

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИМУННОГО ОТВЕТА ПРИ ЛОКАЛЬНО-ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СЕПСИСЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

PATOGENETIC ASPECTS OF IMMUNE RESPONSE TO LOCAL INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES AND SEPSIS IN INFANTS

S. Maharramova

Summary. Socio-biological factors have a negative impact on the nature of local infectious-inflammatory diseases and sepsis in infants (type of nutrition, pregnancy complications, CNS hypoxia, thymomegaly, dysbacteriosis, hypotrophy, rickets, anemia, acute respiratory viral infection). In infants born as a result of physiological pregnancy and fed naturally, local infectious-inflammatory diseases were mild in 93.7% of cases. 55.4% of infants born as a result of pathological births and fed artificially had a severe form of local infectious-inflammatory diseases. In infants with premorbid background and concomitant thymomegaly and dysbacteriosis, severe forms of local infectious-inflammatory diseases were found in 84.0% and 82.2% of cases, respectively.

Keywords: LiID, sepsis, immune systems, immunoglobins, infants.

Магеррамова Сара Гусейнага гызы

Н.с., Институт Генетических ресурсов НАН

Азербайджана, г. Баку

huseynaga.gurbanov@gmail.com

Аннотация. Социально-биологические факторы негативно влияют на характер местных инфекционно-воспалительных заболеваний и сепсиса у новорожденных (тип питания, осложнения беременности, гипоксия ЦНС, тимомегалия, дисбактериоз, гипотрофия, рахит, анемия, ОРВИ). У новорожденных, рожденных в результате физиологической беременности и вскармливаемых естественным путем, местные инфекционно-воспалительные заболевания протекали в легкой форме в 93,7% случаев. 55,4% новорожденных, рожденных в результате патологических родов и вскармливаемых искусственно, имели тяжелую форму местных инфекционно-воспалительных заболеваний. У детей грудного возраста с преморбидным фоном и сопутствующей тимомегалией и дисбактериозом тяжелые формы местных инфекционно-воспалительных заболеваний выявлялись в 84,0% и 82,2% случаев соответственно.

Ключевые слова: LiID, сепсис, иммунный систем, иммуноглобины, дети грудного возраста.

С каждым годом продолжает увеличиваться число больных с аллергической патологией, в том числе локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями (ЛИВЗ) и сепсисом [1, 2, 4, 11]. ЛИВЗ и сепсис связан, в первую очередь с воздействием факторов окружающей среды и генетической предрасположенностью организма [3, 6, 10]. ЛИВЗ и сепсис у детей грудного возраста встречаются довольно часто [9, 13, 14]. Они занимают особое место среди заболеваний с тяжелым клиническим течением и осложнениями, которые становятся причиной смерти. Сепсис, перенесенный в грудном возрасте, у детей более старшего возраста становится причиной разных нарушений. В последние годы сепсис стал намного чаще встречаться у детей, а также и у взрослых. Несмотря на наличие новых антибиотиков широкого спектра действия и антисептических средств, за последние 50 лет количество заболевших сепсисом увеличилось в 10 раз. Известно, что сепсис обычно развивается после локального воспалительного процесса. Исследования последних лет доказывают, что локальный воспалительный процесс лишь тогда переходит в сепсис, когда ослабевают защитные силы организма. Однако, несмотря на это

в современной литературе по иммунологии нет конкретных данных, касающихся влияния того или иного преморбидного фона на иммунную систему ребенка при ЛИВЗ.

