

## РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

УДК: 616-053.32 / 612.017

DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.3

ИММУННАЯ СИСТЕМА

У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

*Н.Л. Аряев<sup>1</sup>, И.М. Шевченко<sup>1</sup>,  
Х.М. Эль-Мезевги<sup>1</sup>, Н.В. Шевченко<sup>2</sup>*

Одесский национальный медицинский университет<sup>1</sup>,  
Родильный дом №7<sup>2</sup>  
(г. Одесса, Украина)

### Резюме

**Цель исследования** - изучение основных показателей иммунной системы недоношенного ребенка.

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено на базе ОНМедУ – в неонатологическом отделении родильного дома № 7 г. Одессы. Первую группу составили 62 ребенка, родившихся преждевременно в сроке гестации 34-36 недель без перинатальных патологических состояний. Вторая группа (группа контроля) была представлена 15 здоровыми новорожденными, родившимися в сроке 38-40 недель гестации. Исследование проводилось в первые 3-е суток жизни ребенка методом проточной цитофлуориметрии.

**Результаты.** Показано, что у детей, рожденных преждевременно, отмечается снижение всех показателей неспецифического иммунитета, особенно уровня компонента комплемента С3 ( $F=94,73$ ,  $p<0,001$ ). Отмечено статистически значимое снижение уровня иммуноглобулинов А, G и М. Незрелость клеточного иммунитета у недоношенных детей проявляется снижением уровня Т-киллеров и В-лимфоцитов ( $F=69,17$ ,  $p<0,001$  и  $F=21,41$ ,  $p<0,001$ ), а также уменьшением спонтанной функциональной активности иммунологических клеток.

**Ключевые слова:** иммунитет, недоношенные дети, иммуноглобулины.

### Введение

Преждевременные роды (ПР) являются одним из самых важных аспектов проблемы охраны здоровья матери и ребенка. Несмотря на прогресс современной медицины и внедрение высокоэффективных перинатальных технологий, частота преждевременных родов и рождения недоношенных детей неуклонно растет и составляет от 4,0 до 15,0-20,0%. В Украине частота преждевременных родов колеблется в разные годы от 3,0% до 12,0%, что соответствует средней частоте преждевременных родов в мире [1].

Ежегодно в мире рождается около 13 млн. недоношенных детей. На долю недоношенных детей приходится 60-70% ранней неонатальной и 65-75% детской смертности [1,2]. Перинатальная смертность у недоношенных новорожденных регистрируется в 33 раза чаще, чем у доношенных. Дети, родившиеся преждевременно, имеют более высокие показатели заболеваемости церебральным параличом, синдромом дефицита внимания, респираторной патологией, у них чаще встречаются проблемы обучаемости по сравнению с детьми, рожденными в срок. Наиболее опасным осложнением при недоношенной беременности является возможность развития послеродовых инфекционно-воспалительных процессов у матери, инфицирование плода и новорожденного [3]. В связи с незрелыми механизмами защиты потенциальный риск инфицирования плода значительно выше, чем у матери. Частота инфекционного поражения тем выше, чем меньше гестационный возраст плода, что определяется относительной незрелостью механизмов антибактериальной защиты плода и неразвитых бактериостатических свойств амниотической жидкости при недоношенной беременности. Инфекционные

заболевания, особенно внутрибольничная инфекция, являются важной причиной заболеваемости и смертности у недоношенных новорожденных из-за того, что многие из них нуждаются в интенсивной терапии и инвазивных процедурах. Врожденная иммунная система обеспечивает первую линию обороны против вторжения инфекционных агентов. Основными клетками, обеспечивающими адаптивный иммунный ответ, являются нейтрофилы, моноциты, макрофаги и дендритные клетки. Эти клетки развиваются и созревают в период внутриутробной жизни в разное время. Функция всех компонентов врожденного иммунитета является слабой у новорожденных по сравнению с более поздними этапами жизни. Состояние иммунной системы определяет выживание новорожденного ребенка, особенность течения неонатального периода жизни, эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий, а также степень инвалидизации, так как она является одной из наиболее чутко реагирующих на любые патогенные факторы и регулирующих функционирование систем гомеостаза при развитии патологических процессов. Большинство исследований построены на изучении отдельных звеньев иммунитета, что не позволяет точно оценить сложную взаимосвязь иммунных процессов, и не дает единого представления по многим аспектам иммунологического реагирования недоношенных детей. [4,5,6]

