

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Касохов Т. Б.¹, Цораева З. А.¹, Мерденова З. С.¹, Цораева Л. К.¹, Шляйхер А. Н.¹, Касохова В. В.², Мазур А. И.¹

¹ГОУ ВПО СОГМА Минздрава России, Владикавказ, e-mail: kasohov@mail.ru;

²ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН и правительства РСО-Алания, г. Владикавказ

В статье представлены данные исследования иммунного статуса у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями (пневмония, омфалит, менингит, сепсис). У новорожденных детей исследовали содержание в сыворотке иммуноглобулинов класса А, М, G, CD 3, CD 4, CD 8, CD 19, CD4/CD8 популяций лимфоцитов, активность лизоцима и комплемента, фагоцитарную активность и циркулирующих иммунных комплексов. Доказана выраженная депрессия клеточного и гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Полученные в результате исследования выявленные данные свидетельствуют о выраженных нарушениях клеточного иммунитета, факторах неспецифической защиты у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями, приводящей к вторичной иммунной недостаточности, что диктует необходимость включения в комплексную терапию инфекционно-воспалительных заболеваний препаратов иммуномодулирующего действия.

Ключевые слова: иммунитет, недоношенность, новорожденные, лизоцим.

INDICATORS OF IMMUNE STATUS OF NEWBORN PREMATURE INFANTS WITH INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES

Kasohov T. B.¹, Tsoraeva Z. A.¹, Merdenova Z. S.¹, Tsoraeva L. K.¹, Shljajher A. N.¹, Kasohova V. V.², Mazur A. I.¹

¹North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: kasohov@mail.ru;

²Institute of biomedical research of Vladikavkaz scientific center of the Russian academy of sciences and the government of the republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz

The article presents data from a study of the immune status of the newborn premature infants with infectious and inflammatory diseases (pneumonia, omphalitis, meningitis, sepsis). In newborn infants examined the contents of serum immunoglobulins AM, G, CD 3, CD 4, CD 8, CD 19, CD4 / CD8 lymphocyte populations, lysozyme activity and complement, and phagocytic activity of circulating immune complexes. Prove severe depression of cellular and humoral immunity and nonspecific factors of protection in newborn preterm infants with infectious and inflammatory diseases. The resulting investigation revealed evidence of violations expressed cellular immunity factors of nonspecific protection of the newborn premature infants with infectious and inflammatory diseases, resulting in a secondary immune deficiency that dictates the need for the complex treatment of infectious and inflammatory diseases preparations immunomodulatory effects.

Keywords: immunity, a prematurity, newborns, a lysozyme.

Проблема инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных остается крайне актуальной, что связано с высоким уровнем неонатальной смертности от инфекций, где они являются основной причиной смерти или осложняют течение основного заболевания. Развитие инфекционно-воспалительных заболеваний, по мнению многих авторов, во многом связано с особенностями иммунологической резистентности новорожденных. В литературе имеются данные об изменениях со стороны иммунной системы, однако полностью не изучены все изменения звеньев иммунитета при инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных. Углубленное изучение

иммунопатогенеза неонатальных инфекционных заболеваний бактериальной и смешанной этиологии позволит улучшить качество диагностики и прогноза течения болезни, обосновать и использовать рациональные методы иммунокоррекции в комплексной интенсивной терапии у новорожденных детей.

Генерализации инфекционных заболеваний различной этиологии у детей способствует широкое применение в отделениях реанимации и интенсивной терапии искусственной вентиляции легких, катетеризации центральных вен, большого количества других инвазивных процедур при недостаточно совершенной системе инфекционного контроля.

Сепсис и пневмонии считаются наиболее тяжелыми проявлениями гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных и занимают существенное место в структуре заболеваемости и смертности детей. Пневмонии встречаются с частотой от 1:1600 до 1:400 живорожденных. На фоне проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) детям с тяжелой дыхательной недостаточностью, катетеризации центральных сосудов с целью проведения инфузионной терапии и парентерального питания, антибактериальной терапии часто происходит смена возбудителя и развитие нозокомиальных поствентиляционных пневмоний, а также грибковой инфекции. Крайне актуальной остаётся проблема хронизации воспалительного процесса в бронхолёгочной системе, возникновения бронхолёгочной дисплазии у недоношенных новорожденных детей, которым проводилась ИВЛ.

Показатели летальности от неонатального сепсиса остаются высокими и составляют по данным разных авторов от 30 до 60 %. Самые высокие показатели отмечаются у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 г.).

