



Аспекты иммунного статуса у детей с пневмонией на фоне перинатального поражения ЦНС

Д.С. Додхоев, Н.А. Абдуллаева, З.М. Абдулаева

Кафедра детских болезней №1; пропедевтики детских болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино;

НИИ гастроэнтерологии МЗ РТ

Исследован иммунный статус у детей раннего возраста при пневмонии на фоне позднего восстановительного периода перинатального поражения ЦНС. Выявлена вторичная иммунная недостаточность, которая развилась вследствие нарушения механизмов регуляции иммунного ответа со стороны мозга. Поэтому целесообразно при лечении пневмонии этим детям назначать иммуномодуляторы.

Ключевые слова: дети раннего возраста, пневмония, перинатальное поражение ЦНС, иммунный статус

На протяжении последних лет у детей отмечается рост соматических и нервно-психических заболеваний, которые в 70% случаев развиваются из патологии перинатального периода [1,2]. В Республике Таджикистан заболевания органов дыхания, включая пневмонию, являются одной из основных причин высокой заболеваемости среди детей, особенно раннего возраста.

Известно, что при перинатальном поражении ЦНС её интегративная и координирующая функции частично или полностью дезадаптируются. Следовательно, нарушаются механизмы регуляции вентиляционно-перфузионных отношений в лёгких, что является причиной неадекватного дыхания. Поэтому некоторые авторы считают, что образующийся застой как в респираторном отделе лёгких, так и в малом круге кровообращения, может стать причиной частых простудных заболеваний [3].

Другие авторы отмечают, что перинатальное поражение мозга приводит к частым инфекционным заболеваниям, таким как ОРВИ, хроническая патология со стороны ЛОР-органов, пневмония, пиелонефрит, герпес, грибковые заболевания. Кроме того у этих детей нередко встречаются аллергические нарушения (пищевые, лекарственные, атопии). Причём хронические неспецифические инфекционные и аллергические заболевания у больных отмечаются с младенчества, и такие дети составляют группу часто болеющих детей (ЧБД) [4]. Нет сомнений, что всё это указывает на неадекватный иммунный ответ.

Поэтому **целью** данного исследования явилось изучение иммунного статуса при пневмонии у детей раннего возраста на фоне позднего восстановительного периода перинатального поражения ЦНС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Обследовано 74 ребёнка в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Из них 30 здоровых детей были включены в контрольную группу для определения нормального критерия иммунного статуса, характерного для младшего детского возраста.

Остальные дети составили основную группу. Критерием включения в основную группу было наличие пневмонии и перинатального поражения ЦНС. Данные дети обследовались и лечились в ДКБ №2 г. Душанбе. Анамнестические данные показали высокую заболеваемость у матерей данных детей и, как следствие, множественные осложнения беременности и родов. Поэтому все дети основной группы родились с признаками внутриутробной и интранатальной гипоксии, что привело к перинатальному поражению мозга. В постнатальный период дети часто болели простудными заболеваниями, в том числе и дыхательных путей. У всех детей данной группы отмечалось тяжёлое течение пневмонии при поступлении в стационар. Пневмонии были очагово-сливными или сегментарными. Диагнозы были подтверждены лабораторными и инструментальными методами.



Иммунный статус у детей обеих групп определялся в лаборатории НИИ гастроэнтерологии АН РТ. Содержание сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G проводили методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини. Субпопуляции Т-лимфоцитов крови (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD71, CD95) определяли с помощью моноклональных антител.

Полученные данные обработали методами параметрической статистики, значимость различий определяли критерием t-Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета у здоровых детей в возрасте от 6 месяцев и до 3 лет приведены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ (M±m)

	Контрольная группа (n = 30)
CD3, %	59,8±0,6
CD4, %	37,6±0,5
CD8, %	22,0±0,4
CD16, %	11,0±0,5
CD20, %	24,2±0,8
CD25, %	22,7±0,5
CD71, %	26,8±0,4
CD95, %	26,5±0,7
Ig A, мг%	212,4±4,4
Ig M, мг%	109,8±0,8
Ig G, мг%	1350,3±6,5

Исследования иммунного статуса у больных пневмонией детей с перинатальным поражением ЦНС в анамнезе показали значительные изменения, начавшиеся, прежде всего, в клеточном звене (рис.). Из рисунка видно, что у данной категории детей наблюдался дефицит на уровне клеточного иммунитета, что привело к ослаблению всей иммунной системы. Так, отмечалось сильное снижение активности общего звена всех Т-лимфоцитов (CD3) как Т-хелперов (CD4), так и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), а также уровня НК-клеток (CD16), что вызывает ингибирование процесса образования фагосом, следовательно, снижение количества фагоцитирующих

клеток способствует развитию вторичных бактериальных инфекций из-за угнетения защитных функций организма.

