

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ПЕДИАТРИИ

## ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПОЛИОКСИДОНИЯ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., Шоазизов Н.Н.,  
Джумаева Д.Н.

Республиканский научный центр иммунологии  
Министерства здравоохранения РУз, , Ташкент,  
Узбекистан

Ташкентский педиатрический медицинскую институт,  
Ташкент, Узбекистан

Повторные заболевания органов дыхания у детей раннего возраста представляют серьезную медико-социальную проблему, остающуюся одной из приоритетных в отечественной педиатрии. От формирования адекватной защитной реакции на различные возбудители и аллергены зависит состояние здоровья в последующие возрастные периоды и истоки хронических и рецидивирующих заболеваний органов дыхания. И в этом плане иммунокоррекция, как метод терапии у часто болеющих детей, патогенетически обоснован, что и предопределяет его широкое распространение в педиатрии.

**Целью** исследования явилось изучение параметров иммунной системы у детей первых трех лет жизни, часто болеющих респираторными заболеваниями для обоснования проведения иммунокорректирующей терапии.

Обследовано 68 детей в возрасте от 1,5 до 3 лет, имеющих 6 и более эпизодов острых респираторных инфекций в год. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей того же возраста. Оценку параметров иммунного статуса проводили определением содержания CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> лимфоцитов. Сывороточные IgA, IgM, IgG определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле. Концентрацию общего IgE в сыворотке определяли методом ИФА. Уровень ЦИК определяли методом их преципитации полиэтиленгликолем 6000 по В.Ю. Климову. Уровень провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ ) в сыворотке крови методом ИФА. В группе часто болеющих детей наблюдался ряд статистически достоверных отличий от показателей контрольной группы, снижение уровня CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> (P < 0,01). Также, наблюдалось уменьшение количества зрелых В-лимфоцитов (p < 0,05) и снижение иммунорегуляторного индекса (p < 0,05). Угнетение фагоцитарного звена выражалось в снижении функциональной активности нейтрофилов (p < 0,01). При оценке цитокинового статуса больных отмечается повышение продукции IL-2, IL-4 и TNF $\alpha$  (p < 0,01) на фоне снижения уровня IFN (p < 0,01), что расценивается как проявление нарушений противовирусного иммунитета, которое может являться

инициальным фактором развития инфекции. Наблюдалось некоторое повышение IgE (как результат повышенной продукции Th2-типа). Повышение уровня IgM в сыворотке в целом по группе можно охарактеризовать только в виде тенденции, так как оно регистрировалось не у всех больных и демонстрировало значительную вариабельность данных. Кроме того, выявлено достоверное снижение IgA (p < 0,01) и тенденция к снижению IgG. Препаратом выбора стал иммуномодулятор Полиоксидоний. При терапии Полиоксидонием отмечается стабилизация фагоцитарной активности до значения физиологической нормы. Полиоксидоний действует на клеточном уровне: с одной стороны он стимулирует продукцию IL-2 иммунокомпетентными клетками, с другой – экспрессию CD25, обеспечивает восстановление пролиферативной активности лимфоцитов. Применение Полиоксидония в комплексном лечении часто и длительно болеющих детей способствовало положительным иммунологическим изменениям. Так, отмечено статистически значимое повышение содержания Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>) по сравнению с исходным на фоне снижения содержания незрелых В-лимфоцитов (CD72<sup>+</sup>). Выявлено статистически достоверное снижение уровня IgM, синтеза продукции IL-2, IL-4, TNF $\alpha$  в 1,5-2 раза при повышении уровня IFN $\gamma$  и IgA.

Таким образом, иммунологические изменения, которые наблюдались у часто и длительно болеющих детей, можно квалифицировать как вторичное иммунодефицитное состояние, при котором включение в состав комплексной терапии препарата Полиоксидоний повышает эффективность лечения и уменьшает вероятность возникновения осложнений.

## ОЦЕНКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ НА ФОНЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

Артыкова М.А.

Институт усовершенствования врачей, Ташкент,  
Узбекистан

Детский церебральный паралич (ДЦП) и эпилепсия являются одними из самых инвалидирующих заболеваний в неврологии детского возраста. Склонность к эпилепсии имеют 15-90% детей с ДЦП. Эпилепсией страдает почти половина пациентов со спастической тетраплегией и спастической гемиплегией, несколько реже она встречается у детей со спастической диплегией.

Больные ДЦП представляют собой группу с сочетанным поражением нервной и иммунной систем. Среди маркеров нейродегенеративных и репаративных меха-

низмов особое внимание уделяется провоспалительным цитокинам, которым отводится основная роль в осуществлении бидиректоральной связи между нервной и иммунной системами организма.

**Целью** исследования явилось изучение уровня TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  у детей с эпилепсией при ДЦП. Обследовано 85 детей в возрасте до 5 лет. Из них 48 детей с ДЦП и 37 детей с эпилепсией на фоне ДЦП. 19 практически здоровых детей составили контрольную группу. Патология ДЦП и эпилепсии устанавливалась на основании клинико-инструментальных, анамнестических, генеалогических, биохимических методов исследования. Уровень TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  определяли в сыворотке периферической крови и в спинномозговой жидкости (СМЖ) методом ИФА (ООО «Цитокин», Россия).

Анализ результатов, полученных при изучении содержания TNF $\alpha$  выявил некоторое различие: в сыворотке периферической крови у детей с ДЦП уровень TNF $\alpha$  в 2,8 раза выше контрольных значений ( $P < 0,001$ ). В то время как у детей с эпилепсией при ДЦП он составил в среднем  $36,4 \pm 1,04$  пг/мл, что достоверно выше значений контрольной группы ( $P < 0,05$ ), но ниже значений детей с ДЦП в 2 раза ( $P < 0,01$ ).

Установлено, что TNF $\alpha$  ответственен за прогрессирующее повреждение нейронов и является важным пусковым фактором в нейропротективной интервенции после острого периода повреждения мозга. Показано, что TNF $\alpha$  имеет отношение к повреждению миелина и олигодендроцитов, может вызвать артериальную гипотензию ишемических повреждений вещества мозга. Вместе с тем высокая концентрация этого цитокина может играть регулируемую роль. Возможно, повышенный уровень TNF $\alpha$  у детей с ДЦП связан с влиянием перенесенной гипоксии. При изучении уровня IFN $\gamma$  в сыворотке крови было выявлено достоверное его снижение по сравнению с данными контрольной группы ( $22,3 \pm 1,8$  пг/мл) ( $P < 0,05$ ). Причем более глубокий дефицит наблюдался у детей с эпилепсией на фоне ДЦП ( $P < 0,01$ ).

Уровень цитокинов в спинномозговой жидкости у детей с ДЦП показали, что присоединение эпилепсии способствует повышенному уровню TNF $\alpha$  ( $P < 0,05$ ) и дефициту интерферона- $\gamma$  ( $P < 0,05$ ).

О дивиаии цитокинового профиля по пути Th1-типа (провоспалительного) можно судить по содержанию интерферона- $\gamma$ . Участие цитокинов в повреждении белого вещества мозга и убыли нейронов представляется закономерным, если учесть, что цитокины активно индуцируют апоптоз. Проникшие в нервную систему активированные Т-клетки, вторично активированные макрофаги и клетки микроглии выделяют провоспалительные цитокины, что ведет к развитию ограниченной воспалительной реакции. В этих очагах начинают продуцироваться антитела против собственного миелина (антимиелиновые антитела), концентрация которых быстро возрастает за счет системно образующихся через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Начинается процесс гибели олигодендроцитов. Увеличивается проницаемость ГЭБ, что способствует усилению аутоиммунных реакций. По данным некоторых авторов была гипотеза, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов может быть предиктором развития эпилепсии. Кроме того, было высказано предположение, что повышенные уровни провоспалительных цитокинов могут вызвать повреждение нейронов в течение всей жизни.

## ДИСФУНКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ОТВЕТ НА СТРЕСС У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Бурмистрова А.Л., Филиппова Ю.Ю., Тимофеева А.В.