В настоящее время доказана ведущая роль провоспалительных цитокинов и баланса их с антагонистами в выраженности и направленности системной воспалительной реакции. Известно, что грамположительные и грамотрицательные бактерии способны быть причиной синтеза и выделения провоспалительных цитокинов. В ответ на захват и процесс ингибирования моноцитами/макрофагами и нейтрофилами компонентов клеточной стенки грамотрицательных и грамположительных бактерий происходит выделение провоспалительных цитокинов, которые являются ответственными за возникновение симптомов инфекционного воспаления и интоксикации (температура, лейкоцитоз, лимфопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево; появление белков острой фазы).

Клиническая картина и особенности течения инфекционных заболеваний напрямую зависят от уровней продукции про- и противовоспалительных цитокинов и их влияния на иммунорегуляторные и эффекторные иммунные механизмы. В то же время в литературе имеется мало информации о динамике цитокинового статуса у новорожденных детей при

физиологическом и осложненном течении неонатального периода, о влиянии провоспалительных цитокинов на функциональные свойства неонатальных нейтрофилов и лимфоцитов.

Иммунная система новорожденных находится в состоянии физиологической депрессии. Иммунная регуляция осуществляется противовоспалительными цитокинами – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактором некроза опухоли (ФНО- α), альфа- и гамма-интерферонами и др., а также цитокинами, непосредственно регулирующими направление и спектр иммунного ответа (ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-7). Другие участвуют на этапе более ранней регуляции миеломоноцитопоэза и лимфопоэза (ИЛ-3, колониестимулирующие факторы). В клинической практике обычно используется определение ограниченного набора цитокинов, отражающих интенсивность локального и/или системного ответа на инфекцию. Инфекционную природу осложнений подтверждает значительный подъем уровня ИЛ-6 при сниженном содержании ФНО- α , тогда как неинфекционные осложнения сопровождаются повышенными концентрациями –ИЛ-1 без изменений в содержании ФНО- α и ИЛ-6.

В силу несостоятельности иммунной системы ребенка раннего возраста основные защитные функции выполняют пассивно приобретенные сывороточные и секреторные антитела. Сывороточные антитела в основном представлены материнским IgG, которые совершили трансплацентарный переход в эмбриональной стадии. Содержание IgG в крови новорожденного не отличается от содержания этого иммуноглобулина в крови матери (около 12 г/л). Ни IgM, ни IgA не способны к трансплацентарному переходу из организма матери в организм ребенка, поэтому IgM обнаруживается в сыворотке новорожденного в очень небольшом количестве (0,01 г/л). При инфицировании иммунная система новорожденного способна к первичному гуморальному иммунному ответу с преимущественным синтезом IgM, иммунологическая память еще не функционирует. Повышенный уровень этого иммуноглобулина (более 0,02 г/л) может свидетельствовать о внутриутробной инфекции или о внутриутробной антигенной стимуляции иммунной системы плода.

По данным Шабалова Н. П., Иванова Д. О., дети с инфекционными заболеваниями имеют задержку внутриутробного развития, хроническую внутриутробную гипоксию, у большинства детей отмечается тяжелая асфиксия и у всех детей имеют место низкие уровни IgG при высоком содержании Ig M. У недоношенных, детей и родившихся от матерей с длительным гестозом, в асфиксии имеется особенно резко выраженная недостаточность функции иммунного усиления эффекторных реакций полиморфноядерных лейкоцитов, хемотаксиса. Установлен неонатальный дефект незавершенности фагоцитоза полиморфноядерных лейкоцитов, также наиболее резко выраженный у детей, родившихся с негладким течением внутриутробного периода. К особенностям реактивности

новорожденных, обуславливающих повышенную чувствительность к инфекциям, относятся – сниженный хемотаксис, низкая бактерицидность фагоцитов, низкий уровень пропердина, комплемента, Т-хелперов, низкая продукция фактора некроза опухоли, низкие уровни IgM, IgA. Характерна гипоиммуноглобулинемия класса IgG, низкий индекс завершенности фагоцитоза.

Одной из важнейших проблем современной перинатологии является изучение процессов адаптации новорожденных детей к внеутробной жизни. Несмотря на растущий арсенал антисептических и химиотерапевтических средств и совершенствование лечебных технологий, показатели заболеваемости и смертности вследствие гнойно-септических заболеваний различной этиологии и локализации продолжают оставаться высокими. В связи с этим разработка методов терапевтического воздействия на иммунную систему больных с гнойно-септической патологией является чрезвычайно актуальной научно-практической задачей. Углубленное изучение иммунопатогенеза неонатальных инфекционных заболеваний бактериальной и смешанной этиологии позволит улучшить качество диагностики и прогноза течения болезни, обосновать и использовать рациональные методы иммунокоррекции в комплексной интенсивной терапии.

К факторам риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний, к которым относится пневмония, омфалит, менингит, сепсис, относятся – гестационный возраст менее 32 недель, масса тела менее 1500 г, внутриутробное инфицирование, безводный промежуток более 12 часов, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, тяжелая перинатальная гипоксия, снижение оценки по шкале Апгар менее 5 баллов, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии более 5 дней, необходимость применения инвазивных методов лечения (ИВЛ, катетеризация сосудов более 3 суток, зондирование желудка более 7 суток).

