹, Frank A.A.¹

¹ФГБОУ ВО «Samara state medical University» of rmp, Samara, e-mail: gasilinaes@mail.ru

The article presents the results of a survey of 120 children with the syndrome of angina with infectious diseases (acute streptococcal tonsillitis, scarlet fever, infectious mononucleosis Epstein-Barr viral etiology). Describes mechanisms of formation of endogenous intoxication with infectious diseases of viral and bacterial origin with a syndrome of angina on the basis of a system of multivariate analysis and modeling. Proven more significant in infectious mononucleosis reduction of the functional state of albumin and increase in serum level of molecules of average weight, which is associated with a more prolonged febrile reaction and liver dysfunction in this disease. Low reserve violates the binding reaction of the binding hydrophobic ligands and maintains a high level of intoxication. The mathematical model of the formation of endogenous intoxication. Clinical and biochemical components of the model of endogenous intoxication showed more significant deviations of the integral parameters from normal values in viral infections compared to bacterial infections. A comparison of the weighting factors has allowed to confirm the hypothesis about the different ways of formation of endogenous intoxication in acute viral and bacterial infections. When bacterial infections are more significant indicators characterizing the activity of bacterial inflammation, viral infections, and parameters reflecting the symptoms of an intoxication.

Keywords: angina, children, acute streptococcal tonsillitis, scarlet fever, infectious mononucleosis, endogenous intoxication, the functional status of albumin, a systematic multivariate analysis, mathematical modeling, integral index, coefficient of influence

Актуальность изучения синдрома ангины у детей определяется высоким уровнем заболеваемости инфекциями, которые им сопровождаются, клинико-патогенетической значимостью в развитии и течении болезни [1, 2].

Заметную роль в формировании патогенетических основ инфекционного процесса играют повреждающие факторы эндогенной природы, в том числе и эндогенная интоксикация (ЭИ) [4, 8, 10]. Понимание взаимодействия эндотоксинов и макроорганизма позволяет уяснить процесс развития инфекционного процесса, который имеет много общих черт вне зависимости от вызвавшего его этиологического фактора [3, 6].

Учитывая вышесказанное, нам представляется важным изучение механизмов формирования ЭИ, прогностической роли при заболеваниях, сопровождающихся синдромом ангины у детей, как фактора, определяющего течение и исход болезни.

Цель исследования. Описать механизмы формирования эндогенной интоксикации при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной природы с синдромом ангины на основе системного многофакторного анализа и моделирования.

Материалы и методы исследования

Оценку формирования ЭИ провели у 120 детей в возрасте от 11 месяцев до 17 лет с диагнозами: стрептококковый острый тонзиллит (50 детей); скарлатина (30 детей); инфекционный мононуклеоз (40 детей). Отбор детей в исследование проводился методом случайной выборки. Дети были сопоставимы по полу и возрасту.

В работе мы определяли показатели белкового обмена – общий белок сыворотки, белковые фракции, общую и эффективную концентрацию альбумина (ЭКА), резерв связывания (РСА) и индекс токсичности (ИТ), а также уровень молекул средней массы (МСМ) в остром периоде болезни методом флуоресцентных зондов.

В схему статистического исследования входили: проверка соответствия данных нормальному распределению; дескриптивная статистика с использованием непараметрических и параметрических критериев для определения значимости различий; корреляционный, системный многофакторный анализ с определением интегральных показателей. По результатам строились графические зависимости взвешенных средних от временного процесса, от стадий или других заданных факторов, что представляло собой интегральную зависимость от времени или математическую модель изучаемого процесса.

Результаты исследования и их обсуждение

Основная рабочая гипотеза настоящего исследования – предположение о разной степени выраженности и различных патогенетических механизмах формирования ЭИ при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной природы.

