

ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ

© *Виктория Радековна Амирова, Арсентий Арсентьевич Грешилов,
Татьяна Александровна Потехина, Альбина Диасовна Исхакова,
Жанна Руфимовна Кузнецова, Светлана Юрьевна Богданова, Айгуль Зиевана Газизова*

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический перинатальный центр»
Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Россия, 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 41

Контактная информация: Виктория Радековна Амирова — заместитель главного врача по педиатрической помощи
ГБУЗ Республиканский клинический перинатальный центр, Уфа, Россия. E-mail: victoria_amirova@mail.ru.

Резюме. Изучены показатели мукозального иммунитета верхних дыхательных путей у 47 детей первого года жизни, родившихся недоношенными на сроке гестации 28–37 недель. Определение уровня антител (IgA, IgG, IgE) и цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IF- γ) в смывах со слизистой оболочки проводили методом иммуноферментного анализа. Установлено, что у недоношенных детей во втором полугодии жизни на слизистой носа отмечается недостаточность противовирусной защиты в виде низких значений IF- γ . Гиперпродукция провоспалительного цитокина IL-1 β не приводит к формированию полноценного гуморального ответа, на что указывают транзиторный дефицит IgG и низкие показатели IgE. О напряженности механизмов иммунного реагирования на слизистой ротоглотки и позднем становлении механизмов толерантности свидетельствует избыточная продукция IL-1 β и высокие показатели IgE. Показатели мукозального иммунитета верхних дыхательных путей могут быть использованы при разработке патогенетических подходов к профилактике и лечению инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы у недоношенных детей.

Ключевые слова: мукозальный иммунитет, верхние дыхательные пути, недоношенные дети.

PECULIARITIES OF THE FORMATION OF THE MUSICAL IMMUNITY OF UPPER RESPIRATORY TRACKS IN CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE BORN INNEVENT

© *Victoria R. Amirova, Arsenty A. Greshilov, Tatyana A. Potekhina,
Albina D. Iskhakova, Zhanna R. Kuznetsova, Svetlana Y. Bogdanova, Aigul Z. Gazizova*

State budgetary institution of health care “Republican clinical perinatal center” of the Ministry of health of the Republic
of Bashkortostan. Russia, 450106, Ufa, Batyrskaya str., 41

Contact Information: Victoria R. Amirova — vice chief physician for pediatric care of the Republican Clinical Perinatal
Center, Ufa, Russia. E-mail: victoria_amirova@mail.ru.

Resume. Indicators of a mucosal immunity of a upper airways at 47 children of the first year of life who were born prematurely on the term of a gestation of 28–37 weeks are studied. Determination of level of antibodies (IgA, IgG, IgE) and cytokines (TNF- α , IL-1 β , IF- γ) in swabs from the mucous membrane was carried out by method of the immunofermental analysis. It was found that e premature infants in the second half of life on the nasal mucosa showed a lack of antiviral protection in the form of low values of IF- γ . Hyperproduction of proinflammatory cytokine IL-1 β does not lead to the formation of a complete humoral response, as indicated by a transient IgG deficiency and low

IgE indices. The intensity of the mechanisms of immune response to the oropharyngeal mucosa and the late formation of tolerance mechanisms is evidenced by the excessive production of IL-1 β and high IgE indices. Indicators of mucosal immunity of a upper airways can be used for pathogenetic approaches to prevention and treatment of infectious and inflammatory diseases of respiratory system at prematurely born children.

Keywords: mucosal immunity, upper airways, preterm children.