**Целью исследования** было изучение основных показателей иммунной системы недоношенного ребенка.

### Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе ОНМедУ, в неонатологическом отделении родильного дома № 7

г. Одессы. Первую группу составили 62 ребенка, родившихся преждевременно в сроке гестации 34-36 недель без перинатальных патологических состояний. Вторая группа (группа контроля) была представлена 15 здоровыми новорожденными, родившимися в сроке 38-40 недель гестации. Исследование проводилось в первые 3-е суток жизни ребенка методом проточной цитофлуориметрии. Родственники всех пациентов получили устную информацию обо всех процедурах исследования и дали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 10.0 и Microsoft Excel 2010 с надстройкой AtteStat 12.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее выборочное,  $m$  – ошибка среднего. Доли (проценты) представлены с 95% доверительными интервалами (ДИ). Во всех процедурах статистического анализа при проверке нулевых гипотез критический уровень значимости «р» принимался равным 0,05. Для сравнения основных количественных параметров групп применялся однофакторный дисперсионный анализ (One-way ANOVA).

### Результаты исследования

Возраст матерей детей первой группы составил  $26,41 \pm 0,95$  лет, беременность  $2,54 \pm 0,15$ , роды  $1,55 \pm 0,11$  при среднем сроке гестации

$35,8 \pm 0,21$  недель. В контрольной группе возраст женщин составил  $24,95 \pm 0,46$  лет, беременность  $2,12 \pm 0,22$ , роды  $1,69 \pm 0,21$  в сроке  $39 \pm 0,42$  недель. По возрастным параметрам, количеству беременностей и родов статистически значимых различий между группами не зафиксировано. Факторами риска ПР в первой группе чаще фиксировалась истмико-цервикальная недостаточность - 75,58% (95% ДИ 70,26 – 81,73), дисфункция плаценты - 63,38 % (95% ДИ 56,51 – 69,48), маточные кровотечения 61,97% (95% ДИ 55,48 – 68,51) и инфекции различной этиологии и локализации - 60,09 % (95% ДИ 53,42 – 66,57). В группе контроля данные факторы были представлены: инфекции различной этиологии и локализации - 13,33 % (95% ДИ -4,02 – 30,02), истмико-цервикальная недостаточность - 6,66% (95% ДИ -5,91 – 19,91), дисфункция плаценты - 6,66% (95% ДИ -5,91 – 19,91), маточные кровотечения не наблюдались. По гендерному признаку среди детей в изучаемых группах статистически значимых различий не наблюдалось.

При исследовании количества центрального компонента системы комплемента (компонента комплемента С3) выявлены статистически значимые различия в изучаемых группах – у недоношенных  $0,76 \pm 0,02$ , в группе доношенных  $1,33 \pm 0,06$ , коэффициент вариативности Фишера (F) был равен 94,73 при уровне значимости  $p < 0,001$ .

С4-2 - компонент системы комплемента в основной группе составил  $0,13 \pm 0,01$ , в контрольной -  $0,30 \pm 0,01$  ( $F=82,53$ ,  $p < 0,001$ ), (Таблица 1).

Таблица 1

### Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA изучаемых показателей неспецифического иммунитета в сравниваемых группах детей

Показатель	Недоношенные $M \pm m$ (n=62)	Доношенные $M \pm m$ (n=15)	Критерий Фишера (F)	Значимость различий (p)
С3 компонент (г/л)	$0,76 \pm 0,02$	$1,33 \pm 0,06$	94,73	$p < 0,001$
С4-2 компонент (г/л)	$0,13 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,01$	82,53	$p < 0,001$
Фагоцитарный индекс	$2,09 \pm 0,03$	$2,46 \pm 0,06$	29,38	$p < 0,001$
НК-клетки (%)	$3,17 \pm 0,21$	$4,98 \pm 0,20$	16,21	$p < 0,001$
Макрофаги (%)	$4,22 \pm 0,16$	$7,22 \pm 0,42$	60,35	$p < 0,001$

Также выявлены статистически значимые различия по активности фагоцитарных клеток – фагоцитарный индекс в сравниваемых группах детей соответственно составил  $2,09 \pm 0,03$  и  $2,46 \pm 0,06$  в контрольной группе ( $F=29,38$ ,  $p < 0,001$ ). В большей степени у недоношенных детей было выражено снижение уровня макрофагов –  $4,22 \pm 0,16$  и  $7,22 \pm 0,42$  – статистическая значимость различий

составила  $F=60,35$ ,  $p < 0,001$ .