Функциональное состояние альбумина и уровень молекул средней массы при бактериальных и вирусных инфекциях, протекающих с синдромом ангины, у детей

Таблица 1

Показатели функционального состояния альбумина и МСМ в плазме крови у детей с инфекционными заболеваниями с синдромом ангины

группы	ОБ, г/л	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	РСА, %	ИТ, у. е.	МСМ ед.
ИМ (I группа) n=40	65,1±5,2	44,6±5,3	36,9±4,2 ***	83,7±5,9 ***	0,20± 0,05 ***	0,32± 0,06 ***
Стрептококковый тонзиллит (II группа) n=50	71,2±6,8 *	48,5±4,6 *	41,4±4,3 * ***	85,8±3,5 * ***	0,17± 0,03 * ***	0,29±0,07 ***
Скарлатина (III группа) n=30	70,9±6,7 *	46,9±3,7 *	40,6±3,7 * ***	86,6±3,8 * ***	0,17± 0,03 * ***	0,3± 0,07 ***
Референсные значения	72,4±3,2	53,4±1,4	47,6±1,3	89,1±1,6	0,12± 0,03	0,25± 0,05

* — достоверная разность параметров между I и II, III группой (p<0,05);

** — достоверная разность параметров между II и III группой (p<0,05);

*** — достоверная разность с референтными значениями (p<0,05).

Получены данные о значительном повышении при ИМ в сыворотке крови концентрации токсических лигандов, которые не могут быть связаны альбумином вследствие снижения РС, что обеспечивает высокий уровень токсикога. При стрептококковой этиологии ангины изменения были менее выражены [7, 11, 12].

Показано снижение ОКА, более значимое при ИМ (ОКА=44,6±5,3 г/л), чем при стрептококковом тонзиллите (ОКА=48,5±4,6 г/л) и скарлатине (ОКА=46,9±3,7 г/л), что связано, по всей видимости, с более длительной лихорадочной реакцией и нарушением функции печени при данном заболевании. Известно, что длительные лихорадочные состояния приводят к снижению активности ферментов печени (термическая инактивация), что сказывается на синтезе альбумина. Кроме этого, при ИМ одним из основных симптомов является гепатомегалия с нарушениями функции органа [6, 7].

Также были зарегистрированы снижение ЭКА сыворотки, говорящее о нарушении его транспортных, дезинтоксикационных и антиокислительных функций, признаки уменьшения связывающей способности альбумина, что проявлялось в нашем случае снижением РСА и повышением ИТ, характерными для инфекционных заболеваний.

Полученные данные позволили нам предположить наличие конформации альбумина, уменьшения числа свободных участков связывания на молекуле белка. Нехватка транспортных емкостей альбумина приводит к неадекватной дезинтоксикации. Более

значимое снижение ЭКА и РСА мы наблюдали при ИМ ($36,9 \pm 4,2$ и $83,7 \pm 5,9$). В данном случае можно предположить наличие реакции альбумина в виде активного связывания с токсинами, приводящего к снижению ЭКА. Компенсация этого состояния возможна вследствие обновления популяции молекул альбумина сыворотки за счет мобилизации внутриклеточных резервов или интенсификации синтеза *de novo*, что затруднено при поражении печени у детей с ИМ.

В процессе обследования пациентов нами установлено повышение в плазме крови уровня МСМ. Накапливаясь, они способствуют усилению общих токсических эффектов в организме пациентов путем ослабления сорбционных свойств эндогенного альбумина, на фоне снижения общетоксического потенциала сыворотки. Наиболее значимое повышение уровня ИТ и МСМ мы наблюдали, как и в случае предыдущих показателей, при ИМ ($0,20 \pm 0,05$ и $0,322 \pm 0,09$ соответственно).

Таким образом, формирование ЭИ при заболеваниях, сопровождающихся синдромом ангины, происходит по-разному. При вирусных инфекциях происходят более выраженные конформационные изменения альбуминовой глобулы, что в свою очередь связано с выраженной интоксикацией при ИМ в условиях острого воспалительного процесса, когда степень модификации молекулы может возрастать многократно и достигать 40–70%.

При бактериальных инфекциях функциональное состояние альбумина более сохранно. Имеется связь функционального состояния альбумина с функциональным состоянием нейтрофильного лейкоцита и неспецифической эффекторной системой. Сохранность функционального состояния альбумина в определенной степени обеспечивает полноценный иммунный ответ при бактериальных инфекциях и соответственно менее выраженный токсикоз.