Недоношенные дети составляют особую группу риска по нарушению процессов становления системы иммунитета в раннем детском возрасте [1, 2]. Недостаточность врожденного пассивного иммунитета, незрелость иммунной системы недоношенного ребенка, повышенная чувствительность к инфекционным агентам обуславливают нарушение процессов физиологической адаптации и формирование стойких отклонений в состоянии здоровья [3, 5, 6]. Несмотря на усилия ученых и практических врачей, инфекционно-воспалительная патология дыхательных путей остается основной причиной высокой заболеваемости, госпитализации и смертности недоношенных детей [4, 7]. В этой связи изучение особенностей становления мукозального иммунитета верхних дыхательных путей у недоношенных детей представляет значительный научный и практический интерес.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить особенности формирования мукозального иммунитета верхних дыхательных путей у детей первого года жизни, родившихся недоношенными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены показатели местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей у 47 детей первого года жизни, из которых 15 (31,9%) детей родились на сроке гестации 28–32 недели, 32 (68,1%) ребенка — на сроке гестации 33–37 недель. В контрольную группу вошли 46 детей аналогичного возраста, родившихся доношенными. Определение уровня антител (секреторный IgA, общий IgG, общий IgE) и цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IF- γ) в смывах со слизистых оболочек носа и ротоглотки проводилось в возрасте 1, 6 и 12 месяцев жизни методом иммуноферментного анализа (ИФА). Статистический анализ полученных данных проводили в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы «STATISTICA 7.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование показало, что у недоношенных детей преобладающими антителами на слизистой носа на первом году жизни были sIgA и IgG. При этом уровень IgG к возрасту 6 месяцев снижался в два раза, вновь возрастая и достигая возрастной нормы к 12 месяцам жизни. Несмотря на достоверное повышение показателей IgE с 0,54 (0,40–0,74) нг/мл в 1 месяц до 0,97 (0,46–1,91) нг/мл в 6 месяцев ($p=0,029$), к концу первого года жизни показатели IgE у недоношенных детей были достоверно ниже, чем у доношенных — 0,89 (0,47–1,32) против 1,91 (1,68–2,52) нг/мл ($p=0,003$). Наиболее низкий уровень IgE в возрасте 12 месяцев жизни демонстрировали дети, родившиеся на сроке гестации 28–32 недели — 0,65 (0,47–0,99) нг/мл ($p=0,002$).

На слизистой ротоглотки у недоношенных детей на первом году жизни преобладали антитела sIgA и IgE. Причем уровень sIgA у недоношенных детей в возрасте 1 месяца достоверно превышал таковой у доношенных новорожденных — 0,90 (0,19–0,65) против 0,28 (0,08–0,44) мг/мл ($p=0,033$). Уровень IgE был достоверно более высоким у недоношенных детей в сравнении с доношенными сверстниками в возрасте 1 и 6 месяцев жизни — соответственно 0,88 (0,31–2,75) против 0,4 (0,21–0,52) нг/мл ($p=0,017$) и 0,64 (0,39–2,31) против 0,38 (0,19–0,64) нг/мл ($p=0,013$). Снижение изначально высоких показателей sIgA и IgE до возрастной нормы происходило к концу первого года жизни.

В процессе исследования были выявлены особенности цитокиновой регуляции на различных участках слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Установлено, что у недоношенных детей на слизистой носа отмечалось преобладание цитокинов IL-1 β и IF- γ . При этом к 12 месяцам жизни происходило трехкратное повышение уровня IL-1 β ($p>0,05$), который в указанном возрасте у недоношенных детей оказался в 2 раза выше, чем у доношенных сверстников — 20,21 (10,41–54,8) против 10,14 (3,31–28,51) пг/мл ($p>0,05$). Второе полугодие

жизни у недоношенных детей характеризовалось достоверно более низкими, чем у доношенных сверстников, показателями IF-γ: 7,51(4,84–13,82) против 17,45(8,19–27,5) пг/мл ($p<0,001$) в возрасте 6 месяцев и 8,28 (4,70–12,07) против 14,49 (11,75–19,87) пг/мл ($p=0,012$) в возрасте 12 месяцев жизни. В возрасте 12 месяцев жизни наиболее низкие показатели IF-γ отмечались в группе детей, родившихся на сроке гестации 28–32 недели — 6,32 (5, 26–8,00) пг/мл ($p<0,001$).