В последние 20 лет, при рассмотрении перехода локальных воспалительных процессов в сепсис, особое внимание уделяется роли дисбактериоза в кишечнике. Как при одной, так и при другой болезни может наблюдаться дисфункция иммунной системы и снижение защитных сил организма, что в свою очередь может способствовать переходу локального воспалительного процесса в сепсис [5]. В литературе имеются очень скудные сведения, относительно лечебных и профилактических мер, которые при терапии локальных воспалительных заболеваний и сепсиса грудных детей проводятся в зависимости от преморбидного фона либо тех или иных иммуно-метаболических изменений. Помимо того, что сведений очень мало, они носят еще и противоречивый характер, что лишний раз подтверждает необходимость и важность проведения соответствующих исследований в данной области. Стало очевидным, что в основе патогенеза сепсиса лежит запуск цитокиново-

го каскада, включающего продукцию как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Баланс между этими оппозитными группами медиаторов во многом определяет характер течения и исход гнойно-септических заболеваний [8, 12, 15]. Однако, несмотря на это в современной литературе по иммунологии нет конкретных данных, касающихся влияния того или иного преморбидного фона на иммунную систему ребенка при локальных инфекционно-воспалительных заболеваниях. Также отсутствуют сведения о переходе (трансформации) локальных воспалительных заболеваний в сепсис в результате воздействия вредных социально-биологических факторов. Учитывая изложенное выше, мы поставили себе целью осуществить настоящую исследовательскую работу.

Цель исследования

Цель исследования заключалась в изучении роли некоторых социально-биологических факторов, вида питания младенца, особенностей внутриутробного развития, тимомегалии, дисбактериоза, ОРВИ (острой респираторной вирусной инфекции) в трансформации ЛИВЗ в сепсис у детей грудного возраста и обосновании аргументированных подходов лечения.

Методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 487 грудных младенцев с ЛИВЗ. Для сравнения иммуно-метаболических параметров были отобраны 60 практически здоровых детей. Эти дети соответственно возрасту были разделены на 3 группы: I группа — 20 детей в возрасте 1–6 месяцев; II группа — 20 детей в возрасте 7–12 месяцев; III группа — 20 детей в возрасте 1–3 лет. Для выяснения состояния клеточного иммунитета, путём использования моноклональных антител, определяли Т-лимфоциты и их субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+, CD14+, CD16+, CD19+. В настоящее время это считается самым надежным исследованием. Для определения функциональной активности лимфоцитов использовалась реакция бласттрансформации [7]. С целью изучения состояния гуморальной иммунной системы с помощью метода определяли в сыворотке крови количество иммуноглобулинов А, М, G (IgG1, G2, G3, G4). Количество IgE в сыворотке крови устанавливали иммуноферментным методом, с использованием реактивов швейцарской фирмы "Pharmacia Diagnostic AB". Наряду с иммуноглобулинами в сыворотке крови определяли также мало-, средне- и крупномолекулярные белковые фракции циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК). Для выявления показателей неспецифического иммунитета определяли количество нейтрофилов в 1 мкл крови. Функциональную активность нейтрофилов устанавливали посредством теста восстановления ни-

тросинего тетразолия (НСТ-тест). На начальном этапе исследования для выявления пренатальных факторов риска и роли преморбидных состояний в трансформации ЛИВЗ и сепсис в постнатальном периоде, исследуемые дети были разделены на группы следующим образом. В I группу были включены 16 детей, родившихся в ходе физиологической беременности и физиологических родов. Во II группу вошли 18 детей, родившихся в результате патологической беременности, но при физиологических родах. В III группу были включены 15 детей, родившихся от матерей с нефропатией беременности при патологических родах. У этих детей в раннем неонатальном периоде выявлялось гипоксическое повреждение центральной нервной системы I и II степени. В IV группу вошли 18 детей, матери которых во время беременности страдали нефропатией. У этих детей к ЛИВЗ присоединилась еще и ОРВИ. В V группу были включены 18 детей, которые родились после патологически протекавшей беременности. У них ЛИВЗ протекал на фоне тимомегалии I–III степени. В VI группу вошли 28 младенцев грудного возраста, которые были рождены при патологических родах. ЛИВЗ у этих детей развивался на фоне дисбактериоза.

