

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов М.В., Журавлева Н.В., Ярлыков С.А. // Вестн. оторинолар. – 1985. – № 2. – С. 40–43.
2. Бережной В.В., Качаловская Т.П. // Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 1981. – № 5. – С. 46–50.
3. Кручинина И.Л., Гаращенко Т.И., Лезгин М.Х. // Вестн. оторинолар. – 1983. – № 4. – С. 8–12.
4. Чебуркин А.В., Тюркян Р.А., Викирева З.Н. // Синдромологическая структура заболеваний у детей раннего возраста / Под ред. В.В. Гаврюшова. – М., 1985. – Т. 263. – С. 10–17.
5. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Благословенский Г.С. и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1993. – Т. 38. – С. 22–23.
6. Подосинников И.С., Качанова С.В., Блинов А.Е. и др. Особенности функции иммунного надзора у новорожденных с внутриутробным инфицированием. – С-Петербург, 1997. – С. 48–49.
7. Becken E.T., Daly K.A., Lindgren B.R. et al. // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2001. – Vol. 127, № 5. – P. 517–522.
8. Минасян В.С. Особенности заболеваний среднего уха у новорожденных и детей грудного возраста: Дисс...на докт. мед. наук. – М., 2004.

© Коллектив авторов, 2006

*Е.В. Аронскинд, И.А. Тузанкина, О.П. Ковтун, В.Н. Шершнева,
М.Н. Мухамедзян, О.А. Уфимцева*

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНТАГЛОБИНА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ НА ДИНАМИКУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПРОТЯЖЕНИИ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Кафедра неврологии детского возраста и неонатологии Уральской Государственной медицинской академии,
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Институт промышленной экологии УрО РАН, Областная детская
больница №1, ОДБВЛ «Особый ребенок», г. Екатеринбург, РФ

Авторы наблюдали и провели иммунологическое обследование 95 недоношенных детей, родившихся до 34-й недели гестации с массой тела менее 2000 г и имевших различные варианты инфекционно-воспалительных заболеваний. Сравнительный анализ динамики иммунологических показателей проведен на протяжении первого года жизни в 2 группах детей – получивших в неонатальный период курс Пентаглобина (29 детей) и не получивших этот препарат (66 детей). Было показано, что применение Пентаглобина сопровождалось повышением абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов с увеличением их функциональной активности в возрасте 3–6 мес, повышением уровня IgG в возрасте 2 мес с последующим его существенным снижением в интервале 3–6 мес, увеличением содержания общего IgE в возрасте старше 2 мес. Существенного влияния курса Пентаглобина на содержание CD4 и CD8 и IgM и IgA не выявлено. Во втором полугодии жизни показатели иммунного профиля у недоношенных детей, получивших и не получивших Пентаглобин в неонатальном периоде, не отличались.

Authors performed follow up and immunologic examination of 95 prematurely born children born before 34 week of gestation with body weight less than 2000 g and with different infectious inflammatory diseases. Dynamic of immunologic parameters during first year of life was compared in two groups of children-patients treated by Pentaglobin in neonatal period (29 children) and patients who had not treated by this preparation (66 children). Authors showed that Pentaglobin usage was followed by an increased absolute number of neutrophiles and monocytes and increasing if their functional activity in the age 3–6 months, by increased IgG level in the age of 2 months with subsequent its significant decreasing in between 3rd and 6th months of life; by increased total IgE level after 2nd month of life. There were no significant Pentaglobin influence upon the number of CD4 and CDS and upon IgM and IgA level. There were no significant difference in immunologic parameters of children treated and non-treated by Pentaglobin in 2nd half of first year of life.

Очевидным для современного неонатолога является утверждение, что «золотым стандартом» терапии неонатального сепсиса является одновременное использование наряду с рациональной антибактериальной терапией препарата, обогащенного IgM, – Пентаглобина [1–3]. Особенно актуально использование указанной эффективной терапевтической стратегии для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) у недоношенных детей, что во многом определяется особенностями их иммунного профиля [1, 4].