При сравнении иммуноглобулинов сыворотки крови наибольшие различия отмечались по содержанию IgA- критерий вариативности Фишера определялся на уровне 88,13 при  $p < 0,001$  и IgG – 51,06 при  $p < 0,001$ . Показатели IgE у недоношенных статистически значимо не отличались от уровня в группе доношенных новорожденных, (Таблица 2).

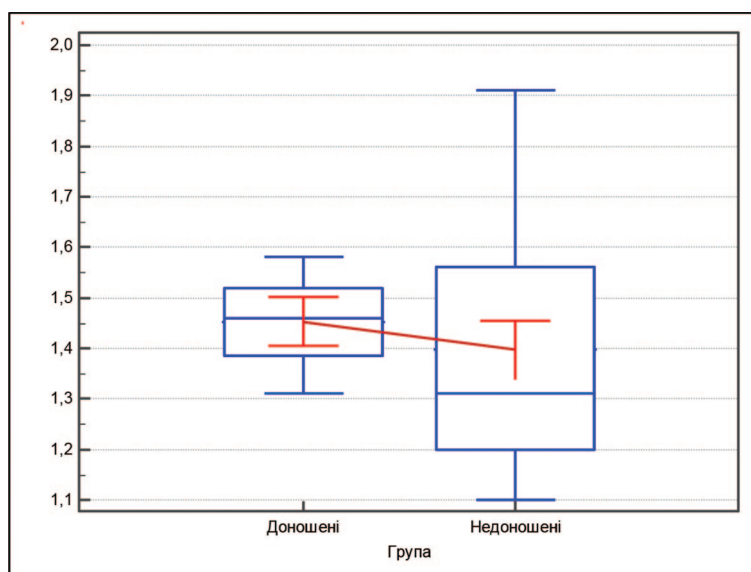
Таблица 2

### Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA иммуноглобулинов сыворотки крови в сравниваемых группах детей

Показатель	Недоношенные $M \pm m$ (n=62)	Доношенные $M \pm m$ (n=15)	Критерий Фишера (F)	Значимость различий (p)
IgA (г/л)	$0,16 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,01$	88,13	$p < 0,001$
IgM (г/л)	$0,24 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,01$	17,01	$p < 0,001$
IgG (г/л)	$7,59 \pm 1,43$	$11,96 \pm 1,76$	51,06	$p < 0,001$
IgE (МЕ/мл)	$0,18 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$	3,53	$p=0,064$

При сравнении показателей реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) можно отметить, что пролиферативная активность лимфоци-

тов в сравниваемых группах статистически значимо не отличается друг от друга –  $F=0,86$ ,  $p=0,35$  (Рисунок 1).



**Рис.1. Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA показателей РБТЛ в сравниваемых группах детей в графическом выражении**

При оценке функциональной активности иммунных клеток наибольшие различия отмечались в спонтанной активности клеток ( $F=41,28$ ,  $p<0,001$ ). Индуцированная активность ( $F=0,03$ ,  $p=0,85$ ), как и РБТЛ, статистически значимо не изменялась (Таблица 3). Представляет интерес

оценка фракций циркулирующих иммунных комплексов: если у доношенных новорожденных чаще встречались крупные ( $F=6,87$ ,  $p=0,011$ ) и средние фракции ЦИК ( $F=3,04$ ,  $p=0,08$ ), то в группе недоношенных чаще отмечались мелкие ЦИК ( $F=5,16$ ,  $p=0,02$ ), (Таблица 3).

**Таблица 3**

**Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA функциональной активности иммунных клеток и циркулирующих иммунных комплексов в сравниваемых группах детей**

Показатель (оптические единицы)	Недоношенные $M \pm m$ (n=62)	Доношенные $M \pm m$ (n=15)	Критерий Фишера (F)	Значимость различий (p)
РБТЛ	1,39±0,02	1,45±0,02	0,86	p=0,35
Спонтанная активность	100,48±1,51	121,8±2,46	41,28	p<0,001
Индуцированная активность	264,74±3,55	266,33±9,47	0,03	p=0,85
ЦИК крупные	6,83±0,76	11,00±0,51	6,87	p=0,011
ЦИК средние	62,3±2,46	71,33±2,41	3,04	p=0,08
ЦИК мелкие	155,93±2,02	146,33±1,79	5,16	p=0,02

Показатели клеточного иммунитета представлены в таблице 4. В изучаемой группе недоношенных детей отмечается более высокий уровень относительного числа Т-лимфоцитов относитель-

но группы доношенных детей ( $F=23,04$ ,  $p<0,001$ ). Вместе с тем, зафиксировано отсутствие статистически значимых различий по составу Т-хелперов и Т-супрессоров ( $F=2,82$ ,  $p=0,09$  и  $F=0,04$ ,  $p=0,84$ ).