Наряду с этим, для изучения влияния на течение ЛИВЗ преморбидных заболеваний и питания, часть выбранных для исследования больных детей, была сгруппирована также по другому принципу. Эти пациенты были разделены на 3 группы. I группа в этом случае состояла из детей, родившихся после физиологического течения родов. У них постнатальное развитие протекало нормально и они, в свою очередь, были разделены на 2 подгруппы: в подгруппу IA вошли 15 детей с естественным кормлением, а в подгруппу IB 15 детей с искусственным кормлением. В группу IIA вошли 17 детей с ЛИВЗ, который развился на фоне рахита и анемии. И наконец, в группу IIIA включили 19 детей с ЛИВЗ, который развился на фоне гипотрофии, анемии и рахита.

Результаты исследования

Наши исследования, которые заключались в наблюдении за динамикой протекания локальных инфекционно-вирусных заболеваний подтверждают, что в причине возникновения этой болезни важное значение имеет влияние на организм ребенка ante-, intra- и постнатальных факторов риска. У детей ЛИВЗ чаще всего встречается в результате влияния 2-х и более факторов преморбидного фона (рис. 1). У детей, родившихся от физиологической беременности (I группа), в 93,7% ЛИВЗ имело легкое течение, а в 6,3% среднюю степень тяжести. Формы с тяжелым течением не встречались.

У детей, которые родились в результате родов с патологическим течением и были включены во II



Рис. 1. Краткая клиническая характеристика локального инфекционно-воспалительного заболевания в зависимости от характера преморбидного фона у грудных детей в возрасте 6–12 месяцев

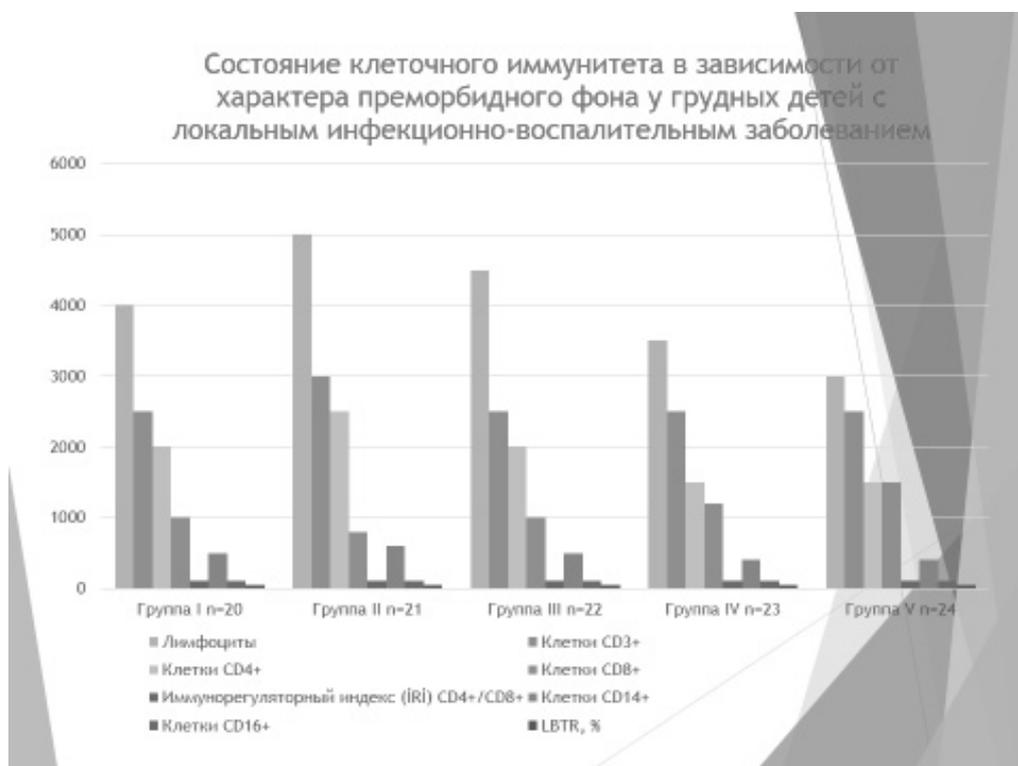


Рис. 2. Состояние клеточного иммунитета в зависимости от характера преморбидного фона у грудных детей.