Как известно, основная часть IgG передается от матери к плоду через плаценту только на 34-й неделе беременности, и этот процесс можно назвать первой пассивной иммунизацией в жизни человека. Недоношенные дети со сроком гестации менее 32 нед имеют концентрацию IgG в сыворотке крови менее 4 г/л, в то время как у доношенных детей она составляет около 10 г/л. Через неповрежденную плаценту не проникают IgA, M, E, D. Синтез собственных Ig в период внутриутробного развития плода весьма ограничен. Иммунная система плода пребывает как бы в дремлющем состоянии, так как плод находится в стерильных условиях, огражден от антигенного воздействия [1, 4].

Следовательно, дети, родившиеся преждевременно, имеют низкий уровень всех Ig и при развитии инфекционного процесса нуждаются в коррекции пассивно введенными Ig, что может способствовать их выздоровлению [1–3]. Механизм участия Пентаглобина в создании противоинфекционной защиты известен, однако, до настоящего времени неясно, какое влияние оказывает применение Пентаглобина в неонатальном периоде на формирование иммунной системы недоношенных детей на первом году жизни.

Цель исследования – оценить влияние применения Пентаглобина для лечения ИВЗ в неонатальном периоде на динамику показателей иммунного профиля недоношенных детей на протяжении первого года жизни.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование включено 95 недоношенных детей, родившихся до 34-й недели гестации с массой тела менее 2000 г, и находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии областной детской клинической больницы №1 г. Екатеринбург (главный врач – канд. мед. наук С.Н. Боярский) в 2003–2004 гг. Доля глубоко недоношенных детей в исследуемой группе составила 74%. Катамнестическое наблюдение за детьми проводили на базе областной детской больницы восстановительного лечения «Особый ребенок» г. Екатеринбург (главный врач – П.В. Бахарев).

Было выделено 2 группы детей: 1-я – 29 детей, получивших стандартный курс Пентаглобина (трехкратное введение); 2-я – 66 детей, в лечении которых не использовали Пентаглобин.

Критерии включения в 1-ю группу исследования:

1) недоношенные дети с диагнозами: неонатальный сепсис, некротический энтероколит (n=21);

2) глубоко недоношенные дети с затяжным течением локализованных ИВЗ бактериальной этиологии (энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой, пневмония, инфекция мочевыводящих путей) (n=8).

Критерии включения во 2-ю группу исследования:

1) недоношенные дети с диагнозами: локализованные ИВЗ бактериальной этиологии (энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, омфалит) (n=66).

Критерии исключения из групп:

1) дети, получившие трансфузию Пентаглобина до 10-х суток и после 1-го месяца жизни;

2) наличие множественных врожденных пороков развития;

3) наличие врожденной эндокринной патологии (врожденный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников);

4) дети из двоен;

5) наличие синдрома задержки внутриутробного развития плода;

6) летальный исход.

Дети исследуемых групп значительно не отличались по сроку гестации – 28,5 (27,5 – 30) нед и 29 (28 – 31,5) нед в 1-й и 2-й группе соответственно, и массе тела при рождении – 1350 (1120 – 1490) г и 1430 (1170 – 1650) г, что позволило провести нам корректные сравнения.

Всем детям проводили стандартный комплекс лечения ИВЗ, включающий антибактериальную, инфузионную и симптоматическую терапию. Пентаглобин применяли детям в возрасте от 10 до 30 суток жизни в дозе 5 мл/кг массы тела в сутки через день трехкратно, со скоростью введения не более 1,7 мл/кг/ч.

Комплексную оценку состояния иммунной системы проводили в отделе клинической иммунологии ОДКБ №1 (зав. лаб. – канд. мед. наук М.М. Мурзина). Проанализировали иммунологические параметры в первые 10 суток жизни (до трансфузии препарата) и после трансфузии Пентаглобина в возрасте 2 мес, 3–6 мес и 7–12 мес жизни. Иммунологическое исследование после трансфузии Пентаглобина проводили детям в удовлетворительном состоянии, без признаков вирусных или бактериальных инфекций.

Анализировали лейкоцитарную формулу с оценкой абсолютного и относительного содержания лейкоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. Количественное определение популяций и субпопуляций лимфоидных клеток проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (г. Москва).