Роль эндогенной интоксикации в формировании синдрома ангины при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной природы (системный многофакторный анализ и моделирование, корреляционный анализ)

Для оценки взаимосвязи клинических и биохимических показателей и возможности использования их для построения многофакторных моделей нами проведен корреляционный анализ.

В обеих группах детей количество корреляционных пар было разным и составляло 14 у детей с бактериальной ангиной и 16 для детей с вирусной природой болезни. Наблюдалась значимая корреляция между клиническими показателями: «Соотношение детей по формам тяжести», «Продолжительность и степень выраженности лихорадки», «Продолжительность и степень выраженности интоксикационного синдрома», «Наличие осложнений» и всеми биохимическими параметрами, кроме ОБС.

Среди пациентов с бактериальной ангиной наблюдались средней силы корреляционные взаимосвязи между показателем «Соотношение детей по формам тяжести» и ЭКА ($r=0,57$), РСА ($r=-0,63$), ИТ ($r=0,48$) и МСМ ($r=0,72$), также между показателем «Продолжительность и степень выраженности лихорадки» и ИТ ($r=0,32$) и МСМ ($r=0,47$). Взаимосвязь между показателем «Продолжительность и степень выраженности интоксикации» была более сильной, все коэффициенты корреляции были выше 0,7.

В группе детей с вирусной ангиной количество корреляционных пар было больше и степень выраженности связей была более сильной. Корреляционные связи затрагивали показатели: «Соотношение детей по форме тяжести» ($r=0,64-0,82$), «Продолжительность и степень выраженности лихорадки» ($r=0,42-0,83$), «Продолжительность и степень выраженности интоксикации» ($r=0,75-0,81$), «Наличие осложнений» ($r=0,71-0,2$).

Высокая степень корреляции и возрастание количества корреляционных пар у детей с вирусной ангиной свидетельствовали о выраженной взаимосвязи клинических проявлений и биохимических показателей и более значимой роли ЭИ в патогенезе вирусных ангин.

В дальнейшем было проведено многофакторное моделирование.

Клиническая составляющая модели ЭИ показала большие отклонения интегральных показателей при инфекционном мононуклеозе ($МВ=0,073$) по сравнению с бактериальными инфекциями ($МВ=0,041$ при ОСТ и $МВ=0,042$ при скарлатине). Достоверность различий интегральных показателей установлена при $P \leq 0,05$. Полученные данные свидетельствуют о более выраженной интоксикации при вирусной инфекции.

Клиническим эквивалентом правомерности высказанного суждения служат значимые отклонения от нормы показателей относительной разности следующих параметров: «Количество детей с фебрильной лихорадкой» ($X_i=0,065 \pm 0,01$), «Продолжительность лихорадочного периода» ($X_i=0,12 \pm 0,02$), «Длительность сохранения налетов на миндалинах» ($X_i=0,087 \pm 0,01$), «Проявления регионарного лимфаденита» ($X_i=0,056 \pm 0,006$) и «Признаки интоксикации» ($X_i=0,075 \pm 0,009$). Достоверных различий по клиническим параметрам между бактериальными инфекциями не установлено (рис. 1).