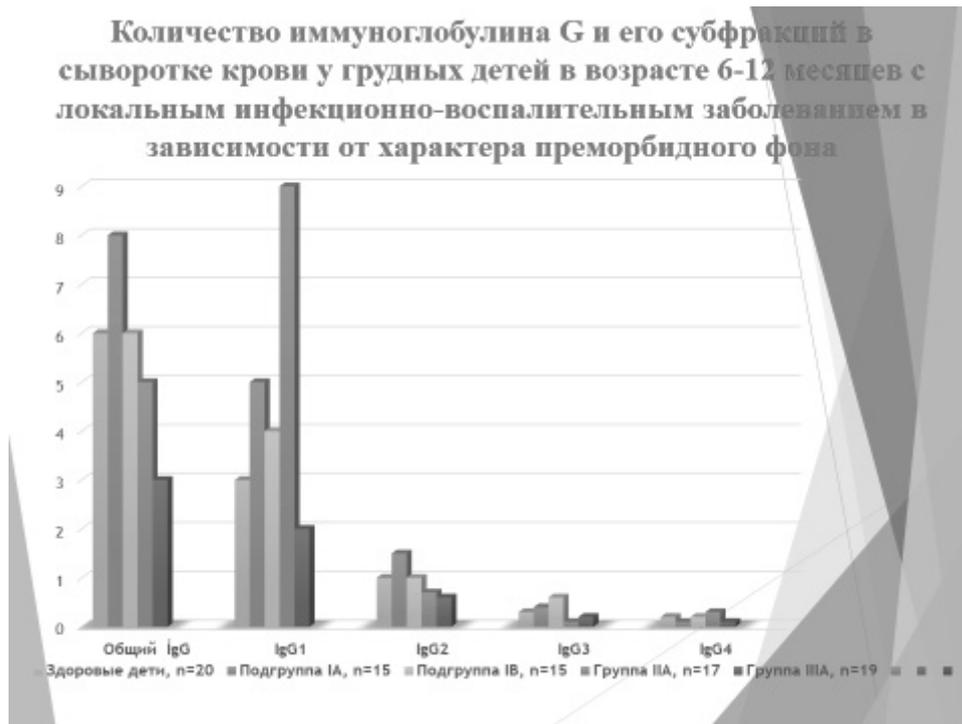


Рис. 3. Состояние клеточного иммунитета в зависимости от характера преморбидного фона у грудных детей с локальным инфекционно-воспалительным заболеванием

группу, ЛИВЗ легкой и средней степени тяжести составили 55,4% и 27,8% соответственно. Среди детей, включенных в V группу (у которых была выявлена тимомегалия), доля больных с лёгким течением ЛИВЗ составила всего 4% от общего числа, а 84% были с тяжелым течением ЛИВЗ. У детей грудного возраста, страдающих ЛИВЗ, в зависимости от преморбидного фона в показателях клеточного и гуморального иммунитета были выявлены острые изменения. Наши исследования свидетельствуют, что у 31,3% детей с ЛИВЗ, родившихся в результате нормальной физиологической беременности, выявляется умеренная активация в клеточном и гуморальном иммунитете. Однако, у детей, включенных во 2-ю группу (родившихся от беременности с патологическим течением) в 22,2% случаев обнаружилось ослабление показателей клеточной иммунной системы. Изменения, аналогичные указанным, мы наблюдали также и в других группах. Например, у детей грудного возраста, у которых ЛИВЗ наблюдался на фоне тимомегалии и дисбактериоза, особенно остро проявлялось состояние иммунодефицита.