Определяли относительное и абсолютное количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD16+, CD25+, CD56+, CD95+ лимфоцитов, концентрацию сывороточных IgA, M, G методом простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al. с использованием моноспецифических и стандартных сывороток производства НИИ им. Гамалеи. Концентрацию общего IgE определяли методом трехфазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ООО «Хема-медика» г. Москва, фотометром «Labsystems Multiskan MS». Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов оценивали в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза микробными полисахаридами (зимозан) с латексными частицами. Для проведения метода использовали тест-наборы ООО «Диа-М» г. Москва.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием критерия z и степени его достоверности. Распределения большинства рассматриваемых показателей асимметричны и отличались от нормального. Поэтому использовали квартильный анализ, а проверку значимости различий между независимыми группами проводили по непараметрическому критерию Краскала–Уоллеса. Различия групп считали статистически значимыми при его уровне меньше 0,05 [5].

Результаты и их обсуждение

Анализируя исходное (рис. 1), до применения Пентаглобина, состояние иммунного профиля недоношенных детей, у части которых (1-я группа)

после 10-х суток жизни отмечено ухудшение состояния, связанное с развитием или прогрессированием ИВЗ, выявлены достоверно более высокие абсолютные значения нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов по сравнению с аналогичными показателями у детей 2-й группы ($p < 0,05$).

Выявленные изменения свидетельствуют о раннем, в первые 10 суток жизни, развитии инфекционного процесса у наблюдаемых недоношенных детей. В возрасте 2 мес у детей обеих групп абсолютное число нейтрофилов и моноцитов существенно снизилось, абсолютное содержание лимфоцитов у больных 1-й группы достоверно не изменилось, а во 2-й группе – увеличилось. После применения Пентаглобина, в возрасте 3–6 мес, у детей 1-й группы отмечены значимо большие абсолютные значения нейтрофилов по сравнению с детьми 2-й группы, что может свидетельствовать об активационном влиянии Пентаглобина на клетки, обеспечивающие врожденный иммунитет ($p < 0,05$). Подтверждением влияния применения Пентаглобина на активацию факторов неспецифической защиты, являлся повышенный уровень моноцитов в возрасте 3–6 мес у детей, получивших курс Пентаглобина. Абсолютное число нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов во 2-м полугодии жизни у детей обеих групп было одинаковым. При этом у детей, получивших Пентаглобин, к возрасту 7–12 мес абсолютное число нейтрофилов и моноцитов достоверно снизилось.