Загрязнения окружающей среды отходами промышленного производства, неблагоприятные социальные условия, рост потребления различных лекарственных препаратов, интенсивное использование средств дезинфекции в быту и на производстве, применение пестицидов и гербицидов в сельском хозяйстве, использование генетически модифицированных продуктов – сочетанное воздействие данных факторов на организм человека создает условия для высоких аллергенных нагрузок.

БА у детей больше распространена в регионах с массивным загрязнением окружающей среды химическими соединениями. Доказано, что в экологически неблагополучных регионах распространенность бронхиальной астмы среди детского населения в 1,8 раза превышает таковую у детей, проживающих в сравнительно благополучных в экологическом отношении районах.

Иммунная система новорожденных находится в состоянии физиологической депрессии. Биологический смысл супрессорной направленности иммунных реакций в периоде новорожденности состоит в предупреждении риска тяжелой иммунокомплексной патологии и других иммунопатологических реакций, неизбежных при контакте родившегося ребенка с огромным числом антигенов. Имеются сведения о том, что только после рождения впервые активно и широко включаются механизмы иммунного реагирования Т- и В-систем. В силу несостоятельности иммунной системы ребенка раннего возраста основные защитные функции выполняют пассивно приобретенные сывороточные и секреторные антитела.

Структурные и функциональные особенности клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа в детском возрасте определяют повышенную восприимчивость детей к различным инфекциям, склонность к генерализации инфекционного процесса, что диктует необходимость углубленного изучения патологии и разработки тактики лечения и прогноза течения.

Иммунная система больных бронхиальной астмой характеризуется снижением количества Т-лимфоцитов, обладающих супрессорной активностью, Th2 типом иммунного ответа, дисрегуляцией цитокинового каскада, активацией эозинофилов и нарушением нейрогенной и эндокринной регуляции. Первичное воспаление БА состоит в аккумуляции CD4+ хелперов 2 типа и эозинофилов в слизистой верхних дыхательных путей. Th2-клетки управляют астматическим воспалением через секрецию серии цитокинов, особенно ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13. У детей с бронхиальной астмой обычно отмечается функциональная несостоятельность Th1-клеточной системы, сниженный синтез ИНФ- γ на фоне гиперпродукции ИЛ-4 и ИЛ-10.

Множество отечественных и зарубежных работ в последнее время посвящено изучению различных аспектов патогенеза БА. Однако роль отдельных цитокинов в развитии этого заболевания до сих пор остается спорной. Таким образом, изучение цитокинового профиля у пациентов с бронхиальной астмой является чрезвычайно актуальной задачей на сегодняшний день.

Цитокины – секретируемые гликозилированные полипептиды, регулирующие и определяющие природу иммунных ответов. Эти медиаторы включаются практически в каждое звено иммунитета и воспаления: в презентацию антигена, дифференциацию клеток костного мозга, рекрутирование или активацию клеток, экспрессию адгезивных молекул, ответы острой фазы. До сих пор не существует единого мнения о группировании всех описанных цитокинов. По признакам клеточного источника их делят на моно- и лимфокины, по биологической активности – на цитокины, опосредующие гуморальный, клеточный

иммунитет, развитие аллергических реакций или обладающие иммуносупрессивными свойствами.

Чрезвычайно важной функцией цитокинов, благодаря которой они играют важную роль в патогенезе БА у детей, является регуляция воспаления. В группе провоспалительных цитокинов выделяют несколько подгрупп:

а) цитокины, обладающие хемотоксической активностью и активирующие клетки воспаления;

б) цитокины, губительно действующие на измененные клетки, усиливающие пролиферацию и дифференцировку клеток воспаления;

в) цитокины, усиливающие пролиферацию и дифференцировку костномозговых предшественников клеток воспаления и выброс их в кровь;

г) цитокины, подавляющие функцию клеток, участвующих в воспалении, и таким образом угнетающие развитие воспалительных процессов;

Цель настоящего исследования заключалась в анализе клинико-лабораторных характеристик с инфекционно-воспалительными заболеваниями у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 58 новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями (пневмония, менингит, омфалит, сепсис). Гестационный возраст в среднем составил 34–36 недель. Новорожденные дети были разделены на две группы: 1 – 33 больных группа с инфекционно-воспалительными заболеваниями, 2 группа – 25 ребенка без очагов инфекции.

Осуществлялся тщательный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, оценка факторов риска развития осложнений в раннем периоде адаптации, клиническое наблюдение и лабораторное обследование (общий анализ крови, мочи, рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости, биохимический анализ крови). Микробиологическое исследование включало посев крови, а по показаниям – посев ликвора и мочи и анализ чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам.

