

Д.А. Шкурупій

Імунні реакції у новонароджених з поліорганною недостатністю

*Вищий державний навчальний заклад України*

*«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава*

## **Вступ**

Синдром поліорганної недостатності (СПОН) розвивається внаслідок ураження тканин різних органів і систем універсальними медіаторами критичних станів [1]. Поява частини з них є наслідком імунологічних порушень. Тому часто СПОН розвивляються як наслідок системної запальної реакції, яку не можна усунути лікувальними діями [2]. Таким чином, визначення імунних реакцій у пацієнтів зі СПОН є патогенетично і діагностично значимим. У новонароджених внаслідок їх анатомо-фізіологічних особливостей можна припустити особливості проявів імунних змін під час розвитку СПОН [3].

## **Мета**

визначення змін рівня імунних клітин периферійної крові і органів імуногенезу у новонароджених із СПОН.

## **Матеріали і методи дослідження.**

Був проведений ретроспективний аналіз 28 випадків лікування новонароджених із СПОН в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених клінічних лікувальних закладів м. Полтави. В процесі дослідження були сформовані дві групи методом парних вибірок: в кожную групу увійшло по 14 осіб, які відповідали один одному за статтю, гестаційним віком, характером патології. В кожную групу увійшло по 5 осіб (35,7%) жіночої статі і по 9 осіб (64,3%) – чоловічої статі. Середній гестаційний вік в кожній групі становив  $32 \pm 0,62$  тижня. Характер патології в кожній групі був представлений 6 випадками (42,9%) перенесеної асфіксії при народженні і 8 випадками (57,1%) наслідками перинатального інфікування. Відмінністю між групами був фінал захворювання: до 1-ої групи увійшли пацієнти у яких перебіг СПОН закінчився летально, до 2-ої групи увійшли пацієнти у яких СПОН мав сприятливий перебіг.

Аналізу підлягали матеріали історій пологів, історій розвитку новонароджених, а в 1-ій групі – і матеріали патологоанатомічних досліджень.

Досліджували зміни кількості лейкоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів в периферійній крові за даними загального аналізу крові, співставляли їх із патогістологічними результатами досліджень тимусу і селезінки, порівнювали отримані результати залежно від характеру основного захворювання і відносно фізіологічної норми [4].

Статистичний аналіз проводили із використанням критерію Вілкінсона-Манна-Уїтні (U), який розрахований на визначення непараметричних критеріїв при малій кількості вибірок. Мінімальним рівнем безпомилкового прогнозу вважали  $P = 0,95$  і, відповідно, рівнем імовірності помилки -  $p < 0,05$ . Рівень причинних зв'язків розраховували за критерієм нормальної кореляції (r) Пірсона. Зв'язок між параметрами вважали середньо-інтенсивним при r від 0,5 до 0,7, високим - при r від 0,7 до 1,0 [5].

### Результати та їх обговорення.

При порівнянні обох груп було встановлено, що у дітей, які народились із СПОН був достовірно змінений рівень лімфоцитів периферійної крові. При цьому між групою дітей, які вижили і дітей, які померли абсолютний і відносний рівні лімфоцитів периферійної крові достовірно не відрізнялися між собою. Натомість, і у померлих і у дітей, які вижили за умови розвитку СПОН рівень лімфоцитів достовірно відрізнявся від такого порівняно з нормальними показниками (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень лімфоцитів в периферійній крові у новонароджених, хворих на СПОН (рангові показники та їх порівняння за U- критерієм Вілкінсона-Манна-Уїтні)

| Рівень лімфоцитів          | 1-ша група | 2-га група | Норма* | U    | p     |
|----------------------------|------------|------------|--------|------|-------|
| % в периферійній крові     | 164,5      | -          | 241,5  | 59,5 | <0,05 |
| Число в периферійній крові | 131        | -          | 275    | 26   | <0,01 |
| % в периферійній крові     | -          | 162        | 244    | 57   | <0,05 |
| Число в периферійній крові | -          | 137        | 269    | 32   | <0,01 |
| Число в периферійній крові | 194        | 212        | -      | 89   | >0,05 |
| % в периферійній крові     | 208        | 198        | -      | 93   | >0,05 |

\* - нормальні значення отримані з наступного літературного джерела: [4].

Рівень лімфоцитів в периферійній крові у дітей із СПОН різнився залежно від виду основного захворювання. Так, у дітей із наслідками перинатальної асфіксії рівень лімфоцитів периферійної крові склав  $35,9 \pm 2,3\%$ , а у дітей з наслідками перинатального

інфікування –  $26,9 \pm 2,8\%$ . При аналізі показників цих пацієнтів за U-критерієм була виявлена достовірна різниця між ними: сума рангів склала відповідно 234 і 172 ( $U=36$ ,  $p<0,01$ ). Такі дані свідчать про високе значення імунних реакцій в патогенезі СПОН і про їх тривале відновлення, оскільки значення лімфоцитів периферійної крові новонароджених із СПОН достовірно не відрізнялись ні на момент смерті, ні на момент переводу з відділення інтенсивної терапії.

Зважаючи на зміни лімфоцитарної ланки імунітету в 1-ій групі було проведене порівняння показників лімфоцитів із патоморфологічними змінами в органах імуногенезу.