**Таблица 4**

**Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA показателей клеточного иммунитета в сравниваемых группах детей**

Показатель	Недоношенные $M \pm m$ (n=62)	Доношенные $M \pm m$ (n=15)	Критерий Фишера (F)	Значимость различий (p)
(%)	Недоношенные	1,45±0,02	0,86	p=0,35
$M \pm m$ (n=62)	Доношенные	121,8±2,46	41,28	p<0,001
$M \pm m$ (n=15)	Критерий Фишера (F)	Значимость различий (p)	0,03	p=0,85
CD3+, CD19- (%)	83,45±0,85	76,13±1,58	23,04	p<0,001

## Продолжение таблицы 4

CD4+, CD8- (%)	59,74±1,44	54,71±1,18	2,82	p=0,09
CD4-, CD8+ (%)	20,49±0,80	20,13±1,34	0,04	p=0,84
CD3+, CD56+ (%)	0,97±0,04	1,87±0,13	69,17	p<0,001
CD3-, CD19+ (%)	6,01±0,53	12,07±0,64	21,41	p<0,001
CD45 (%)	96,59±0,22	97,02±0,29	0,74	p=0,39

Незрілість клітинного імунітету у недоношених дітей проявлялась в формі зниження рівня Т-кіллерів і В-лімфоцитів ( $F=69,17$ ,  $p<0,001$  і  $F=21,41$ ,  $p<0,001$ ). Відносні показники вмісту загального лейкоцитарного антигену в досліджуваних групах новонароджених статистично значимо не відрізнялись одна від одної ( $F=0,74$ ,  $p=0,39$ ).

### Висновки

1. У недоношених дітей відзначається незрілість імунної системи в формі зниження всіх показників неспецифічного імунітету. Найбільше виражено зниження рівня компонента комплементу С3 ( $F=94,73$ ,  $p<0,001$ ).

2. У недоношених дітей відзначається статистично значиме зниження рівня іммуноглобулінів А, G і М.

### Література

1. Анищенко А.В., Левченко Л.А. Аналіз захворюваності і смертності недоношених новонароджених, які мають дихальні розлади, в умовах великого промислового регіону. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2011. Т. 16, № 2. С. 29-36.
2. Ніточко К.О. Аналіз захворюваності недоношених новонароджених в залежності від тривалості безводного проміжку. Тавричеський медико-біологічний вісник. 2012. Т. 15, № 2. Ч. 1. С. 227-232.
3. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 536 с.
4. Каракушикова А.С. Иммунологические аспекты перинатальной патологии у недоношенных детей: автореф. дисс. ... доктора мед. наук: 14.00.36. Алматы, 2010. 61 с.
5. Перцева В.А., Захарова Н.И. Характеристика гуморального иммунитета недоношенных новорожденных детей в зависимости от особенностей течения неонатального периода. РМЖ. 2011. № 31. С.1990-1994.
6. Щербак В.А., Попова Н.Г., Степанова Н.Н. Иммунная система у недоношенных детей, инфицированных вирусом цитомегаловируса. Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 3. С. 55-57.

### ІМУННА СИСТЕМА У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

*Н.Л. Аряев<sup>1</sup>, І.М. Шевченко<sup>1</sup>,  
Х.М. Эль-Мезевгі<sup>1</sup>, Н.В. Шевченко<sup>2</sup>*

Одеський національний медичний університет<sup>1</sup>,  
Пологовий будинок №7<sup>2</sup>  
(м Одеса, Україна)

### Резюме

**Мета дослідження** - вивчення основних показників імунної системи недоношеної дитини.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проведено на базі ОНМедУ, в неонатологічному відділенні пологового будинку № 7 м.Одеса. Першу групу склали 62 дитини, народжених передчасно в терміні гестації 34-36 тижнів без перинатальних патологічних станів. Друга група (група контролю) була представлена 15 здоровими новонародженими, котрі народилися в терміні 38-40 тижнів гестації. Дослідження проводилося в перші 3 доби життя дитини методом проточної цитофлуориметрії.