На треть снизилась величина относительных и абсолютных показателей зрелых В-лимфоцитов (CD20). Низкий уровень клеток, экспрессирующих рецептор к интерлейкину 2 (CD25) свидетельствует о недостаточной иммунной реакции Th-1 типа. Также снижены показатели активированных Т-лимфоцитов (CD71) и показатели апоптоза клеток (CD95).

В случае активного иммунного ответа показатель иммуно-регуляторного индекса должен быть повышен за счёт снижения числа только Т-супрессоров (CD8) и повышения числа Т-хелперов (CD4), натуральных киллеров (CD16) и зрелых В- и Т-лимфоцитов с показателями апоптоза должны быть выше нормы. Поэтому полученные нами результаты можно интерпретировать как вторичный иммунодефицит.

Наличие иммунодефицита подтверждают также и показатели сывороточного иммунитета: выявлено снижение содержания IgA (166,0±2,1 мг% против 212,4±4,4 мг% у детей контрольной группы; $p < 0,001$) и Ig G (1027,5±34,1 мг% против 1350,3±6,5 мг%; $p < 0,001$).

Вероятно, частые заболевания, отмечавшиеся у детей основной группы, можно было связать с наличием иммунодефицита. Следовательно, при лечении детей необходимо было учесть этот факт и провести иммунокорректирующую терапию.

Современная фармакологическая промышленность производит множество иммунных препаратов, влияющих на различные этапы иммунного ответа. В наших исследованиях для коррекции иммунной системы выбор был сделан в пользу препаратов, влияющих именно на клеточное звено иммунного ответа. Исходя из фармакодинамики, был выбран Т-активин.

Известно, что Т-активин в костном мозге активирует гемопоэз, направленный на синтез предшественников лимфоцитов, таким образом нормализуя количественные и функциональные показатели иммунитета, усиливая активность тимуса в реакциях синтеза иммунорегуляторных пептидов и улучшая условия для созревания, дифференцировки, развития и работы Т-лимфоцитов, стимулируя продукцию лимфокинов, в том числе α - и γ -интерферонов. Препарат активирует макрофагальную систему и восстанавливает активность Т-киллеров. Кроме того,

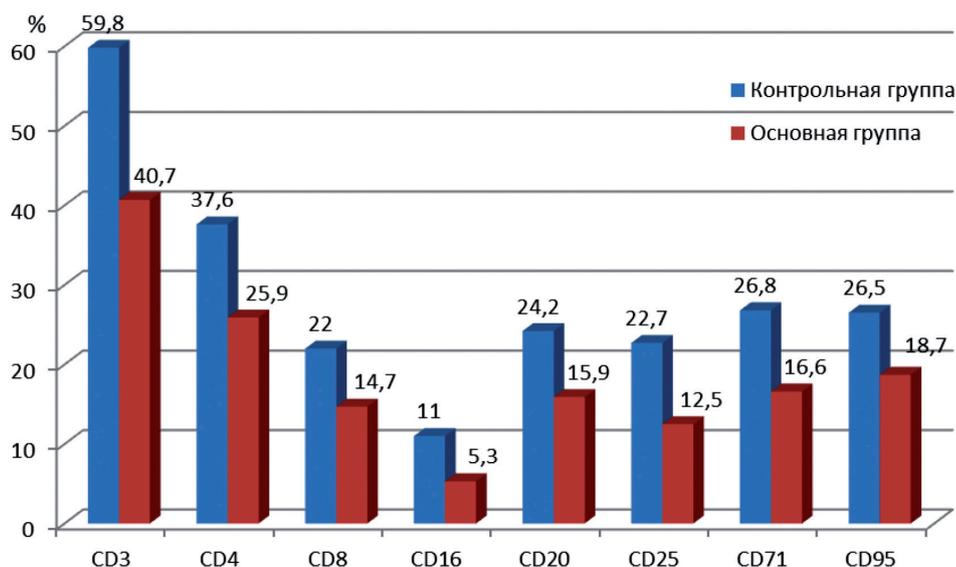


РИС. СНИЖЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ

препарат способствует очищению тканей и внутренним сред, улучшает процессы нервного управления и адаптации организма к переменным условиям среды обитания.