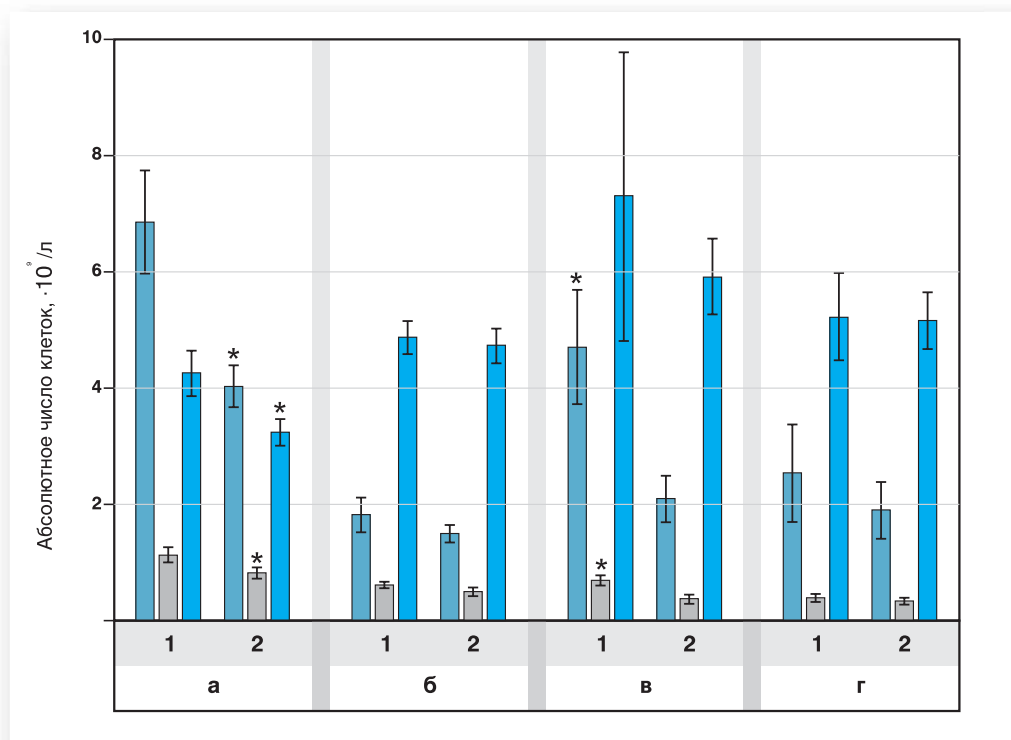


Рис. 1. Динамика абсолютного числа нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов на протяжении первого года жизни у наблюдаемых недоношенных детей. 1-й столбик – нейтрофилы, 2-й столбик – моноциты, 3-й столбик – лимфоциты; здесь и на рис. 2–4: 1 – 1-я группа, 2 – 2-я группа, а – первые 10 суток жизни, б – 2 мес, в – 3–6 мес, г – 7–12 мес; * $p < 0,05$.

Выявлены достоверно большие абсолютные значения нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза (рис. 2) у детей 1-й группы в первые 10 суток жизни до применения Пентаглобина, что подтверждает предположение о раннем начале инфекционного процесса ($p < 0,05$). Однако, несмотря на достоверно большее абсолютное число нейтрофилов, их функциональная активность сопоставима с таковой у детей 2-й группы, о чем свидетельствует отсутствие достоверных отличий в значениях фагоцитарного числа у детей обеих групп.

В возрасте 2 мес у детей обеих групп отмечалось снижение абсолютных значений нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза и их функциональной активности (фагоцитарное число). В дальнейшем после 3-го месяца жизни и до конца первого года эти показатели не имели существенной динамики у детей обеих групп.

Исходно в первые 10 суток жизни у детей 1-й группы абсолютное содержание CD4 и CD8 было выше, чем у больных 2-й группы. В возрасте 2 мес у больных обеих групп отмечалось увеличение абсолютных значений этих субпопуляций Т-лимфоцитов. ИРИ при первом исследовании был одинаковым у детей обеих групп, а в возрасте 2 мес он несколько снизился у больных после курса Пентаглобина. В возрасте старше 3 мес и до конца первого го-

да у детей, получивших Пентаглобин, уровень CD4 и CD8 существенно не изменялся на фоне тенденции к увеличению ИРИ. У детей 2-й группы в возрасте 3–6 мес отмечалось увеличение уровня CD4 и CD8 без динамики ИРИ (рис. 3).

Отмечено достоверно более высокое содержание IgA (рис. 4) у детей 1-й группы в первые 10 суток жизни и в возрасте 2 мес ($p < 0,05$). Антитела данного класса могут быть как материнского происхождения, так и являться результатом собственной продукции, так как разделить их на этой стадии развития сложно. Однако наличие антител класса IgA независимо от их генеза является следствием внутриутробного воздействия антигенных стимулов. К возрасту 3–6 мес уровень IgA у детей, получивших Пентаглобин, не имел существенной динамики, а во 2-м полугодии жизни имел тенденцию к увеличению. У детей 2-й группы содержание IgA в первом полугодии жизни достоверно не изменялось, а после 6 мес заметно увеличилось. В целом, начиная с 3-го месяца жизни, концентрация IgA у детей обеих групп не различалась.

Исходный уровень IgG не отличался у больных 1-й и 2-й групп.