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия

**Введение.** Аутизм — это расстройство развития нервной системы, которое характеризуется тяжелыми и устойчивыми нарушениями социального взаимодействия и стереотипным поведением. Этиология расстройств аутистического спектра (РАС) не известна, и, вероятно, включает в себя сложные взаимодействия между генетическими, эпигенетическими и экологическими факторами (Iwata K., 2011). В настоящее время считается, что иммунная дисфункция может способствовать прогрессии РАС, однако механизмы такого воздействия остаются не изученными (Napolioni V., 2013).

**Цель.** Определить профиль цитокинов: IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, и уровень гормонов стресса: кортизола, адренокортикотропного гормона (АКТГ), в плазме крови детей с РАС.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 20 мальчиков с РАС, находящихся на реабилитации в социально-реабилитационном центре «Здоровье» г. Челябинска. Отбор детей проводился врачом — психиатром центра «Здоровье» на основании клинического диагноза и анамнеза заболевания. Для оценки клинико-динамических характеристик состояния были использованы оценочные шкалы CARS (Childhood Autism Rating Scale) и CARS2-HF. В зависимости от возраста дети были разделены на 2 группы: дошкольники (3-6 лет) — 11 человек и дети младшего школьного возраста (7 — 11 лет) — 9 человек. В качестве группы контроля было обследовано 16 мальчиков с типичным развитием соответствующего возраста. Работа одобрена этическим комитетом Челябинского государственного университета (протокол № 1 от 16.05.2016.). У всех родителей получено информированное согласие на участие в исследовании.

Уровень цитокинов: IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) и гормонов: кортизола (ООО «Хема», Москва) и АКТГ (Biomerica, Германия) определяли в плазме крови здоровых детей и детей с РАС методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей. Для оценки значимости межгрупповых различий использовали критерий Краскела—Уоллиса с апостериорными парными сравнениями по Коноверу—Инману. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Нами обнаружено, что дети с РАС дошкольного возраста имели статистически значимо высокие уровни IL-1 $\beta$  в плазме крови по сравнению со здоровыми детьми того же возраста. Различий в уровнях IL-6, TNF $\alpha$  и IL-10 между группами здоровых детей и детей с РАС не выявлено (см. табл.).

**ТАБЛИЦА. ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И ОТВЕТА НА СТРЕСС У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ С РАС (К ТЕЗИСАМ БУРМИСТРОВОЙ А.Л. И ДР.)**

Показатель	Здоровые дети дошкольники пг/мл	Дети с РАС дошкольники пг/мл	Здоровые дети школьники пг/мл	Дети с РАС школьники пг/мл
IL-6	3,24 (2,89-3,96)	2,85 (2,32-5,15)	2,87 (2,30-3,41)	2,72 (2,34-3,41)
TNF $\alpha$	2,14 (1,53-2,88)	2,55 (1,58-3,46)	2,05 (1,58-2,46)	2,32 (1,86-2,69)
IL-1 $\beta$	2,72 (1,59-3,55)	4,38* (3,10-7,19)	3,53 (2,30-4,15)	2,63 (2,11-3,64)
IL-10	11,84 (8,64-12,80)	9,27 (6,46-24,34)	6,97 (3,87-9,87)	6,11 (5,38-7,03)
кортизол	725 (450-1460)	450 (270-1300)	1425 (880-2080)	590 (305-1350)
АКТГ	4,09 (0,01-15,54)	21,32* (11,56-175,68)	9,86 (0,01-16,98)	24,22* (13,60-164,42)

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы и 25-75 квартилей; \* – различия между здоровыми и больными детьми.

Известно, что IL-1 $\beta$  участвует в регуляции гомеостаза синаптической пластичности в гипокампе (Ashwood P., 2011), а также в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси), которая является основой для эмоций и социальных взаимодействий, нарушенных при аутизме (Gadek-Michalska A., 2012; Hamza R.T., 2010). Поэтому мы определили уровни кортизола и АКТГ в плазме крови детей с типичным развитием и индивидуальных различия в уровнях этих гормонов, независимо от возраста и наличия/отсутствия РАС. Несмотря на это, концентрация АКТГ в плазме крови детей с РАС в обеих возрастных группах была статистически значимо повышена по сравнению с аналогичным показателем здоровых детей. Уровень кортизола не имел значимых различий, но наблюдалась тенденция к его снижению у индивидуумов с РАС (см. табл.). Наши данные согласуются с данными Hamza R.T. et al. (2010), о низких базовых уровнях кортизола и высоких – АКТГ в сыворотке крови детей с аутизмом, что может свидетельствовать о дисфункции ГГН-оси. Предлагаемые механизмы такой дисфункции могут включать нарушения: в доставке АКТГ к рецепторам коры надпочечников, в биосинтезе кортизола, или в ингибировании отрицательной обратной связи между кортизолом и АКТГ.

**Заключение.** Таким образом, нами обнаружено повышение уровней IL-1 $\beta$  и АКТГ в плазме крови детей с РАС, что может свидетельствовать об участии дисфункций иммунной системы и ГГН-оси в патофизиологии аутизма.

### CD3<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup> ЛИМФОЦИТЫ КАК МАРКЕРЫ Тх2 И Тс2 ИММУННОГО ОТВЕТА

Бычкова Н.В.<sup>1</sup>, Синельникова Н.А.<sup>2</sup>, Чиненова Л.В.<sup>1</sup>, Калинина Н.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Популяция Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу CRTH2 (CD294), является гетерогенной и состоит из Т-хелперов 2 и Т-цитотоксических 2, характеризуются

определенным профилем внутриклеточных цитокинов (синтез IL-4, IL-5, IL-13 и отсутствие синтеза IFN $\gamma$ ), а также совокупной экспрессией хемокиновых рецепторов CCR3 и CCR4.

**Цель.** Оценить количество CD3<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup> лимфоцитов в периферической крови у пациентов с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями.

В проведенное исследование включены пациенты с атопическим дерматитом (АД) (n = 82, возраст 3,5 $\pm$ 3 года), спонтанной (СК) (n = 32, возраст 8,5 $\pm$ 0,9 лет) и смешанной крапивницей с преобладанием индуцированных форм (ИК) (n = 30, возраст 11,8 $\pm$ 0,9 лет), рассеянным склерозом (РС) (n = 27, возраст 37 $\pm$ 10 лет). Группы сравнения – условно здоровые взрослые (n = 13, возраст 38 $\pm$ 10 лет), условно здоровые дети (n = 9, возраст 9 $\pm$ 3 лет). Идентификация CD3<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup> лимфоцитов проведена с использованием набора Allergenicity kit (BECKMAN-COULTER, USA) методом проточной цитометрии (FC 500, BECKMAN-COULTER, USA). В сыворотке крови пациентов определен уровень общего иммуноглобулина E (Immulate, USA).

Популяция CD3<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup> была значительно меньше у детей, чем у взрослых, и составила в группе здоровых детей 0,3 $\pm$ 0,05% от лимфоцитов, у пациентов с ИК 0,5 $\pm$ 0,05%, СК – 0,7 $\pm$ 0,05% (p < 0,05), АД – 1,2 $\pm$ 0,06% (p < 0,01). В группе здоровых взрослых лимфоциты CD3<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup> составили 0,6 $\pm$ 0,06%, у пациентов РС – 1,4 $\pm$ 0,06% (p < 0,01). Выявлена прямая достоверная корреляционная зависимость между количеством лимфоцитов CD3<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup> и содержанием IgE в сыворотке крови в группах пациентов с АД (R = 0,6, p < 0,01), СК (R = 0,5, p < 0,05), РС (R = 0,6, p < 0,05), что подтверждает способность Т-хелперов 2 индуцировать синтез IgE плазматическими клетками. Среди Т-лимфоцитов молекула CRTH2 преимущественно экспрессируется на CD4<sup>+</sup> лимфоцитах, что свидетельствует о Тх2 типе иммунного ответа. В нашем исследовании у одного взрослого пациента с псориазом и выраженной лекарственной аллергией выявлено 19,5% CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup> клеток при преобладании в крови популяции CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (ИРИ 0,5). Иммунный ответ у пациента проходил по Тх2 типу, что подтверждается высокими уровнями спонтанной продукции и содержания в сыворотке интерлейкина 4 при нормальном уровне интерферона- $\gamma$ . Иммунный ответ протекал в сочетании с повышенным относительным количеством CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup>.