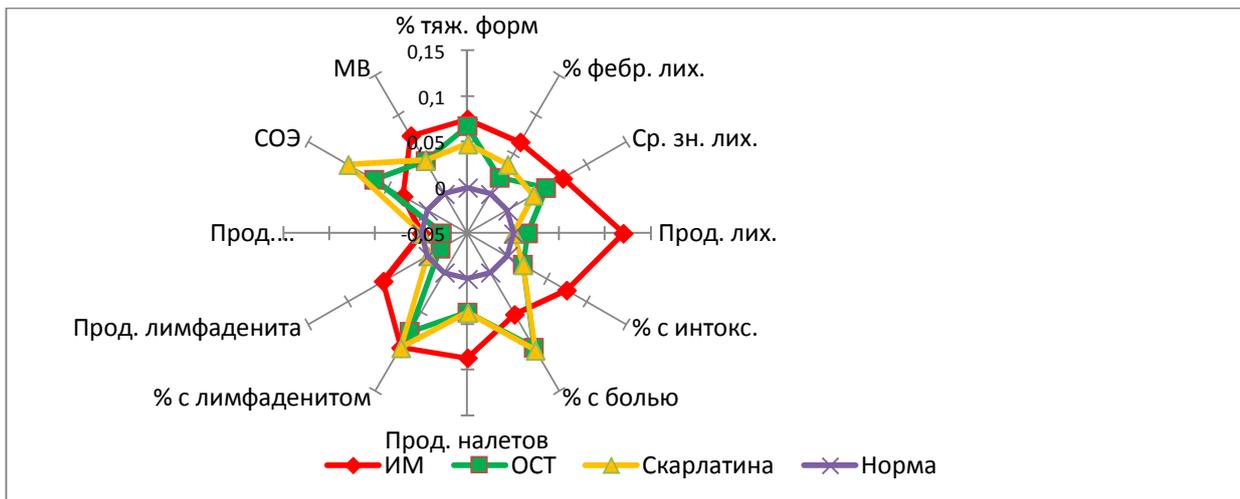


Рис. 1. Графическое изображение N-мерной модели синдрома эндогенной интоксикации по клиническим параметрам относительной разности у детей с инфекционными заболеваниями, протекающими с синдромом ангины

Определена степень влияния признаков на значения суммарных интегральных показателей: для ИМ – «Процент детей с тяжелыми формами заболевания», «Признак интоксикации и регионарного лимфаденита» ($P_i=113,7$, $P_i=103,8$, $P_i=139,9$ соответственно), «Продолжительность лихорадочного периода», «Сохранение налетов на миндалинах» ($P_i=239,1$, $P_i=116,4$ соответственно).

При бактериальных инфекциях число признаков с высокими весовыми коэффициентами влияния меньше. Для острого стрептококкового тонзиллита сохраняют влияние наличие тяжелой формы болезни и регионарного лимфаденита ($P_i=117,2$, $P_i=127,5$ соответственно), продолжительность лихорадочного периода, средние значения СОЭ на пике заболевания ($P_i=311,5$, $P_i=114,7$ соответственно). Для скарлатинозной инфекции это – процент тяжелых форм ($P_i=99,4$) и регионарного лимфаденита ($P_i=119,7$), средние значения СОЭ ($P_i=144,7$).

Сопоставление значений весовых коэффициентов позволило подтвердить предположение о разных путях формирования ЭИ при вирусных и бактериальных инфекциях. При бактериальных инфекциях более значимы показатели, характеризующие активность бактериального воспаления, при вирусных инфекциях – параметры, отражающие синдром интоксикации [9, 13].

Проведенный анализ биохимической составляющей модели эндогенной интоксикации показал, что интегральные показатели функционального состояния альбумина плазмы достоверно больше отклонились от нормы при вирусной инфекции ($MB=-0,072$). При остром стрептококковом тонзиллите $MB=-0,03$, при скарлатине – $MB=-0,044$. Различия

достоверны при $P \leq 0,05$. Полученные результаты подтверждают предположение рабочей гипотезы о более выраженной интоксикации при вирусной инфекции.