Всем пациентам производилась оценка иммунного статуса при помощи иммунофенотипирования лейкоцитов с использованием моноклональных антител, фагоцитарных показателей, активность лизоцима и комплемента, определения уровня иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке методом иммуноферментного анализа.

Определяли в крови относительное содержание CD популяций лимфоцитов: CD₃, CD₈ и CD₄ клеток, а также содержание клеток CD₁₉.

Результаты

Состояние иммунитета у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями характеризуется повышением ранних предшественников Т- и В- лимфоцитов, незрелых Т-лимфоцитов и нейтрофилов, дефицитом зрелых иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов), угнетением фагоцитоза.

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями

Показатели	1 группа (n=33)	2 группа (n=25)	p
CD 3, %	34,7±1,2	47,5±1,3	p< 0,05
CD 4, %	24,13±1,3	36,5±1,1	p< 0,05
CD 8, %	21,24±1,5	24,4±1,5	p>0,05
CD 19, %	11,26±0,3	14,2±0,6	p<0,05
CD4/CD8	2,1±0,2	3,6±0,3	p>0,05

Изменения показателей В-клеточного звена иммунитета включали уменьшение содержания в сыворотке крови IgA и повышение уровня IgM, IgG, что не выявило статистически достоверной разницы в обеих группах больных детей.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей гуморального иммунитета у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями

Показатели	1 группа (n=33)	2 группа (n=25)	p
Ig A, г/л	0,47±0,1	1,55±0,1	p< 0,05
Ig M, г/л	0,39±0,1	1,42±0,2	p< 0,05

Ig G, г/л	12,23±0,2	17,4 ±0,3	p< 0,05
-----------	-----------	-----------	---------

Анализ показателей факторов неспецифической защиты показал значительное их снижение у больных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей факторов неспецифической защиты у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями

Показатели	1 группа (n=33)	2 группа (n=25)	p
Активность комплемента, %	58,4 ±3,1	64,5±2,1	p< 0,05
Фагоцитарный индекс	4,2 ±1,2	6,1±1,3	p< 0,05
И.З.Ф.	2,31±0,5	4,2±0,3	p< 0,05
Активность лизоцима, %	31,1 ±1,3	34,1±1,1	p >0,05
ЦИК	29,5 ±1,2	32,5 ±0.2	p< 0,05

Из приведенных данных видно, что у детей обеих групп имеются нарушения факторов неспецифической защиты в сравнении с группой детей без очагов инфекции. Выявлены более выраженные нарушения у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями по сравнению с детьми без очагов инфекции.

Заключение

Полученные в результате исследования выявленные данные свидетельствуют о выраженных нарушениях клеточного иммунитета, факторах неспецифической защиты у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями, приводящей к вторичной иммунной недостаточности, что диктует необходимость включения в комплексную терапию инфекционно-воспалительных заболеваний препаратов иммуномодулирующего действия.

Список литературы

1. Антонов А. Г., Байбарина Е. Н., Соколовская Ю. В., Евтеева. Н. В. Объективные диагностические критерии сепсиса у новорожденных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 5-6. – С.113-115.

2. Бочарова И. И. Клинико-иммунологические варианты патологических состояний у новорожденных, родившихся у матерей с урогенитальной инфекцией (диагностика, прогнозирование, технологии ведения): автореферат. – Москва, 2008.
3. Володин Н. Н., Дегтярева М. В., Солдатова И. Г., Ашиткова Н. В. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в неонатологии. – М., 2008. – 17 с.
4. Дегтярева М. В. Иммунитет новорожденных в норме и патологии. Иммунотерапия Липопидом (обзор клинических исследований). Лекция для практикующих врачей. – М., 2010. – 24 с.
5. Касохов Т. Б., Мерденова З. С., Шляйхер А. Н. Неонатология. – 2010. – 265 с.
6. Касохов Т. Б., Касохова В. В., Цораева З. А. Становление иммунной системы и иммунопатологические состояния у детей. – 2015. – 35 с.
7. Касохов Т. Б., Мерденова З. С., Фидарова А. М., Безроднова С. М. Физиология и патология детей раннего возраста. – 2013. – Ч. 2. – 49 с.
8. Руководство по педиатрии (том Неонатология) / под ред. А. А. Баранова. – М., 2007. – 600 с.
9. Шабалов И. П. Неонатология. – Т. 2. – М., 2004. – 640 с.
10. Brill R. J., Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future // *Pediatr: Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 6, No. 3 (Suppl.). – S. 6-S8.
11. Casado F. J., Blanco Q. A. Procalcitonin. A new marker for bacterial-infection // *An Esp. Pediatr.* – 2001. – 54 (1):69-73.
12. Dammann O., Kuban K. C., Leviton A. Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* – 2002. – 8 (1):46-50.