Исследование фенотипических особенностей Т-лимфоцитов поможет дифференцированной оценке Тх2 и более редкого Тс2 гуморального иммунного ответа у пациентов с аллергической и аутоиммунной патологией и их роли в патогенезе заболевания, что обусловит назначение адекватной персонифицированной терапии.

### **ЦИТОКИНЫ, СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ОСТРОМ ГЕМАТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ У ДЕТЕЙ**

**Гаврилюк В.П., Конопля А.И., Ефременков А.М.**

*Курский государственный медицинский университет,  
Курск, Россия*

**Введение.** Стандартная схема лечения детей с острым гематогенным остеомиелитом (ОГО) базируется на стратегии активной хирургической санации остеомиелитического очага в комплексе с системной антибактериальной терапией. Однако стоит отметить, что у больных остеомиелитом на фоне агрессивных внешних воздействий, таких как травма или операция, длительно текущего воспалительного процесса, применения массивных доз антибиотиков развиваются нарушения иммунологической реактивности организма. При этом иммунокоррекции и детоксикации в комплексном лечении хронического остеомиелита уделяется недостаточно внимания.

**Цель и задачи.** Определить уровень в плазме крови цитокинов, компонентов системы комплемента и функционально-метаболическую активность нейтрофилов при остром гематогенном остеомиелите у детей.

**Материалы и методы.** На базе Курской областной детской больницы №2 и Детской областной клинической больницы г. Белгорода находилось 23 ребенка в возрасте от 6 до 15 лет (средний возраст  $8,2 \pm 0,9$  лет) с острым гематогенным остеомиелитом длинных трубчатых костей, местно-очаговой формы, которым выполнялось экстренное оперативное вмешательство – остеоперфорации. Определение уровня TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8, Г-КСФ, РАИЛ, IL-4, IL-10, IL-2, С3, С3 $\alpha$ , С4, С5, С5 $\alpha$ , фактора Н, С1-ингибитора проводилось с помощью тест-систем (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Группа контроля состояла из детей, проходивших обследование и лечение по поводу кишечной колики.

**Результаты.** В условиях ОГО выявлено повышение уровня в плазме крови провоспалительных цитокинов: TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8 и Г-КСФ, и противовоспалительных цитокинов: РАИЛ, IL-4 и IL-10. У больных с ОГО до лечения установлено повышение активности комплемента, что проявляется повышением концентрации в С3, С4 и С5, С3 $\alpha$  и С5 $\alpha$ . При этом концентрация компонентов системы комплемента, обладающих ингибирующей активностью – фактора Н и С1-инг, оказалась также повышена. При поступлении у данной категории пациентов повышены показатели активности и интенсивности фагоцитоза, активность их кислородзависимых систем. Сразу после оперативного лечения у детей с ОГО в плазме крови еще больше возрастает концентрация TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, РАИЛ, С3 $\alpha$  и С5 $\alpha$ , возрастает активность кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови. На фоне стандартной терапии, включающей инфузионную и антибактериальную терапию, к 14 суткам наблюдается нормализация фагоцитарного индекса нейтрофилов пе-

риферической крови, снижается, но не до уровня нормы, концентрации TNF $\alpha$ , Г-КСФ, С3 и С1-инг-компонентов системы комплемента.

**Заключение.** По-видимому, патогенез выявленных иммунных нарушений у детей с ОГО на фоне проводимого оперативного лечения складывается из следующих компонентов. При всех многочисленных причинах развития данной патологии общим является нарушение структурного и энергетического гомеостаза в клетках-мишенях поврежденных органов и тканей, происходит усиление генерации активных метаболитов кислорода, образующиеся свободные окислительные радикалы нейтрализуются биоантиоксидантами различной химической природы, что вызывает выраженные изменения иммунного статуса на системном уровне. На фоне возникающего вторичного иммунодефицитного состояния у детей с ОГО проведение оперативного лечения с анестезиологическим пособием, кровопотерей, антибиотикотерапией имеет место углубление нарушений целого ряда показателей иммунного статуса, развивается «окислительный стресс», что усугубляет выраженность иммунных сдвигов.

### **НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА ГРАНУЛОЦИТОВ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**

**Гусева О.Е., Лебедев О.А.**

*Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – НИИ  
Охраны материнства и детства, Хабаровск, Россия*

**Введение.** В настоящее время одним из актуальнейших направлений фундаментальных исследований в пульмонологии является изучение молекулярных механизмов хронизации воспалительного процесса (Robb С.Т., Regan К.Н., 2016; Serhan С.Н., 2017), поиск путей коррекции, в данном аспекте постоянно расширяется представление о роли свободных радикалов (СР). На современном этапе хронические воспалительные заболевания легких (ХВЗЛ) характеризуются длительным рецидивирующим течением, преобладанием стертых клинических форм, сложностью в выборе эффективного медикаментозного сопровождения. Важно отметить, что, несмотря на неуклонный рост заболеваемости ХВЗЛ у детей, в литературе имеется недостаточно сведений об особенностях процессинга и детоксикации свободных радикалов при данной патологии.

**Цель и задачи.** Изучение особенностей оксидативного статуса гранулоцитов у детей с ХВЗЛ, сочетанных с дефектами органогенеза респираторной системы, в периоде ремиссии; исследование процессинга супероксид-анион радикалов гранулоцитами цельной крови у детей с ХВЗЛ в периоде ремиссии.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 54 пациента с ХВЗЛ, сочетанными с дефектами органогенеза респираторной системы, в периоде клинико-лабораторной ремиссии. В зависимости от возраста пациентов выделены подгруппы: I – от 6 до 11 лет; II – от 12 до 17 лет. Контрольную группу составили 40 детей I, II групп здоровья. Исследование оксидативного метаболизма гранулоцитов цельной крови проводили по методикам хемилюминесцентного анализа У.Р. Фархутдинова (2007), V. Witko-Sarsat et al. (2003). Регистрировали значения базального свечения – S luc (светосумму люцигенин-за-

висимого свечения, величина которой прямо коррелирует с образованием супероксид-анион-радикалов) и S luc+zum – светосумму стимулированного опсонизированным зимозаном свечения. Регистрировали коэффициент стимуляции (отношение уровней S luc+zum/ S luc), раскрывающий величину резервных возможностей гранулоцитов.

**Результаты.** У детей младшей возрастной подгруппы спонтанная генерация супероксид радикала гранулоцитами цельной крови превышала контрольные значения в 2,6 раза. При стимуляции клеточного ответа показатели превышали контрольные – в 2,1 раза. Исследование коэффициента стимуляции позволило зарегистрировать снижение резервных возможностей гранулоцитов крови – коэффициент стимуляции был ниже контрольных значений в 1,2 раза. У пациентов старшей возрастной подгруппы была зарегистрирована аналогичная динамика параметров люцигенин-зависимой хемилюминесценции.

**Заключение.** Снижение резервных возможностей гранулоцитарной системы у детей с ХВЗЛ в периоде ремиссии на фоне гиперпродукции этими клетками супероксид-анион радикала может иметь важное значение в персистенции воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

#### ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Дударева М.В.<sup>1</sup>, Сизязкина Л.П.<sup>2</sup>, Дударев И.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Институт акушерства и педиатрии»  
Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону,  
Россия

<sup>2</sup> ФГБУ ГОУ ВПО «Ростовский государственный  
медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия

Одно из самых грозных осложнений неонатального периода связано с аспирацией амниотической жидкости загрязненной меконием. Синдром мекониальной аспирации (СМА) осложняет от 1,7 до 35,8% своевременных родов, при этом летальность новорожденных от СМА составляет 5-40%. Не вызывает сомнения ведущая роль иммунной системы в развитии, клиническом течении и исходах гнойно-воспалительных заболеваний у этих детей. В связи с этим остается актуальным поиск объективных высокочувствительных и специфичных маркеров для ранней диагностики сепсиса у новорожденных.