3. Незрілість клітинного імунітету у недоношених дітей проявляється зниженням рівня Т-кіллерів і В-лімфоцитів ( $F=69,17$ ,  $p<0,001$  і  $F=21,41$ ,  $p<0,001$ ), а також зменшенням спонтанної функціональної активності іммунологічних кліток.

### Перспективи дальніших досліджень

Изучение нарушений равновесия и взаимосвязи иммунных механизмов у недоношенных детей позволит определить новые подходы к диагностике перинатальной патологии. Необходимо продолжить изучение состояния иммунитета у недоношенных детей, поскольку серьезной проблемой является отсутствие четкого представления о возрастной норме показателей иммунологической реактивности недоношенных детей, присущих различному гестационному периоду.

### THE IMMUNE SYSTEM OF PREMATURE INFANTS

*N.L. Aryaev<sup>1</sup>, I.M. Shevchenko<sup>1</sup>,  
H.M. El-Mezewghi<sup>1</sup>, N.V. Shevchenko<sup>2</sup>*

Odessa National Medical University<sup>1</sup>,  
Maternity Hospital №7<sup>2</sup>  
(Odessa, Ukraine)

### Summary

**Objective** - to study of the main parameters for a premature infant's immune system.

**Material and methods.** The study has been conducted on the basis of the Odessa National Medical University - the Neonatology Department of the Maternity Hospital № 7, Odessa, Ukraine. The study of the immune system has been carried out in the first 3 days life of the child with the method of flow cytometry. The first group consisted 62 children. Second group (control group) was represented by 15 who were born prematurely within 38-40 weeks of gestation without the perinatal pathological states.

**Results.** It has been shown that children who was

**Результати.** Показано, що у дітей народжених передчасно, відзначається зниження всіх показників неспецифічного імунітету, особливо рівня компонента комплементу С3 ( $F = 94,73$ ,  $p < 0,001$ ). Відзначено статистично значуще зниження рівня імуноглобулінів А, G і М. Незрілість клітинного імунітету у недоношених дітей проявляється зниженням рівня Т-кілерів і В-лімфоцитів ( $F = 69,17$ ,  $p < 0,001$  і  $F = 21,41$ ,  $p < 0,001$ ), а також зменшенням спонтанної функціональної активності імунологічних клітин.

**Ключові слова:** імунітет, недоношені діти, імуноглобуліни.

born prematurely marked decrease in all parameters of non-specific immunity, especially the level of complement component C3 ( $F=94,73$ ,  $p<0,001$ ). There was a statistically significant decrease in the level of immunoglobulin A, G and M. The immaturity of cellular immunity of premature infants manifested decrease in the level of T-killer cells and B-lymphocytes ( $F=69,17$ ,  $p<0,001$  and  $F=21,41$ ,  $p<0,001$ ), and decrease of spontaneous functional activity of immunological cells.

**Key words:** immunity, premature babies, immunoglobulin's.

**Контактна інформація:**

**Аряев Николай Леонидович** – член-корреспондент НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри педиатрії №1 Одеського національного медичного університету МЗ України (г.Одесса, Україна).

**Контактний адрес:** пер. Валиховський 2, г. Одесса, 65082, Україна.

**Контактний телефон:**  
+38(048)740-52-49.

**e-mail:** aryayev@mail.ru

**Контактная информация:**

**Аряев Микола Леонідович** – член-корреспондент НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри педиатрії №1 Одеського національного медичного університету МОЗ України (м. Одеса, Україна)

**Контактна адреса:** пров. Валиховський 2, м. Одеса, 65082, Україна.

**Контактний телефон:**  
+38(048)740-52-49.

**e-mail:** aryayev@mail.ru

**Contact Information:**

**Aryayev Mykola** – Professor of Pediatrics, M.D., Member of NAMS of Ukraine, Head of Department of Pediatrics №1 of Odessa National Medical University,

**Contact address:** Valkhovsky lane 2, Odessa city, 65082, Ukraine.

**Phone:** +38(048) 740-52-49.

**e-mail:** aryayev@mail.ru