У 23 детей основной группы в комплексном лечении пневмонии был применён Т-активин, остальные дети, 21 ребёнок, получили только комплексное лечение пневмонии без использования иммуномодуляторов.

Иммунокорректирующая терапия назначалась по завершении антибактериальной терапии на этапе купирования клинических признаков заболевания. Т-активин вводился из расчёта 3 мкг/кг массы тела ребёнка, однократно в сутки в течение 5 дней между 1700 и 2000 часами. Препарат вводили подкожно в области белой линии живота на 4 пальца выше пупочного кольца.

С учётом применения в лечении иммуномодулятора дети основной группы были разделены на подгруппы: I подгруппа состояла из детей, у которых в комплексное лечение пневмонии был включён иммуномодулятор, и II подгруппа состояла из детей, у которых в комплексном лечении пневмонии иммуномодулятор не использовался.

Сравнение иммунного статуса у детей обеих подгрупп до лечения выявило одинаковое состояние иммунного статуса (табл. 2). Как было указано выше, в обоих случаях наблюдалась картина вторичного иммунодефицита.

После проведённого лечения дети основной группы были обследованы через 6 месяцев. Стало известно, что дети I подгруппы, получавшие в комплексном лечении иммуномодулятор, за прошедшие 6 месяцев ни разу не болели, в то время как у детей II подгруппы отмечались частые простудные заболевания. В 38,1% (8) случаев были заболевания верхних дыхательных путей, в 42,9% (9) случаях на фоне простудных заболеваний отмечался острый бронхит, а в 19,1% (4) случаев произошёл рецидив пневмонии.

Через 6 месяцев после лечения у детей I подгруппы средние показатели иммунного статуса достигли нормальных значений, кроме средних показателей IgG (табл. 3). Также можно выделить CD71 и CD95, значения которых достигли нижней границы нормы. У детей II подгруппы, по данным иммунологического исследования, сохранялся иммунодефицит. Только натуральные киллеры (CD16) достигли нормальных показателей. Средние величины показателей иммунного статуса в обеих подгруппах значительно отличались друг от друга, кроме IgG.



ТАБЛИЦА 2. ИММУННЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ ОБЕИХ ПОДГРУПП ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ДО ЛЕЧЕНИЯ

Показатели	I подгруппа (n=23) (M±m)	II подгруппа (n=21) (M±m)	p
Клеточный иммунитет			
CD3, %	40,8±1,0	40,5±1,2	> 0,05
CD4, %	25,3±0,6	26,5±0,7	> 0,05
CD8, %	15,3±0,8	14,0±0,9	> 0,05
CD16, %	5,4±0,8	5,2±0,9	> 0,05
CD20, %	15,9±1,0	15,9±1,0	> 0,05
CD25, %	12,7±1,1	12,2±1,0	> 0,05
CD71, %	17,3±1,2	15,9±1,0	> 0,05
CD95, %	18,7±1,0	18,7±1,5	> 0,05
Гуморальный иммунитет			
Ig A, мг%	167,3±2,7	164,6±3,5	> 0,05
Ig M, мг%	93,9±2,9	87,4±2,9	> 0,05
Ig G, мг%	1026,2±54,1	1029,0±41,4	> 0,05

ТАБЛИЦА 3. ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Показатели	I подгруппа (n=23) (M±m)	II подгруппа (n=21) (M±m)	p
Клеточный иммунитет			
CD3, %	55,3±1,5	42,0±0,9	< 0,001
CD4, %	34,3±1,1	27,7±0,5	< 0,001
CD8, %	21,1±0,8	15,5±0,7	< 0,001
CD16, %	8,8±0,8	6,3±0,3	< 0,01
CD20, %	21,7±1,1	16,4±0,9	< 0,001
CD25, %	20,8±0,9	16,2±0,6	< 0,001
CD71, %	24,4±0,7	18,4±0,6	< 0,001
CD95, %	24,7±0,9	20,0±1,1	< 0,01
Гуморальный иммунитет			
Ig A, мг%	196,0±3,0	168,6±2,6	< 0,001
Ig M, мг%	105,3±2,1	90,1±2,2	< 0,001
Ig G, мг%	1118,1±19,7	1079,0±14,7	> 0,05

В связи с сохраняющимся иммунодефицитом у детей II подгруппы, им было проведено лечение, включавшее в себя Т-активин в качестве иммуномодулятора. Препарат вводили из расчёта 3 мкг/кг массы тела ребёнка подкожно в области белой линии живота, однократно в сутки в течение 5 дней между 1700 и 2000 часами.