**Цель.** Изучение экспрессии CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> у новорожденных с синдромом мекониальной аспирации.

**Материалы и методы.** Для решения поставленной задачи было обследовано 175 новорожденных с СМА. Исследования проводили на 3-х цветном проточном цитометре Beckman Coulter (США) с использованием реагентов фирмы Beckman Coulter.

Моноцитарно-макрофагальная система участвует в острых и хронических воспалительных реакциях, играет важную роль в защите организма. По экспрессии рецепторов CD14<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> выделяют 2 субпопуляции: классические моноциты с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> и резидентные моноциты с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что здоровые новорожденные имели значительно более низкий процент CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> моноцитов, чем у новорожденных с СМА (5,51±0,15% против 9,72±0,52%) (P < 0,05). Существенное увеличение экспрессии CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>

моноцитов наблюдалось у новорожденных с СМА осложненных сепсисом (22,25±3,57%) (P < 0,05). У этих детей отмечено достоверное снижение IL-1β и IL-4 при одновременном повышении плазменного уровня IL-6, IL-8. Благодаря ранней диагностике и своевременной модификации антибактериальной и интенсивной терапии лишь у 2 пациентов этой группы зарегистрирован летальный исход. При патолого-анатомическом исследовании у всех погибших детей выявили признаки неонатального сепсиса. Найдено, что уровень IL-1β в крови у новорожденных, умерших с основным диагнозом «септическая инфекция», в исходе заболевания резко снижался до минимальных цифр, граничащих с чувствительностью тест-системы. Было определено повышение экспрессии на моноцитах CD16<sup>+</sup> рецепторов до 33,4±3,1% (P < 0,05). Таким образом, резкое снижение концентрации IL-1β и существенное повышение экспрессии на моноцитах CD16<sup>+</sup> рецепторов в крови детей в критическом состоянии может расцениваться как неблагоприятный прогностический признак. Очевидно, что мониторинговое определение относительного содержания CD16<sup>+</sup> на моноцитах позволяет с высокой степенью вероятности диагностировать развитие неонатального сепсиса у новорожденных детей с СМА на доклинической стадии. Полученные результаты позволяют оптимизировать интенсивную терапию в плане проведения обоснованной иммунокоррекции.

**Выводы.** Снижение концентрации IL-1β в крови новорожденных, состояние которых осложнилось присоединением септической инфекции имеет неблагоприятную прогностическую значимость. Моноциты новорожденных с септическими осложнениями в значительно большей степени экспрессируют CD16<sup>+</sup>, чем моноциты новорожденных без таковых. Уровень CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> может служить прогностическим маркером септического осложнения.

#### ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (VEGF) У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Евсеева Г.П., Ефименко М.В., Холодок Г.Н.,  
Савицкая Е.А.

Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства и детства, Хабаровск, Россия

Проблема легочно-плевральных осложнений при внебольничной пневмонии (ВП) у детей сохраняется, что создает проблемы для врачей с выбором стартовой терапии и удорожает лечение. К настоящему времени достаточно подробно описаны изменения концентрации цитокинов при различной патологии, но роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) – сигнального белка, участвующего в васкулогенезе и ангиогенезе и являющегося частью системы, которая восстанавливает подачу кислорода к тканям, у детей с ВП изучена на сегодняшний день недостаточно, а его физиологическая активность вызывают большой интерес.

**Целью** исследования явилось изучение уровней спонтанной и митоген-индуцированной продукции VEGF у детей с осложненным плевритом и неосложненным течением ВП.

Было проведено комплексное обследование 108 детей, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии. Из них 84 ребенка с неосложненным тече-

нием ВП и 24 ребенка – с ВП, осложненной плевритом. Длительность заболевания составила 3-5 дней в обеих группах и статистически не различалась. Проводилась оценка продукции клетками цельной крови интерлейкинов: IL-1, интерферон-гамма (IFN $\gamma$ ), фактор некроза опухолей (TNF $\alpha$ ), сосудистый фактор роста эндотелия (VEGF) и др. Для определения спонтанной выработки цитокинов в пробирку с 1,0 мл крови добавляли 0,3 мл среды RPMI 1640. Для определения индуцированной выработки цитокинов клетки крови стимулировали микроорганизмом *S. pneumoniae* (серотип 7, 11; штаммы 7С и 11AD). Содержание уровня цитокинов в супернатанте спонтанной и индуцированной *S. pneumoniae* крови проводили иммуноферментным методом с помощью наборов ЗАО Вектор-БЕСТ (Россия, г. Новосибирск). Статистическая обработка материала проведена с применением пакета STATISTICA для Windows (версия 10.0). Учитывая, что распределение вариант выборки отличалось от нормального, для характеристики распределения вариант использовались медиана (Me) и 25-75 квартили. Для оценки различий применялся непараметрический критерий Манна–Уитни «U-тест». Для определения взаимосвязей между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Был рассчитан индекс индуцированной активности цитокиновой продукции (ИИАЦ): отношение уровня митогениндуцированной продукции цитокинов к уровню спонтанной продукции цитокинов. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

У детей с ВП с неосложненным течением заболевания при поступлении спонтанная продукция VEGF составила 19,71 пг/мл (7,23-35,35), индуцированная – 23,37 пг/мл (16,46-35,96;  $p < 0,05$ ). ИИАЦ составил 1,18. У детей с ВП, осложненной плевритом, уровень VEGF при поступлении был в 5,9 выше, чем в группе детей с неосложненным течением заболевания и составил 115,7 пг/мл (44,99-186,51), индуцированная продукция – 174,48 пг/мл (105,26-224,7),  $p < 0,05$ . ИИАЦ равнялся 1,5. Возможно, клетки, испытывающие больший дефицит кислорода при осложненном течении ВП, стимулируют повышение выделения VEGF. Полученные данные соотносятся с данными исследователей о том, что физиологические функции VEGF зависят от определенных уровней VEGF и защитными свойствами обладают низкие уровни VEGF. На сегодняшний день VEGF рассматривают как мультифункциональный цитокин, продуцирующийся различными типами клеток – макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, полиморфноядерными клетками. Активация рецепторов на клетках ведет к включению многочисленных внутриклеточных пострецепторных сигнальных каскадов, запускающих ангиогенез и индуцирующих провоспалительные реакции. Так, корреляционный анализ выявил отрицательную взаимосвязь между концентрацией IL-1 и VEGF у детей с неосложненным течением заболевания ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ) при отсутствии такой связи у детей с осложненным течением ВП и положительную зависимость между содержанием спонтанного уровня INF $\gamma$  и VEGF у детей с неосложненным течением ВП ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ) и у детей с плевритом ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, у детей с осложненной ВП индуцирование иммунокомпетентных клеток цельной крови приводит к увеличению секреции VEGF. Выявленные различия концентрации спонтанного и митоген-индуцированного синтеза позволяет рассматривать его как перспективный

маркер формирования осложненного течения ВП у детей для совершенствования ранней диагностики течения заболевания.

#### ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТТРАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА 1 (MCP-1) У ДЕТЕЙ С ПЛЕВРИТОМ

Ефименко М.В., Евсеева Г.П., Холодок Г.Н.

*Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства и детства, Хабаровск, Россия*

Весьма актуальной становится задача поиска современных механизмов ранней диагностики осложненного течения внебольничной пневмонии у детей, когда первичные симптомы при неосложненной и осложненной пневмонии идентичны. В последние годы одним из ведущих направлений в диагностике заболеваний является исследование молекулярных маркеров повреждения, одним из которых можно считать моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1). Под действием хемотаксических цитокинов осуществляется миграция лейкоцитов в очаг воспаления.