На слизистой ротоглотки у недоношенных детей преобладал цитокин IF-γ. В то же время показатели IL-1β на протяжении всего первого года жизни достоверно превышали таковые у доношенных сверстников: в 1 месяц — 7,58 (3,46–20,94) против 3,32 (1,70–5,47) пг/мл ($p=0,007$), в 6 месяцев — 8,08 (4,86–18,06) против 3,76 (1,90–6,10) пг/мл ($p=0,039$), в 12 месяцев — 5,52 (3,69–18,90) против 3,36 (2,54–5,26) пг/мл ($p=0,015$).

Таким образом, проведенное исследование позволило определить особенности формирования мукозального иммунитета верхних дыхательных путей у младенцев, родившихся недоношенными. Было установлено, что у недоношенных детей во втором полугодии жизни на слизистых носа наблюдается недостаточность противовирусной защиты в виде низких значений цитокина IF-γ. В то же время гиперпродукция провоспалительного цитокина IL-1β не приводит к формированию полноценного гуморального ответа, на что указывают транзиторный дефицит IgG в возрасте 6 месяцев и низкие показатели IgE во втором полугодии жизни. Указанные особенности местного иммунитета слизистой носа наиболее выражены у глубоко недоношенных детей, родившихся на сроке гестации 28–32 недели. О напряженности механизмов иммунного реагирования на слизистой ротоглотки и позднем становлении механизмов толерантности свидетельствует избыточная продукция провоспалительного цитокина IL-1β на протяжении всего первого года жизни и высокие показатели IgE и IgA в первом полугодии.

Выявленные закономерности формирования мукозального иммунитета различных отделов респираторного тракта у преждевременно родившихся детей на первом году жизни могут быть использованы при разработке патогенетических подходов к профилактике и лечению инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия новорожденных. СПб.: «Н-Л»; 2013.
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных. СПб.: Изд-во СПбГПМУ; 2018.
3. Вельтищев Ю.Е. Иммунная недостаточность у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004; 4: 4–10.
4. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей. Союз педиатров России, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН; под ред. Л.С.Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ; 2013.
5. Strunk T., Currie A., Richmond P., Simmer K., Burgner D. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity. J. Matern Fetal Neonatal Med. 2011; 24, 25–31.
6. Sharma A. A., Jen R., Butler A., Lavoie P. M. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area. Clin. Immunol. 2012; 145: 61–68.
7. Sampalis J.S. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. J.Pediatr. 2003; 5: 150–156.

REFERENCES

1. Aleksandrovich YU.S., Pshenisnov K.V. Intensivnaya terapiya novorozhdyonnyh. [Intensive care for newborns]. SPb.: «N-L»; 2013. (in Russian).
2. Aleksandrovich YU.S., Pshenisnov K.V., Ivanov D.O. Sepsis novorozhdennyh. [Neonatal sepsis]. SPb.: Izd-vo SPbGPMU; 2018. (in Russian).
3. Vel'tishchev YU.E. Immunnaya nedostatochnost' u detej. [Immune deficiency in children]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2004; 4: 4–10. (in Russian).
4. Principy etapnogo vyhazhivaniya nedonoshennyh detej. [Principles of stage-by-stage nursing of premature infants]. Soyuz pediatrov Rossii, FGBU «Nauchnyj centr zdorov'ya detej» RAMN; pod red. L.S.Namazovoj-Baranovoj. M.: Pediatr; 2013. (in Russian).
5. Strunk T., Currie A., Richmond P., Simmer K., Burgner D. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity. J. Matern Fetal Neonatal Med. 2011; 24, 25–31.
6. Sharma A. A., Jen R., Butler A., Lavoie P. M. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area. Clin. Immunol. 2012; 145: 61–68.
7. Sampalis J.S. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. J.Pediatr. 2003; 5: 150–156.