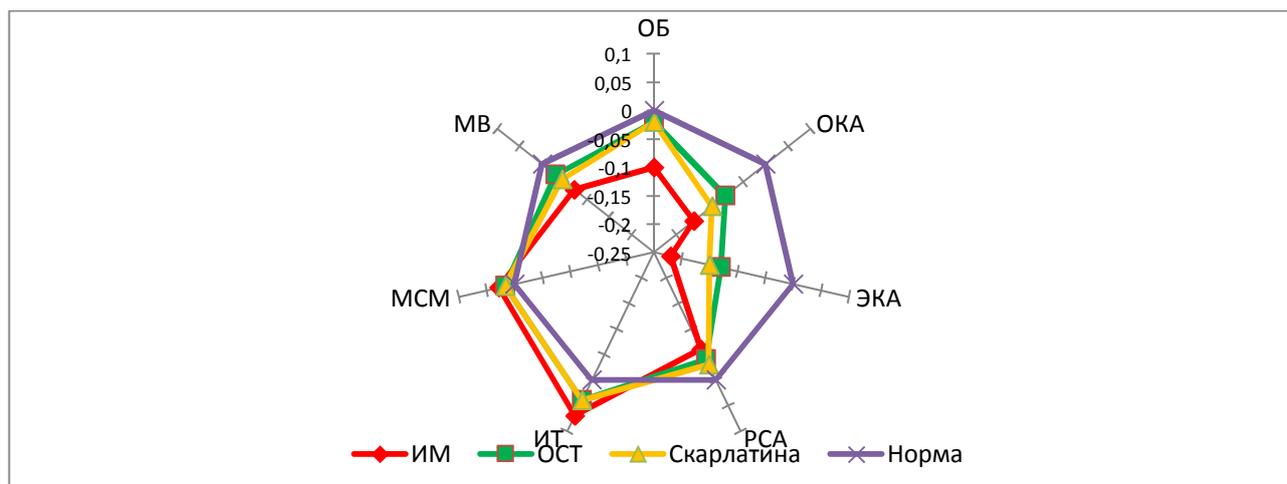


Рис. 2. Графическое изображение N-мерной модели синдрома эндогенной интоксикации по биохимическим параметрам относительной разности у детей с инфекционными заболеваниями, протекающими с синдромом ангины

Среди определенных биохимических параметров только ОКА и ЭКА имели высокие весовые коэффициенты при всех рассматриваемых заболеваниях. Остальные показатели имеют производный характер, поэтому самостоятельно влиять на значения интегрального показателя не могут.

Разную степень выраженности эндогенной интоксикации у детей с синдромом ангины отражала суммарная многофакторная модель (рис. 3).

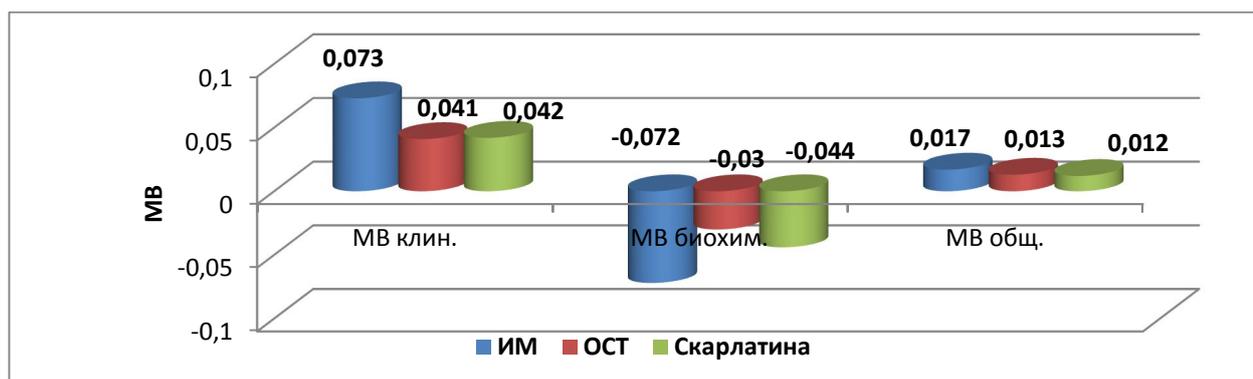


Рис. 3. Значения интегральных показателей модели синдрома эндогенной интоксикации у детей с инфекционными заболеваниями с синдромом ангины

Выводы

1. Доказано более значимое при ИМ снижение функционального состояния альбумина, (ОКА=44,6±5,3 г/л; ЭКА=36,9±4,2 г/л; РСА=83,7±5,9%) и повышение в сыворотке крови уровня молекул средней массы (МСМ=0,322±0,09), что связано с более длительной

лихорадочной реакцией и нарушением функции печени при данном заболевании. Низкий резерв связывания нарушает реакции связывания гидрофобных лигандов и поддерживает высокий уровень интоксикации ($ИТ=0,20\pm 0,05$).

2. Клиническая составляющая модели эндогенной интоксикации показала более значимые отклонения интегральных показателей от нормы при ИМ ($МВ=0,073$) по сравнению с бактериальными инфекциями ($МВ=0,041$ при ОСТ и $МВ=0,042$ при скарлатине). Биохимическая составляющая показала, что интегральные показатели функционального состояния альбумина плазмы достоверно больше отклонились от нормы при вирусной инфекции ($МВ=-0,072$). Полученные результаты подтверждают предположение рабочей гипотезы о более выраженной интоксикации при вирусной инфекции.