**Цель.** Изучение уровней спонтанной и митоген-индуцированной продукции MCP-1 у детей с ВП, осложненной плевритом, и с неосложненным течением ВП.

Было проведено комплексное обследование 108 детей, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии. Из них 84 ребенка с неосложненным течением ВП и 24 ребенка – с ВП, осложненной плевритом. Длительность заболевания составила 3-5 дней в обеих группах и статистически не различалась. Проводилась оценка продукции клетками цельной крови интерлейкинов, в том числе моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1). Для определения спонтанной выработки цитокинов в пробирку с 1,0 мл крови и добавляли 0,3 мл среды RPMI 1640. Для определения индуцированной выработки цитокинов клетки крови стимулировали микроорганизмом *S. pneumoniae* (серотип 7, 11; штаммы 7С и 11AD). Содержание уровня цитокинов в супернатанте спонтанной и индуцированной *S. pneumoniae* крови проводили иммуноферментным методом с помощью наборов ЗАО Вектор-БЕСТ (Россия, г. Новосибирск). Статистическая обработка материала проведена с применением пакета STATISTICA для Windows (версия 10.0). Учитывая, что распределение вариант выборки отличалось от нормального, для характеристики распределения вариант использовались медиана (Me) и 25-75 квартили. Для оценки различий применялся непараметрический критерий Манна–Уитни «U-тест». Для определения взаимосвязей между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Был рассчитан индекс индуцированной активности цитокиновой продукции (ИИАЦ): отношение уровня митогениндуцированной продукции цитокинов к уровню спонтанной продукции цитокинов. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** У детей с ВП с неосложненным течением заболевания при поступлении спонтанный уровень MCP1 составил 225,36 пг/мл (130,11-324,52), индуцированный – 245,19 пг/мл (153,24-477,01),  $p > 0,05$ . ИИАЦ составил 0. У детей с ВП, осложненной плевритом, уровень MCP-1 при поступлении был в 3,5 выше, чем в груп-

пе детей с неосложненным течением заболевания и составил 789,32 пг/мл (405,94-1176,0), индуцированный – 1332,1 пг/мл (982,33-1682,0),  $p < 0,001$ . ИИАЦ составил 1,7. Установлена прямая корреляция МСР-1 со стимулированным уровнем провоспалительного цитокина IL-17 ( $r = 0,77$ ,  $p < 0,05$ ) при неосложненной ВП. При осложненной ВП у детей определены взаимосвязи IL-17 как со спонтанным показателем МСР-1 ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ), так и стимулированным уровнем ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ) и отрицательная корреляция МСР-1 со стимулированным уровнем противовоспалительного цитокина IL-4 ( $r = -0,7$ ,  $p < 0,05$ ). Высокое значение МСР-1 у детей с плевритом может быть, с одной стороны, маркером активации защитных сил иммунной системы, с другой – возможным триггером запуска осложненного течения заболевания. Полученные данные соответствуют исследованиям о роли хемокина МСР-1 в иммунопатогенезе как белка острой фазы – свидетеля и участника иммунного ответа. Высокие концентрации МСР-1 в крови больных в течение длительного времени, по-видимому, можно расценивать как маркер напряженности иммунной системы.

Таким образом, у детей с осложненной ВП индуцирование иммунокомпетентных клеток цельной крови приводит к увеличению концентрации МСР-1. Выявленные различия концентрации спонтанного и митоген-индуцированного синтеза позволяет рассматривать его как перспективный маркер формирования осложненного течения ВП у детей для совершенствования ранней диагностики течения заболевания.

## ФЕНОТИП И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ИММУННЫХ КЛЕТОК В ПУПОВИННОЙ И ВЕНОЗНОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПЕРВЫХ СУТОК ЖИЗНИ

Жукова А.С., Ванько Л.В., Тимофеева Л.А.

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Развитие плода в условиях низкой антигенной стимуляции обуславливает незрелость его иммунной системы. В то же время, сразу после рождения ребенка кожа и слизистые дыхательной и пищеварительной систем заселяются микрофлорой, что ведет к активации и дифференцировке иммунных клеток. Однако в настоящее время недостаточно данных о различиях в состоянии иммунной системы у плода и новорожденного. Целью данного исследования была оценка субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, функциональной активности фагоцитов и концентрации ряда цитокинов, хемокинов и ростовых факторов в пуповинной и периферической венозной крови новорожденных детей первых суток жизни.

Исследование проведено на образцах крови 17 здоровых доношенных детей: из вены пуповины и периферической вены детей в возрасте 1 суток. Клинический анализ крови выполнен на анализаторе Sysmex XT-2000i (Япония), фенотипирование проводили методом проточной цитометрии на приборе FACSCalibur (BD Biosciences, США), используя флуоресцентно меченные моноклональные антитела к поверхностным маркерам. Функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов оценивали методом люминол-зависимой хемилюминесценции по способности продуцировать активные формы кислорода (АФК) при индукции опсонизированным зимозаном (ОЗ). Содержание цитокинов определяли мультиплексным мето-

дом с применением коммерческого набора, согласно протоколу (BioRad, США). Статистическую обработку данных проводили, используя пакет программ MedCalc (Бельгия). Проверку нормальности распределения данных осуществляли с применением критерия Шапиро–Уилка. Для оценки различий применяли непараметрический критерий Вилкоксона, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены как медиана (25-й – 75-й процентиля). Наличие корреляционных связей оценивали, исходя из показателей коэффициента корреляции Спирмена. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ.

Определено, что в крови новорожденных в возрасте 1 суток относительное и абсолютное содержание нейтрофильных гранулоцитов выше, чем в пуповинной крови ( $P < 0,05$ ). Установлено, что интенсивность экспрессии (MFI) CD16 на нейтрофильных гранулоцитах в периферической крови незначительно снижена, а CD64 на моноцитах – повышена по сравнению с пуповинной: 804,9 (612,04-945,81) против 979,6 (816,48-1169,92) и 427,8 (316,77-492,04) против 358,3 (289,73-410,93) соответственно. Выявлена более низкая экспрессия антиген-презентирующей молекулы HLA-Dg на клетках периферической крови детей по сравнению с пуповинной: 119,9 (113,74-159,06) против 148,6 (136,06-221,51). При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов отмечено более высокое относительное содержание НК-клеток в крови новорожденных 1-х суток жизни по сравнению с пуповинной: 14,9 (10,54-21,04) и 9,2 (4,93-10,40) соответственно. Количество клеток различных субпопуляций, в том числе CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T-хелперных, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-цитотоксических, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-/low</sup>T-регуляторных, CD3<sup>+</sup>CD16,CD56<sup>+</sup>NKT-клеток, CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B1-, CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B2-лимфоцитов, CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>B-клеток памяти в пуповинной и периферической крови новорожденных не различалось. Интенсивность ОЗ-индуцированной внеклеточной и суммарной продукции АФК в первые часы после рождения значимо повышалась. Обнаружена прямая корреляционная зависимость между интенсивностью люминол-зависимой хемилюминесценции и содержанием нейтрофильных гранулоцитов:  $r = 0,802$   $P < 0,0001$  в пуповинной крови и  $r = 0,741$   $P = 0,006$  в периферической детской крови. По-видимому, усиление интенсивности индуцированной хемилюминесценции может быть связано с физиологическим нейтрофилезом, развивающимся у новорожденных в течение первых часов жизни вследствие активного взаимодействия пищеварительной и дыхательной систем с антигенами внешней среды. Исследование содержания цитокинов выявило значимо более высокий уровень TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-8, IL-10, IL-4 и GM-KCF в периферической крови по сравнению с пуповинной ( $P < 0,05$  во всех случаях). Концентрация IL-6, МСР-1 и MIP-1 $\beta$  в плазме периферической крови детей была выше более, чем в два раза, по сравнению с аналогичными значениями в пуповинной крови ( $P < 0,01$ ). Повышение содержания цитокинов и хемокинов может быть обусловлено активным заселением слизистых оболочек иммунными клетками и их взаимодействием с антигенами. Содержание ростовых факторов Г-КCF и IL-2, провоспалительных цитокинов IFN $\gamma$ , IL-12, IL-5 и противовоспалительного IL-13 изменялось незначительно ( $P > 0,05$ ).