Концентрация IgG у детей 1-й группы через 1 месяц после окончания курса Пентаглобина была значимо больше по сравнению с детьми 2-й группы, как результат циркуляции Пентаглобина

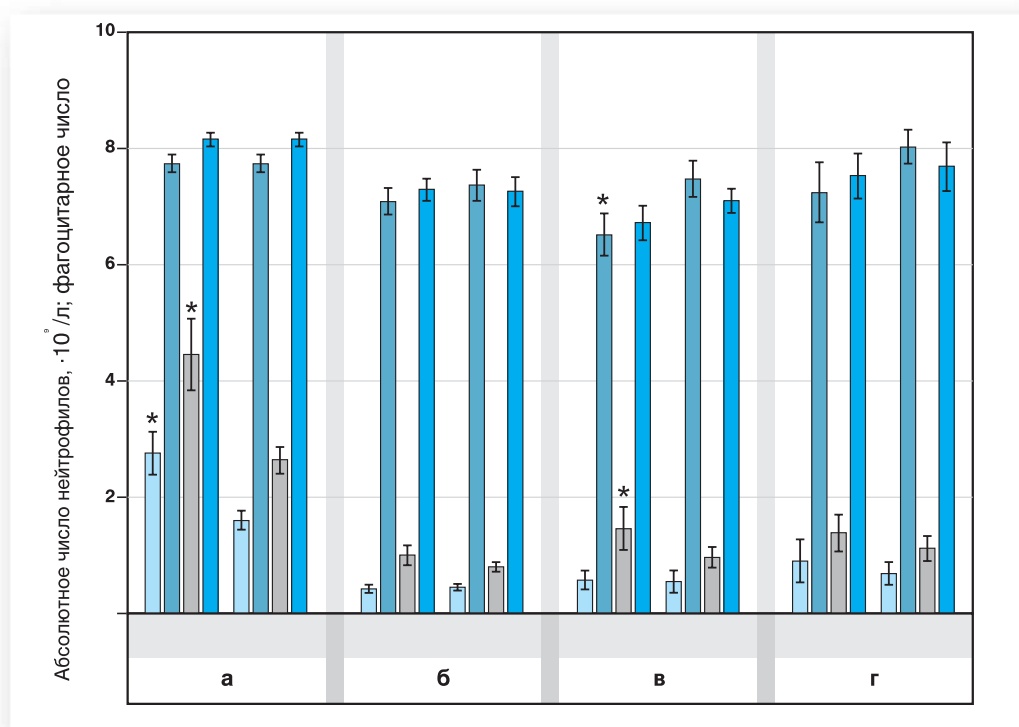


Рис. 2. Динамика абсолютного количества нейтрофилов и фагоцитарного числа в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза на протяжении первого года жизни у наблюдаемых недоношенных детей.

1-й столбик – абсолютное число нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте, 2-й столбик – фагоцитарное число в спонтанном НСТ-тесте, 3-й столбик – абсолютное число нейтрофилов в стимулированном НСТ-тесте, 4-й столбик – фагоцитарное число в стимулированном НСТ-тесте.