3. Сопоставление значений весовых коэффициентов позволило подтвердить предположение о разных путях формирования эндогенной интоксикации при вирусных и бактериальных инфекциях. При бактериальных инфекциях более значимы показатели, характеризующие активность бактериального воспаления, при вирусных инфекциях – параметры, отражающие синдром интоксикации. Для ИМ – процент детей с тяжелыми формами заболевания, признаками интоксикации и регионарного лимфаденита ($P_i=113,7$, $P_i=103,8$, $P_i=139,9$ соответственно), продолжительностью лихорадочного периода, сохранения налетов на миндалинах ($P_i=239,1$, $P_i=116,4$ соответственно). Для ОСТ – наличие тяжелой формы болезни и регионарного лимфаденита ($P_i=117,2$, $P_i=127,5$ соответственно), продолжительность лихорадочного периода, средние значения СОЭ на пике заболевания ($P_i=311,5$, $P_i=114,7$ соответственно). Для скарлатинозной инфекции это – процент тяжелых форм ($P_i=99,4$) и регионарного лимфаденита ($P_i=119,7$), средние значения СОЭ ($P_i=144,7$).

Список литературы

1. Адеишвили П.С., Шамшева О.В., Гусева Н.А. Современные представления о поражении ротоглотки при инфекционном мононуклеозе / П.С. Адеишвили, О.В. Шамшева, Н.А. Гусева // Детские инфекции. – 2012. – № 3. – С. 3.
2. Борисова О.В., Гасилина Е.С., Санталова Г.В. и др. Особенности течения инфекций, сопровождающихся синдромом ангины, у детей (по данным детского инфекционного стационара) / О.В. Борисова, Е.С. Гасилина, Г.В. Санталова и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 103–106.
3. Борисова О.В., Митрофанов А.В., Овчинникова Т.А. Синдром ангины при инфекционных заболеваниях у детей: особенности клиники, осложнения со стороны почек / О.В. Борисова, А.В. Митрофанов, Т.А. Овчинникова // Современные проблемы науки и

образования. – 2012. – № 1.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5351> (дата обращения: 14.11. 2016).

4. Ветрова А.Д. Острый тонзиллит у детей: точка зрения педиатра /А.Д. Ветрова // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 61–64.

5. Забышный А.А. Дифференциальная диагностика герпетической ангины и герпетического стоматита у детей / А.А. Забышный // Сборник статей. – 2013. – № 1. – С. 291–293.

6. Канкасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Современные взгляды на проблему острых тонзиллитов у детей / М.Н. Канкасова, О.Г. Мохова, О.С. Поздеева // Практическая медицина. – 2009. – Т. 7, № 39. – С. 55–62.

7. Куличенко Т. В., соавт. Современная диагностика и лечение острого стрептококкового фарингита и тонзиллита у детей и взрослых / Т.В. Куличенко, соавт. // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 3. – С. 38–43.

8. Полунин М.М., Титарова Л.С., Полунина Т.В. Стрептококковый тонзиллит у детей / М.М. Полунин, Л.С. Титарова, Т.В. Полунина // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 19–21.

9. Харина Д.В., Мачарадзе Д.Ш. Острый тонзиллофарингит. Рациональный выбор фармакотерапии /Д.В. Харина, Д.Ш. Мачарадзе // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 49–53.

10. Шайымбетов А.Т., соавт. Дифференциальная диагностика синдрома ангины при инфекционных заболеваниях у детей /А.Т. Шайымбетов, соавт. // Universum: медицина и фармакология. Электронный научный журнал. – 2016. – № 6.; URL: <http://7.universum.com/ru/med/archive/item/3287>.

11. Boccazzi A., Garotta M., Pontari S., Agostoni C. V. Streptococcal tonsillopharyngitis: clinical vs. microbiological diagnosis. *Infez Med.* 2011; 19 (2): 100-5.

12. Chiappini E., Principi N., Mansi N., Serra A., De Masi S. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther.* 2012; 34 (6): 1442-1458.

13. Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., Esposito S. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (1): 1-28.