Исходя из полученных данных, можно заключить, что иммунная система новорожденного в отличие от иммунной системы плода имеет признаки умеренного системного воспаления.

## ИЗУЧЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Иванова О.Н.

Медицинский институт Северо-Восточного  
Федерального университета им. М.К. Аммосова,  
Якутск, Россия

Экстремальные климато-географические условия Крайнего Севера оказывают влияние на иммунологические механизмы формирования и особенности клинических проявлений аллергической патологии и требуют изучения.

**Цель.** Изучить особенности иммунного статуса у детей Республики Саха (Якутия).

**Материалы и методы.** Обследовано здоровых 1000 детей в возрасте от 0 до 7 лет методом свободной выборки. Все исследования проводились в период низких температур (зимнее время года). Определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов производилось методом ИФА с помощью моноклональных антител. Определение иммуноглобулинов проводилось турбодиметрическим методом путем измерения скорости светорассеяния при образовании иммунных комплексов при кинетическом измерении на мультискане. Уровень IL-1, IL-13, TNF, IFN в сыворотке определяли с помощью метода ИФА, согласно инструкции прилагаемой к наборам антител.

Статистические расчеты выполнены на базе прикладных программ SAS и SPSS.

**Результаты.** У детей Северных улусов Республики Саха (Якутия) отмечается наибольшее снижение показателей Т- и В-клеточного звена, а также преимущественно содержания сывороточного иммуноглобулина А, повышение уровня IL-13, TNF, снижение уровня IFN. Снижение показателей Т-клеточного звена отмечается у детей, проживающих в Северных улусах (Верхоянск, Усть-Нера и т.д.), преимущественно субпопуляции Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>). Средние показатели содержания компонентов комплемента С3 и С4 в во всех регионах Якутии ниже, чем по России, наиболее низкий уровень показателей отмечен в Центральных и Северных улусах. Установленные закономерности свидетельствуют о влиянии климато-географических особенностей каждого региона на иммунную резистентность детей, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), высокий риск инфекционной патологии (ОРВИ).

Таким образом, частые ОРВИ у детей Крайнего Севера часто сопровождаются повышением уровня IgE, отражают имеющийся вторичный иммунодефицит, являющийся следствием дисбаланса клеточных субпопуляций Th1/Th2 и превалирования цитокинового профиля, характерного для стимуляции Th2.

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ГБ

Курбатова О.В.<sup>1</sup>, Радыгина Т.В.<sup>2</sup>, Сурков А.Н.<sup>2</sup>,  
Закиров Р.Ш.<sup>2</sup>, Самохина И.В.<sup>2</sup>, Герасимова Д.Г.<sup>3</sup>,  
Фрейдлин Е.В.<sup>2</sup>, Петричук С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»

Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Гликогеновая болезнь (ГБ) – группа орфанных наследственных болезней, которые обусловлены недостаточностью ферментов, участвующих в обмене гликогена; характеризуются избыточным накоплением его в различных органах и тканях, в первую очередь печени и мышцах. В результате дефектов ферментной системы печени, нарушено превращение глюкозо-6-фосфат в глюкозу, это затрагивает процессы гликогенолиза и глюконеогенеза, что приводит к гипогликемии, голодания с лактацидозом, гиперурикемией и гипертриглицеридемии. Для детей с ГБ характерны частые бактериальные инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, бактериальные инфекции кожи и подкожной клетчатки, стоматиты, гингивиты, пародонтиты, эзофагиты, и др. Любое нарушение обмена в организме, помимо явных клинических проявлений заболевания, приводит к биохимическим изменениям, которые в свою очередь ведут к снижению количества пирувата, нарушению синтеза ацетил-СоА с дальнейшим развитием митохондриальной недостаточности. Метаболизм является основополагающим для ряда клеточных функций и служит источником внутриклеточной энергии, имеются убедительные данные, что обмен веществ регулирует дифференцировку и эффекторные функции иммунокомпетентных клеток. Процесс активации Т-клеток требует, чтобы в клетке произошло метаболическое перепрограммирование: метаболизм провоспалительных Т-хелперов характеризуется перевесом в сторону гликолиза, превалирующего над митохондриальным метаболизмом, тем не менее, для активации эффекторных функций клетки требуется высокий уровень окислительного фосфорилирования.

**Цель.** Выявить особенности метаболизма лимфоцитов в популяциях лимфоцитов (лф.) у детей с печеночными формами ГБ.

**Материалы и методы.** Обследовано 22 ребенка с печеночными формами ГБ. Группа сравнения (гр.ср.) составила 24 условно здоровых ребенка. Всем детям было проведено иммуноцитохимическое определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и глицерол-3-

ТАБЛИЦА. ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ (К ТЕЗИСАМ КУРБАТОВОЙ О.В. И ДР.)

фермент/популяция	ГБ, Ме (верх.; нижн. квартиль)	Гр. ср., Ме (верх.; ниж. квартиль)	P
СДГ в Т-лф	137,5 (113,6; 163,7)	161,2 (155,4; 172,1)	0,000019
СДГ в В-лф	66,9 (48,1; 89,2)	87,2 (75,6; 97,7)	0,00015
СДГ в НК-клетках	152,5 (131,4; 175,3)	168,1 (152,7; 192,6)	0,002076
ГФДГ в Т-лф	106,1 (96; 129)	63,3 (49,3; 79)	0,000012
ГФДГ в В-лф	83,3 (77; 97,5)	46,3 (31,7; 52,2)	0,000033
ГФДГ в НК-клетках	131,7 (98,5; 167,3)	70,7 (57,8; 89,3)	0,000001

фосфатдегидрогеназы (ГФДГ) в лф. периферической крови с помощью проточной цитофлуориметрии на приборе CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США). Активность ферментов оценивали в популяциях Т-лф ( $CD3^+CD45^+$ ), включая Th17-лф. ( $CD3^+CD4^+CD161^+CD45^+$ ), регуляторные Т-клетки ( $CD3^+CD4^+CD127_{low}^+CD45^+$ ), активированные хелперы ( $CD3^+CD4^+CD127_{high}^+CD45^+$ ) и Th2-лф ( $CD3^+CD4^+CD294^+CD45^+$ ), в В-лф ( $CD3^-CD19^+CD45^+$ ) и в NK-клетках ( $CD3^-CD16^+CD56^+$ ). Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью пакета Statistica 6.0, критерий Манна–Уитни.

**Результаты.** Было выявлено, что популяции Т-лф и NK-клеток характеризуются более высоким уровнем активности СДГ и ГФДГ, чем популяция В-лф (табл.). Активность СДГ в субпопуляциях лимфоцитов у пациентов с ГБ была достоверно ниже таковой в гр.ср. Активность ГФДГ была достоверно выше во всех исследованных популяциях по сравнению с гр.ср., что может свидетельствовать об активации иммунокомпетентных клеток и переключении энергообмена на аэробный гликолиз (эффект Варбурга). В популяциях Th17-лф и активированных хелперах (основных эффекторных клеток) активность СДГ была выше, чем активность ГФДГ, тогда как в популяциях регуляторных Т-клеток и Th2-лф активности ферментов были приблизительно одинаковыми. Учитывая, что для активации эффекторных функций клетки требуется высокий уровень окислительного фосфорилирования, а у пациентов с ГБ отмечается сниженная активность СДГ, иммунокомпетентные клетки не могут выполнять свои эффекторные функции в полном объеме, что и приводит к частым интеркуррентным заболеваниям.

**Выводы.** Показатели активности внутриклеточных ферментов в популяциях лимфоцитов у пациентов с ГБ значительно отличались от показателей гр.ср. Рекомендуется проведение исследования метаболической активности иммунокомпетентных клеток во время плановой госпитализации пациентов в стационар для возможной коррекции выявленных нарушений с целью профилактики интеркуррентных заболеваний.