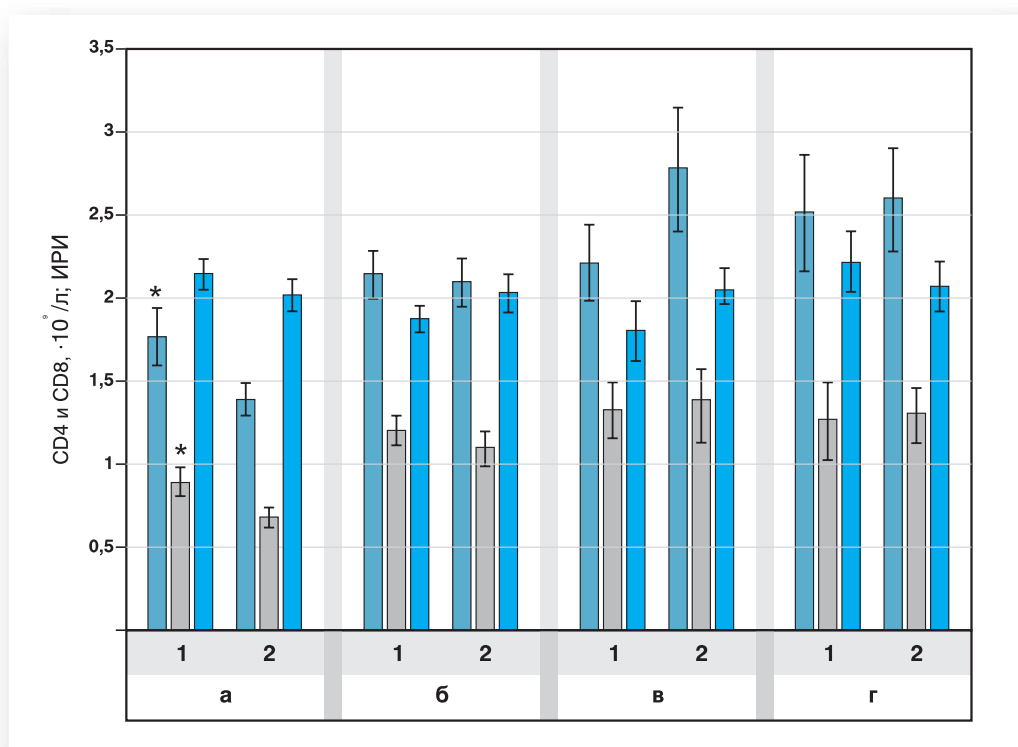


Рис. 3. Динамика абсолютного числа CD4+лимфоцитов, CD8+лимфоцитов и ИРИ на протяжении первого года жизни у наблюдаемых недоношенных детей. 1-й столбик – CD4, 2-й столбик – CD8, 3-й столбик – ИРИ.

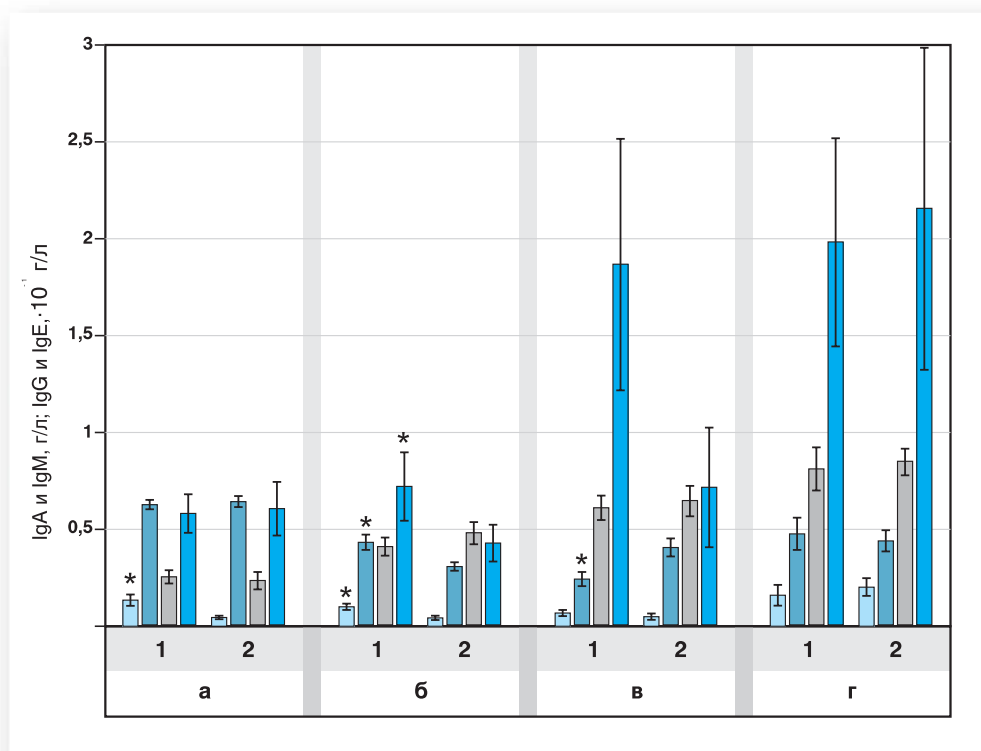


Рис. 4. Динамика содержания сывороточных IgA, IgG, IgM и общего IgE на протяжении первого года жизни у наблюдаемых недоношенных детей. 1-й столбик – IgA, 2-й столбик – IgG, 3-й столбик – IgM, 4-й столбик – общий IgE.