На следующем этапе исследований у детей грудного возраста, страдающих ЛИВЗ, изучали состояние иммунной системы в зависимости от вида кормления. У детей с естественным грудным вскармливанием (группа 1А) микроб-антигенные воздействия в 80–87% случаев

становятся причиной активизации клеточно-гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты организма. В то же время у детей с ЛИВЗ, которые находились на искусственном вскармливании (группа 1В), показатели клеточно-гуморального иммунитета были понижены на 20–46%, а иммунные реакции нейтрофильного генеза соответственно ослабевали на 26,7–46,7%.

У детей грудного возраста, включенных в группу 2А, ЛИВЗ развивался на фоне анемии и рахита. У них отмечалось резкое ослабление функций иммунной системы, существенно сократилось количество Т-лимфоцитов (CD4+ и CD14+ клетки), а также наблюдались ослабление иммунитета нейтрофильного генеза и умеренная нейтропения.

Дети грудного возраста, включенные нами в III группу, в качестве преморбидного фона имели анемию, гипотрофию и рахит. Функции иммунной системы у них были резко ослабленными. У детей из этой группы в результате уменьшения количества CD-4+ клеток (то есть Т-хелперов) нарушается синтез иммуноглобулинов клетками CD-19+ (В-лимфоцитами). По этой причине в сыворотке крови пациентов из указанной группы IgA, IgM и IgG понижаются и обнаруживаются ниже нормы (рис.3). Нейтропения встречалась у них в 63% случаев, изменения IgG в 42% случаев.

В данном случае, для изучения взаимосвязи между состоянием иммунного гомеостаза и степенью тяжести процесса сепсиса у больного ребенка, определяли состояние клеточного и гуморального иммунитета в крови у 15 детей со средней формой сепсиса и 20 детей с тяжелой формой сепсиса. Анализ указанных иммунологических параметров и некоторых показателей неспецифического иммунитета показал, что вне зависимости от степени тяжести септического процесса у этих детей во всех показателях иммунной системы, по сравнению со здоровыми детьми, наблюдаются достоверные изменения. Эти изменения выражаются в увеличении количества CD+8 T-супрессоров и понижении других иммунологических показателей — лимфоцитов, CD3+ (Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперов), CD14 и CD16 клеток (рис. 2), а также индекса иммунорегуляции и БТРЛ (бластотрансформационной реакции лимфоцитов).

При индивидуальном анализе иммунологических параметров каждого пациента выявили, что параметры клеточного иммунитета при средней тяжести течения сепсиса были ниже минимального показателя нормы в 34–67% случаев, при тяжелом его течении — в 45–85% случаев. У детей грудного возраста с ЛИВЗ, изучали показатели гуморального иммунитета в зависимости от отягчающего преморбидного фона. В данном случае выявили изменения в количестве иммуноглобулинов. Так, например, количество IgG по сравнению с нормой уменьшилось в 1,5 раза. Видимо причиной этого является воздействие бактериальных факторов на процесс дифференциации клеток CD4+ (хелпер) и CD+8 (супрессор).

Краткая клиническая характеристика локального инфекционно-воспалительного заболевания в зависимости от характера преморбидного фона у грудных детей в возрасте 6–12 месяцев

В формировании иммунологических реакций в организме активно участвуют субфракции IgG — IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 (рис. 3). Субфракции IgG1 и IgG3 ускоряют опсонизацию бактерий, повышают фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. А субфракции

IgG2 и IgG4 состоят из полисахаридных антител бактерий. Как видим на слайде, у грудных детей с ЛИВЗ в возрасте 6–12 месяцев, уровни субфракций IgG3 и IgG4 понизились.