У померлих новонароджених в 4 випадках ( $28,8\%$ ) було виявлено колабування ретикулярної сітки тимічних часточок, утворення тимічних тілець (тілець Гасселля), що відповідає 3-ій фазі акцидентальної трансформації тимусу (АТТ); в 7 випадках ( $50\%$ ) спостерігались явища 4-ої фази АТТ у вигляді зникнення диференціації між корковим і мозковим шарами тимусу, поява кістозних утворень; в 2 випадках ( $14,3\%$ ) спостерігався різкий колапс тимічних часточок, що є свідченням набутої атрофії органу і відповідає 5-ій фазі АТТ. Нормальна структура тимусу була виявлена в 1 випадку ( $6,9\%$ ). Зміни селезінки у вигляді редукції білої пульпи і зменшення кількості лімфоцитів в селезінкових лімфатичних вузликах спостерігались в 9 випадках ( $64,3\%$ ).

Було встановлено, що у дітей із СПОН спостерігається зниження рівня лімфоцитів периферійної крові. При цьому такі зміни чітко корелюють із патогістологічними змінами в центральних органах імуногенезу, зокрема із наявністю 3-5-ої фаз АТТ, які вважаються аналогом гіпо- і атрофії цього органу [6], і із редукцією білої пульпи селезінкових фолікулів. Відносний рівень лімфоцитів периферійної крові мав середньо-інтенсивний зворотній кореляційний зв'язок із проявами фінальних фаз АТТ ( $r=-0,3$ ) і сильний зворотній кореляційний зв'язок із редукцією пульпи селезінки ( $r=-0,8$ ). Абсолютне число лімфоцитів периферійної крові корелювало із змінами в тимусі і селезінці відповідно на рівні слабкого ( $r=-0,16$ ) і середньо-інтенсивного ( $r=-0,34$ ) зворотнього зв'язку. Такі зміни з боку лімфоцитів периферійної крові і органів лімфопоезу є свідченням виснаження імунокомпетентних органів внаслідок виразного антигенного і стресорного впливу, а 4-5 фази АТТ розцінюються як прояв набутого імунодефіциту [6,7].

В усіх випадках смертей внаслідок перинатального інфікування була виявлена лейкоцитарна інфільтрація легенів, мозку, міокарду, печінки і інших органів, що свідчить

про міграцію імунних клітин і може пояснювати меншу кількість лімфоцитів периферійної крові у цих дітей порівняно із дітьми з асфіксією при народженні.

Порівняння змін клітин нейтрофільного ряду в обох групах довело, що при несуттєвій різниці рівня загальної кількості лейкоцитів в периферійній крові ( $10,9 \pm 1,4$  тис/мм<sup>3</sup> у дітей 1-ої групи і  $11,0 \pm 0,92$  тис/мм<sup>3</sup> у дітей 2-ої групи; сума рангів відповідно 202 і 204;  $U=97$ ;  $p>0,05$ ) у померлих дітей відносна кількість незрілих лейкоцитів була значна вища і склала на момент смерті в середньому  $18,1 \pm 3,6$  % проти  $9,4 \pm 1,7$ % у дітей, які вижили (сума рангів відповідно 256 і 150;  $U=0,45$ ;  $p<0,01$ ). Це свідчить про значення синдрому системної запальної відповіді в патогенезі СПОН і формування її фатальних наслідків.

Зважаючи на значення системної імунної відповіді в патогенезі СПОН, наведені зміни в імунній системі новонароджених можна роздивлятись як маркери дисфункції імунної системи і враховувати їх при діагностиці СПОН у новонароджених

### **Висновки.**

1. СПОН у новонароджених протікає зі зниженням кількості лімфоцитів відносно фізіологічної норми і свідчить про глибокі зміни в лімфоцитарному ростку, які не залежать від фіналу захворювання і потребуватимуть тривалого часу на відновлення.
2. У новонароджених із СПОН, що розвився внаслідок перинатальної інфекції рівень лімфоцитів периферійної крові достовірно нижчий, ніж у дітей зі СПОН внаслідок асфіксії при народженні, що можливо пов'язано із міграцією лімфоцитів в тканини.
3. В більшості випадків у новонароджених із СПОН спостерігаються морфологічні зміни тімусу: в 93,1% випадків виявляються зміни, які характеризують наявність його акцидентальної трансформації в 3-5-ій фазах.
4. В 64,3% випадків спостерігаються наявність 4-5 фази акцидентальної трансформації тімусу, редукція білої пульпи селезінки і зменшення кількості лімфоцитів в її лімфоцитарних вузликах, що є свідченням виснаження імунної системи і формування набутого імунодефіциту. Ці зміни корелюють із змінами кількості лімфоцитів в периферійній крові.
5. У новонароджених, померлих внаслідок СПОН на відміну від новонароджених із цим синдромом, які вижили, спостерігається високий рівень незрілих форм

нейтрофілів, що є однією з ознак синдрому системної запальної відповіді і може розглядатись як маркер несприятливого фіналу захворювання.

6. Наведені зміни в імунній системі слід враховувати в діагностиці СПОН у новонароджених.

### **Список літератури**

1. Кижаева Е.С., Закс И.О. (2004) Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии, №1, С. 14-18.
2. Шанин В.Ю. (2003) Синдром множественной системной (полиорганной) недостаточности // Патопфизиология критических состояний. СПб: «ЭЛБИ-СПБ», С. 340-366.
3. Суліма О.Г. (2003) Сучасні аспекти асфіксії новонародженого. Актуальні питання неонатології: клінічні лекції та матеріали 1-ої науково-практичної школи-семінару. К.: КМАПО, с. 137-151.
4. Доскин В.А., Келлер Х, Мураенко Н.М., Тонкова-Ямпольская Р.В. (1997) Морфофункциональные константы детского организма. М.: Медицина, 287 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. (2000) Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 320 с.
6. Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. (2004) Эпидемиология иммунодефицитных состояний у детей раннего возраста. СПб: «СПб Медицинский информационно-аналитический центр», 30 с.
7. Ивановская Т.Е., Гусман Б.С. (1981) Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: Руководство. Т.2. М: Медицина, 288 с.