в системном кровотоке ($p < 0,05$). Но в возрасте 3–6 мес, после элиминации введенных с препаратом IgG, у детей 1-й группы выявлена достоверно более низкая концентрация IgG по сравнению с детьми, не получавшими Пентаглобин ($p < 0,05$). Выявленные изменения связаны с более ранним и активным синтезом собственных Ig у детей с локализованными ИВЗ в неонатальном периоде. Во 2-м полугодии жизни уровень IgG у детей 1-й группы существенно вырос и не отличался от такового у детей, не получавших Пентаглобин. У больных 2-й группы в возрасте 2 мес концентрация IgG была достоверно ниже, чем у детей после курса Пентаглобина. Начиная с 3-го месяца жизни, синтез IgG у детей 2-й группы активизировался и его уровень до конца первого года заметно не изменялся.

Исходно и на протяжении всего первого года жизни уровень IgM не отличался у детей обеих групп, имея неуклонную тенденцию к нарастанию, начиная со 2-го месяца жизни.

В первые 10 суток жизни уровень общего IgE не отличался у детей обеих групп. В возрасте 2 мес и особенно после 3-го месяца концентрация общего IgE у детей, получивших Пентаглобин, имела

выраженный прирост. Для новорожденных детей характерна генетически обусловленная готовность к синтезу данного класса Ig, которая и реализовалась у детей, получивших курс Пентаглобина. У детей 2-й группы существенное увеличение содержания общего IgE отмечалось во 2-м полугодии жизни. В этом возрасте уровень общего IgE не имел отличий у детей обеих групп.

Таким образом, курсовое применение Пентаглобина в неонатальном периоде для лечения ИВЗ у недоношенных детей сопровождается повышением абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов с увеличением их функциональной активности в возрасте 3–6 мес, повышенным уровнем IgG в возрасте 2 мес с последующим его снижением в интервале 3–6 мес, увеличением содержания общего IgE в возрасте старше 2 мес. Существенного влияния Пентаглобина на содержание основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4 и CD8), IgM и IgA не выявлено. Изученные показатели иммунного профиля у недоношенных детей 2-го полугодия жизни достоверно не отличались у недоношенных детей, получивших и не получивших курс Пентаглобина в неонатальном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатология. Учебник. /Под ред. Н.П. Шабалова. – Т. 1, 2. – М., «МЕДпресс-информ», 2004.
2. Amato M., Marcus D., Harri P., Imbach P. // Ann. Hematol. – 1991. – Vol. 63. – P. 210–213.
3. Haque et al. // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105, № 5. – P. 1173–1174.
4. Сениашивили Р.И. Основы физиологии иммунной системы – М., «Медицина-Здоровье», 2003.
5. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л., Медицина, 1973. – 141 с.

© Коллектив авторов, 2007

В.К. Котлуков, А.Г. Кузьменко, Б.М. Блохин, Н.В. Антипова, Т.С. Николова

ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С СИНДРОМОМ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

РУДН, РГМУ, Детская поликлиника №30 ЗАО, Москва

Авторы наблюдали 55 детей в возрасте от 5 мес до 3 лет с приобретенной генерализованной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), сопровождавшейся рецидивирующим течением синдрома бронхиальной обструкции (СБО). Диагноз ЦМВИ устанавливали на основании выявления ЦМВ-клеток в слюне и моче и диагностических титров специфических антител IgM и IgG. В остром периоде ЦМВИ все дети получали 10-дневный курс Виферона (ректальные суппозитории в дозе 150 тыс ЕД 2 раза в день). В начальном периоде реконвалесценции 35 детей продолжили иммунореабилитацию (ИР) Вифероном в дозе 150 тыс ЕД 2 раза в сутки 3 раза в неделю в течение 3 мес. Группу сравнения составили 20 больных, не получавших ИР в периоде реконвалесценции. Длительное использование Виферона сопровождалось отсутствием