ВЫВОДЫ

1. У детей грудного возраста на характер протекания локального ЛИВЗ и сепсиса негативно влияют социально-биологические факторы (вид кормления, осложнения беременности, гипоксическое повреждение ЦНС, тимомегалия, дисбактериоз, гипотрофия, рахит, анемия, подключение острой респираторной вирусной инфекции). Степень тяжести ЛИВЗ зависит от наличия или отсутствия указанных выше преморбидных состояний. У детей, родившихся от беременности с физиологическим течением и естественным кормлением, ЛИВЗ в 93,7% случаев оказывается с легким течением. У детей, которые родились в результате родов с патологическим течением и были на искусственном вскармливании, в 55,4% ЛИВЗ протекала тяжело. Дети, имевшие преморбидный фон и сопутствующую тимомегалию либо дисбактериоз, в 84,0% и 82,2% случаев, соответственно, обнаруживали тяжёлое течение ЛИВЗ.
2. Изменение у детей грудного возраста таких параметров иммунной системы, как количество продуктов перекисного окисления липидов и молекул с малой массой (МММ), играют важную роль в механизме патогенеза развития ЛИВЗ и сепсиса. Имеется определенная взаимосвязь между изменением указанных показателей и особенностями клинического течения заболевания. В этой взаимосвязи большое значение имеет характер преморбидного фона.
3. У детей грудного возраста для уточнения диагностики сепсиса, прогнозирования трансформации ЛИВЗ в сепсис и для определения вероятных результатов заболевания (выздоровление, осложнение и летальный исход) иммунные параметры (CD4+, CD16+, LBRT, IgG2, IgG4) могут считаться достоверными критериями в установлении динамики патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганковская О.А. «Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов TLR2 и TLR9 с преждевременными родами и внутриутробным инфицированием» // Медицинская иммунология, 2010, № 1–2, с. 87–94.
2. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Порядин Г.В., и др. Изменение показателей врожденного иммунитета при тяжелой бронхиальной астме у детей // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1, с. 99–106.
3. Глинцбург А.Л., и др. «Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атеросклероза». // Российский кардиологический журнал 2010, № 2, с. 92–96.
4. Глушенко В.А. Структура заболеваемости внутрибольничными инфекциями в многопрофильном стационаре // Глав врач, 2017, № 5–6, с. 40–43.

5. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В и др. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, 196 с.
6. Малкова Е.М., Помогаева А.П., Кравец Е.Б. и др. Внутриутробные инфекции у новорожденных: использование генодиагностики, клинические особенности и подходы к лечению // Педиатрия.-2003. -№ 1. -С.36–40.
7. Манина И.В., Сергеев В.Ю., Голубцова Н.В., Сергеев А.Ю. Модификация реакции бласттрансформацию лимфоцитов для применения в аллергологической практике//Российский биотерапевтический журнал. 2018, Т. 17, № 2, с. 88–92.
8. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Прак. медицина, 2010, т. 45, № 6, с. 41–43.
9. Свистушкин В.М. Бактериальнык инфекции лор–органов: деликатная терапия // Медицинский совет. 2017, № 8, с. 58–63.
10. Annunziato F, Romagnani S. The transient nature of the Th17 phenotype //Eur. J. Immunol., 2010, vol. 40 № 12, p.3312–3316.
11. Brown, G.D.; Willment, J.A.; Whitehead, L. C-type lectins in immunity and homeostasis. Nat. Rev. Immunol.2018, 18, 374–389.
12. Cayrol, C.; Girard, J.-P. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family//Immunol. Rev. 2018,281, pp.154–168.
13. Melern E., Pershagen Pathophysiology of asthma: lessons from genetic research with particular focus on severe asthma// J. of Internal Medic. 2012, vol. 272, № 2, p. 108–120.
14. Redegeld, F.A.; Yu, Y.; Kumari, S.; Charles, N.; Blank, U. Non-IgE mediated mast cell activation//Immunol. Rev.2018, 282, 87–11
15. Wojcik-Pszczola K., et al. Connective tissue growth factor regulates transition of primary bronchial fibroblasts to myofibroblasts in asthmatic subjects//Cytokine, 2018, Vol. 102, pp. 187–190.

© Мәрепрамова Сара Гусейнага гызы (huseynaga.gurbanov@gmail.com).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Баку