Дети I подгруппы были приглашены вновь на обследование через год после лечения. За этот период в 38,1% (8 из 21, пришедших на обследование) случаев были отмечены однократные острые респираторные заболевания, которые протекали в лёгкой форме и были быстро купированы. Исследование иммунного статуса через год после лечения позволило отследить динамику изменений каждого компонента иммунитета (табл. 4).



ТАБЛИЦА 4. ДИНАМИКА ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ I ПОДГРУППЫ ($M \pm m$)

Показатели	До лечения (n=23)	После лечения	
		ч/з 6 месяцев (n=23)	ч/з 1 год (n=21)
Клеточный иммунитет			
CD3, %	40,8±1,0	55,3±1,5	58,1±0,8
CD4, %	25,3±0,6	34,3±1,1	36,0±0,7
CD8, %	15,3±0,8	21,1±0,8	22,6±0,3
CD16, %	5,4±0,8	8,8±0,8	8,9±0,9
CD20, %	15,9±1,0	21,7±1,1	23,1±1,1
CD25, %	12,7±1,1	20,8±0,9	22,5±0,5
CD71, %	17,3±1,2	24,4±0,7	25,5±0,5
CD95, %	18,7±1,0	24,7±0,9	25,7±0,8
Гуморальный иммунитет			
Ig A, мг%	167,3±2,7	196,0±3,0	202,8±2,3
Ig M, мг%	93,9±2,9	105,3±2,1	113,0±5,0
Ig G, мг%	1026,2±54,1	1118,1±19,7	1323,9±6,4

Наибольшие изменения произошли в клеточном звене иммунитета. В среднем на 77% увеличилось число маркеров рецепторов к интерлейкину-2 (CD25), на 65% – маркеров NK-клеток (CD16). Минимальные изменения в клеточном пуле были у маркеров апоптоза (CD95) – увеличение на 37%. Со стороны гуморального иммунитета наблюдалось увеличение величины IgA на 21%, IgM на 20% и IgG на 29%.

В течение одного года после лечения пневмонии с включением иммуномодулятора у детей с перинатальным поражением ЦНС наблюдалось восстановление иммунного статуса до значений нормы. Поэтому было решено сравнить полученные результаты иммунного статуса через год после лечения у детей I подгруппы основной группы со значениями иммунного статуса у здоровых детей контрольной группы (табл. 5).

ТАБЛИЦА 5. СРАВНЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ I ПОДГРУППЫ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ С ТАКОВЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ ($M \pm m$)

Показатели	I подгруппа основной группы (n=21)	Контрольная группа (n=30)	p
Клеточный иммунитет			
CD3, %	58,1±0,8	59,8±0,6	> 0,05
CD4, %	36,0±0,7	37,6±0,5	> 0,05
CD8, %	22,6±0,3	22,0±0,4	> 0,05
CD16, %	8,9±0,9	11,0±0,5	< 0,05
CD20, %	23,1±1,1	24,2±0,8	> 0,05
CD25, %	22,5±0,5	22,7±0,5	> 0,05
CD71, %	25,5±0,5	26,8±0,4	< 0,05
CD95, %	25,7±0,8	26,5±0,7	> 0,05
Гуморальный иммунитет			
Ig A, мг%	202,8±2,3	212,4±4,4	> 0,05
Ig M, мг%	113,0±5,0	109,8±0,8	> 0,05
Ig G, мг%	1323,9±6,4	1350,3±6,5	< 0,01



Анализ полученных данных показал, что иммунный статус переболевших детей по многим показателям не отличается от таковых показателей здоровых детей. Значимые различия были только по количеству маркёров натуральных киллеров (CD16), маркёров активации иммунитета – CD71 и IgG.

По данным современной литературы известно, что иммунный ответ регулируется гипоталамическими и связанными с ними структурами мозга. Выявлены афферентные и эфферентные нейрогуморальные пути передачи регуляторных влияний ЦНС на состояние иммунной системы. [5].

Кроме того, в рамках диффузной нейроиммуноэндокринной системы выявлены механизмы взаиморегуляции сигнальных нейропептидов и продуктов регуляции иммунного ответа [6].

Так, нейропептиды стимулируют продукцию интерлейкина-4 Т-хелперами (CD4), способствуют росту колоний гранулоцитов-макрофагов [7]. В целом влияние нейропептидов на иммунитет выражается в стимуляции пролиферативных реакций лимфоцитов, в усилении секреции цитокинов и стимулировании антилообразующих клеток [8].

Поражение лимбико-диэнцефальной системы приводит к наиболее значимым иммунным расстройствам: снижается количество и активность Т- и В-лимфоцитов, снижается уровень иммуноглобулинов, угнетается активность комплемента [9].

Таким образом, литературные данные подтверждают то, что в организме существует крепкая взаимосвязь между ЦНС и иммунной системой. Следовательно, повреждение одной из них влечёт за собой снижение другой. И действительно, исследование иммунного статуса детей с перинатальной патологией ЦНС выявило снижение показателей во всех звеньях иммунитета, т.е. было выявлено иммунодефицитное состояние.

В доступной литературе мы нашли подтверждение нашим результатам. У детей, родившихся в тяжёлой асфиксии, в первую неделю жизни имеется значительное угнетение системы Т- и В-лимфоцитов [10]. Кроме того, у них резко выражено нарушение поглотительной способности фагоцитов [11,12].

ТАКИМ ОБРАЗОМ, перинатальное поражение ЦНС может стать причиной вторичной иммунной недостаточности у детей младшего возраста, что в свою очередь приводит к частым простудным заболеваниям и тяжёлым пневмониям. Кроме того наши исследования подтвердили эффективность включения иммуномодуляторов в схему лечения пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю.И. Барашнев // Акуш. и гинекол. – 2000. – № 5. – С. 39-42
2. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорождённых / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – СПб.: Питер, 2000. – 224 с.
3. Косов М.Н. Особенности капнограммы у новорождённых детей при нормальных и неблагоприятных условиях внутриутробного развития: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Н. Косов. – СПб, 1999. – 22 с.
4. Васильева О.А. Стратегия и тактика иммунореабилитации больных с энцефалопатиями различного генеза / О.А. Васильева [и др.] // Сб. тезисов X - юбилейной конференции «Нейроиммунология». – СПб, 2001
5. Мордовина Т.Г. Новые подходы в диагностике иммунных нарушений у детей первых двух лет жизни с неврологической патологией вследствие перенесённого перинатального повреждения центральной нервной системы / Т.Г. Мордовина, К.У. Вильчук, А.Ф. Перковская // Медицинская панорама – 2008. – № 12. – С.36-38
6. Айламазян Э.К. Молекулярная нейроиммуноэндокринология: роль и значение в регуляции репродуктивной функции / Э.К. Айламазян, И.М. Кветной // Ж. акуш. жен. болезн. – 2003. – Т. 1-2, №4. – С. 4-11
7. Содержание Т-лимфоцитов и уровни антител к тимогену у детей с поражением центральной нервной системы / А.И.Аутеншлюс [и др.] // Иммунология. – 2003. – Т. 24. – № 4. – С.231-237
8. Пальцев М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. – 512 с.
9. Сobotюк Н.В. Динамика иммунологических показателей у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией в течение 1-го года жизни / Н.В. Сobotюк, С.В. Бочанцев // Омский науч. вестн. – 2000. – Вып. 12. – С. 99-101
10. Столяров И.Д. Нейроиммунология: некоторые теоретические и прикладные клинические аспекты / И.Д. Столяров, Р.П. Огурцов, А.М. Петров // Нейроиммунология. – 2005. – Т. 3, № 3-4. – С. 11-17
11. Гематологические и иммунологические показатели при внутриутробной гипоксии и инфекции / Г.А. Самсыгина, Г.Е. Булаев, Н.С. Зайцева [и др.] // Перинатальные повреждения нервной системы: Сб.статей. – Уфа, 1996. – С.107-110
12. Горева Е.А. Особенности нейро-иммуно-эндокринной системы у детей первого года жизни, перенёвших гипоксию в перинатальном периоде: дисс. ... канд. мед. наук / Е.А. Горева. – Челябинск, 2000.- 182 с.



Summary

Aspects of the immune status in children with pneumonia with perinatal CNS injury

D.S. Dodkhoev, N. Abdullaeva, Z.M. Abdulaeva

Immune status in children aged between 6 months and 3 years with pneumonia against the background of the late recovery period of perinatal CNS injury investigated. A secondary immune deficiency due to violations of regulation of immune response by the brain is revealed. It is advisable for the treatment of pneumonia these children prescribes immunomodulators.

Key words: young children, pneumonia, perinatal CNS injury, immune status

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Д.С.Додхоев – заведующий отделом науки
ТГМУ им. Абуали ибни Сино;
Таджикистан, г.Душанбе, пр. Рудаки, 139.
Тел.: +992 (44) 600 36 30;
E-mail: science@tajmedun.tj