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕТЕЙ С КАРИЕСОМ

Милехина С.А., Климкина Т.Н.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия

**Введение.** Кариез зубов относится к числу наиболее распространенных болезней человечества, существенно влияющих на состояние здоровья. Как свидетельствуют материалы исследований, стоматологическая заболеваемость среди детского населения России на протяжении нескольких лет остается весьма высокой (Кисельникова Л.П., 2009; Кузьмина Э.М., 2010).

**Цель.** На основе анализа стоматологического статуса и мониторинга локального иммунитета дать клинико-иммунологическую характеристику при кариезе зубов у детей.

**Материалы и методы.** Углубленно обследовано 104 человека с установленным диагнозом кариез в возрасте 7-14 лет, разного пола и 20 человек с интактными зубами (здоровые дети, группа контроля). Материалом исследования служили сыворотка крови и нестимулированная слюна. Исследование включало: изучение стоматологического статуса, определение секреторного IgA в слюне, оценки уровня TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-13 в слюне и в сыворотке крови, оценки содержания растворимых рецепторов к цитокинам (sTNF $\alpha$  RII, IL-6 SR) в слюне

и в сыворотке крови методом ИФА. Использовали методы корреляционного анализа между количественным (r Пирсона) и качественными признаками – критерий  $\chi^2$ , Спирмена.

**Результаты.** При оценке цитокинового профиля смешанной слюны у детей с кариезом установлено, что в общей группе статистически значимо повышен уровень как провоспалительных (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), так и противовоспалительных (IL-10, IL-13) цитокинов по сравнению с контролем. При субкомпенсированном кариезе увеличено содержание в слюне TNF $\alpha$  ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) с недостаточностью его растворимого рецептора ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ) в группе детей, нуждающихся в санации. В этой группе детей также установлено повышение IL-6 ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,76$ ) и его растворимого рецептора ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,02$ ). Установлено, что уровень IL-10 в слюне был выше при компенсированном кариезе, как в группе детей с санированной полостью рта, так и в группе, нуждающихся в лечении. Наиболее выраженное нарушение цитокинового профиля крови зарегистрировано у детей с субкомпенсированным кариезом и несанированной полостью рта. Установлена гиперпродукция TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , существенное увеличение растворимого рецептора IL-6 и дефицит растворимого рецептора TNF $\alpha$  II типа. Корреляционный анализ выявил прямую зависимость интенсивности кариеза с уровнем IL-1 $\beta$  ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ); растворимым рецептором IL-6 ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ) и обратную – с содержанием растворимого рецептора TNF $\alpha$  II типа ( $r = -0,72$ ;  $p < 0,05$ ) в сыворотке крови.

**Заключение.** Активация противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-13), индуцирующих выработку секреторного IgA ( $r = 0,82$ ;  $0,81$ ;  $p < 0,05$ ) определена при компенсированном кариезе. При субкомпенсированном кариезе зафиксировано истощение продукции противовоспалительных цитокинов, увеличение TNF $\alpha$ , IL-6, его растворимого рецептора и дефицит растворимого рецептора TNF $\alpha$  II типа. Установлено увеличение sIgA в слюне детей с кариезом, особенно в возрастной группе 11-14 лет. У детей с кариезом выявлен дисбаланс цитокинового профиля сыворотке крови с превалированием провоспалительных медиаторов.

## ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Осиков М.В., Альмухаметова О.Н.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Челябинск, Россия

Изменения иммунного статуса у недоношенных новорожденных (НН) сопряжены с высоким риском развития гнойно-септических осложнений и летальности. В то же время, сведения о регуляции иммунного ответа у НН, представленные в литературе, неоднозначны и противоречивы. Плейотропные эффекты эритропоэтина (ЭПО), в том числе иммуноотропные, при различной патологии у взрослых, продемонстрированные в клинических и в экспериментальных условиях, а также сведения об эффектах ЭПО у НН в отношении коррекции анемии, неврологических расстройств, позволяют предположить его влияние на иммунный статус у НН.

**Цель.** Исследовать влияние ЭПО на концентрацию некоторых цитокинов в крови у НН.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на 30 новорожденных в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Мини-

ТАБЛИЦА. ВЛИЯНИЕ ЭПО НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ У НН С ОНМТ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>) (К ТЕЗИСАМ ОСИКОВА М.В. И АЛЬМУХАМЕТОВОЙ О.Н. «ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ»)

Показатели, пг/мл	8 сутки			18 сутки		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 1	Группа 2	Группа 3
IFN $\gamma$	0	0	0	0	0	0
IL-4	1,39 (0,98-2,02)	7,03 (4,21-9,08)*	0 (0-1,64) #	0,02 (0-1,82)	1,85 (1,92-1,85)*	1,03 (0-2,80)*
IL-10	16,10 (4,64-30,36)	28,94 (24,60-33,47)*	13,21 (10,89-14,33)*#	16,74 (12,36-24,04)	25,41 (25,41-31,76)*	17,39 (8,51-19,75) #

Примечание. \* – значимые (p < 0,05) различия с группой 1, # – с группой 2.

стерства здравоохранения РФ. Группа 1 (n = 10) – доношенные новорожденные (ДН), группа 2 (n = 10) – НН с очень низкой массой тела (ОНМТ) (ГВ от 29 недель до 31 недели и 6 дней включительно), группа 3 (n = 10) – НН с ОНМТ, которым вводили ЭПО с 6 суток после рождения в дозе 200 МЕ/кг через 48 часов. Показатели оценивали на 8 сутки и 18 сутки после рождения, когда суммарная доза введенного ЭПО составила соответственно 400 МЕ/кг и 1400 МЕ/кг. Концентрацию в сыворотке IL-4, IL-10, IFN $\gamma$  определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе PersonalLAB (Италия) с применением тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Уровень цитокинов выражали в пг/мл. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica for Windows v. 10.0.

**Результаты.** Установлено, что у ДН, а также у НН с ОНМТ, в том числе после применения ЭПО на 8 и 18 сутки жизни уровень IFN $\gamma$  в сыворотке находится ниже пороговых значений для его определения на анализаторе. Концентрация противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 в сыворотке у НН с ОНМТ на 8 сутки превышает соответствующие значения у ДН в 5 и 1,8 раз соответственно, а на 18 сутки – в 5, 8 и 1,5 раза соответственно. Применение ЭПО в суммарной дозе 400 МЕ/кг на 8 сутки после рождения приводит к снижению концентрации в сыворотке IL-4, IL-10, их значения не отличаются от соответствующих значений у ДН. На 18 сутки жизни после введения ЭПО в суммарной дозе 1400 МЕ/кг концентрация IL-4 в сыворотке значимо не отличается от значений в группе 2 и превышала значения в группе ДН; концентрация IL-10 на 18 сутки в условиях применения ЭПО снижалась и не отличалась от значений в группе ДН.

**Заключение.** Таким образом, у НН с ОНМТ изменения цитокинового профиля в крови на 8 и 18 сутки жизни

включают низкие значения IFN $\gamma$ , увеличение концентрации в сыворотке IL-4 и IL-10. Применение ЭПО в суммарной дозе 400 МЕ/кг на 8 сутки жизни приводит к снижению концентрации в сыворотке IL-4 и IL-10, а после применения ЭПО в суммарной дозе 1400 МЕ/кг на 18 сутки жизни – к снижению концентрации в сыворотке только IL-10. Полученные данные свидетельствуют об изменениях цитокиновой регуляции иммунного ответа у НН с ОНМТ, укладываются в концепцию функциональной незрелости иммунной системы НН, могут вносить вклад в патогенез инфекционных и других осложнений у НН, а также об иммуноотропных эффектах ЭПО, его роли в коррекции иммунного статуса у НН с ОНМТ.

#### ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА НА ГИБЕЛЬ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

Осиков М.В., Альмухаметова О.Н., Федоров И.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Челябинск, Россия

**Введение.** Ежегодно более 4 млн. новорожденных умирают из-за последствий инфекций, из них более 1 млн (35%) приходится на недоношенных детей, эти показатели неуклонно растут на протяжении последних 20 лет (Shane A.L. et al., 2014). Ранее нами было показано, что у недоношенных новорожденных (НН) наблюдается лимфоцитопения, ассоциированная с гнойно-септическими осложнениями (Осиков М.В. и др., 2016). В связи с этим, актуальным является поиск эндогенных иммуномодуляторов и обоснование их применения у НН.

**Цель.** Исследовать влияние различных доз эритропоэтина (ЭПО) на показатели гибели лимфоцитов крови НН в экспериментальных условиях *in vitro*.

ТАБЛИЦА. ВЛИЯНИЕ ЭПО НА ПОКАЗАТЕЛИ ГИБЕЛИ ЛИМФОЦИТОВ У НН С ЭНМТ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>) (К ТЕЗИСАМ ОСИКОВА М.В. И ДР. «ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА НА ГИБЕЛЬ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*»)

Показатели	Контроль + физ. р-р	+ ЭПО 30 МЕ/л	+ ЭПО 15 МЕ/л	+ ЭПО 7,5 МЕ/л	+ ЭПО 3,75 МЕ/л
Annexin-5-FITC <sup>-</sup> /7-AAD <sup>-</sup> , %	89,20 (74,30-91,95)	90,10 (88,80-90,50)	92,30 (90,30-92,45)	90,35 (84,00-92,20)	89,30 (75,05-91,45)
Annexin-5-FITC <sup>+</sup> /7-AAD <sup>-</sup> , %	9,55 (6,95-24,35)	9,05 (8,45-10,00)*	7,15 (6,80-8,80)*	3,65 (0,85-6,90)*	7,35 (4,10-9,25)*
Annexin-5-FITC <sup>+</sup> /7-AAD <sup>+</sup> , %	0,45 (0,20-0,90)	0,35 (0,20-0,55)*	0,35 (0,15-0,55)*	0,30 (0,20-0,40)*	0,35 (0,25-0,45)*

Примечание. \* – значимые (p < 0,05) различия с группой контроля по критерию Вилкоксона.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 32 новорожденных в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Министерства здравоохранения РФ, разделенных на 2 группы: группа 1 ( $n = 12$ ) – НН с очень низкой массой тела (ОНМТ) (ГВ от 29 недель до 31 недели и 6 дней включительно); группа 2 ( $n = 10$ ) – НН с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) (ГВ от 27 недель до 28 недель и 6 дней включительно). К 100 мкл суспензии лимфоцитов ( $5 \times 10^6$ /л), выделенных из пуповинной крови, добавляли 100 мкл физиологического раствора (контроль) или ЭПО («Эпокрин», Россия), разведенного в физиологическом растворе в концентрациях 30 МЕ/л; 15 МЕ/л; 7,5 МЕ/л; 3,75 МЕ/л, что соответствует 200%, 100%, 50%, 25% от его нормальной концентрации в крови здоровых взрослых людей. Инкубировали 30 мин при 37 °С. На проточном цитофлуориметре Navios (BeckmanCoulter, США) с использованием тест систем из набора «Annexin5-FITC/7-AAD kit» (BeckmanCoulter, США) дифференцировали клетки: интактные (Annexin-5-FITC<sup>-</sup>/7-AAD<sup>-</sup>), с ранними признаками апоптоза (Annexin-5-FITC<sup>+</sup>/7-AAD<sup>-</sup>), с поздними признаками апоптоза и частично некротические (Annexin-5-FITC<sup>+</sup>/7-AAD<sup>+</sup>).

**Результаты.** Установлено, что добавление ЭПО в дозах 15 МЕ/л и 30 МЕ/л к лимфоцитам, выделенным из пуповинной крови НН с ОНМТ не изменяет экспрессию маркеров апоптоза и некроза на клетках, а также представительство интактных лимфоцитов ( $p > 0,05$ ). Применение ЭПО в дозах 7,5 МЕ/л и 3,75 МЕ/л приводит к увеличению количества лимфоцитов с ранними признаками апоптоза ( $p < 0,05$ ) и увеличению представительства интактных лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). Результаты оценки влияния ЭПО на экспрессию маркеров гибели лимфоцитов у НН с ЭНМТ представлены в таблице. ЭПО во всех используемых дозах снижает представительство клеток с ранними маркерами апоптоза, а также клеток с поздними маркерами апоптоза и некротических клеток. Наиболее выраженный эффект зафиксирован при использовании ЭПО в дозе 7,5 МЕ/л.

**Заключение.** Таким образом, эффект ЭПО на экспрессию маркеров апоптоза и некроза в лимфоцитах, выделенных из пуповинной крови НН, зависит от степени недоношенности (т.е. структурно-функциональных изменений лимфоцитов) и дозы ЭПО. У НН с ОНМТ ЭПО в средних и малых дозах, не превышающих его 50% уровень в крови, увеличивает количество лимфоцитов с признаками апоптоза, т.е. ЭПО выступает в роли инициатора гибели клеток. В данном случае, по всей видимости, наблюдается феномен негативной селекции дисфункциональных клеток. В отношении лимфоцитов, выделенных из крови НН с ЭНМТ ЭПО с максимальным эффектом в дозе 7,5 МЕ/л выступает в роли протекторного фактора, ограничивающего гибель клеток путем апоптоза/некроза.

### **ПОЯВЛЕНИЕ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ С ФЕНОТИПОМ CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> – РАННИЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ БИОМАРКЕР ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Смерчинская Т.В.<sup>1</sup>, Нестерова И.В.<sup>2</sup>, Чудилова Г.А.<sup>1</sup>, Ломтатидзе Л.В.<sup>1</sup>, Ковалева С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, Москва, Россия

Дыхательные нарушения различной этиологии – наиболее часто встречающаяся патология в периоде

новорожденности, не всегда не имеют инфекционно-воспалительную этиологию. При этом под маской дыхательных расстройств может протекать врожденная пневмония бактериальной или вирусной этиологии. Имунная система новорожденных находится в состоянии физиологической супрессии, в связи с чем, при врожденной пневмонии бактериальной этиологии очень важным является своевременное назначение антибактериальной терапии. Используемые в практике неонатолога методы лабораторной диагностики, подтверждающие врожденную пневмонию и другие бактериальные инфекции (ускоренное СОЭ, СРБ, прокальцитонин), не во всех случаях оказываются информативными, что требует поиска новых биомаркеров. Следовательно, разработка новых высокоинформативных методов ранней диагностики врожденной пневмонии у новорожденных с использованием иммунологических биомаркеров является актуальной задачей. Многочисленными исследованиями показано неадекватное функционирование нейтрофильных гранулоцитов (НГ) при инфекционно-воспалительных процессах у новорожденных, описано повышение экспрессии поверхностной мембранной НГ молекулы CD64<sup>+</sup> в период развития острого бактериального воспаления. В то же время исследований, посвященных изучению фенотипа НГ, с одномоментной оценкой экспрессии нескольких рецепторов на их мембране, у здоровых новорожденных и у новорожденных с врожденной пневмонией, практически, не проводилось.

**Целью** исследования явилось изучение особенностей одномоментной экспрессии молекул CD64, CD32, CD11b, с оценкой их возможной диагностической значимости, в субпопуляции НГ с фенотипом CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> у здоровых новорожденных, а также у новорожденных, страдающих врожденной пневмонией бактериальной этиологии.

В исследование были включены 32 новорожденных (19 мальчиков, 13 девочек) поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии Краснодарской Детской краевой клинической больницы в возрасте 3-15 суток, массой тела – 2880-4370 г, с гестационным возрастом – 38-40 недель с диагнозом: врожденная пневмония (ВП). Проведение клинических, функциональных, рентгенологических и лабораторных, в том числе иммунологических и микробиологических, исследований осуществлялось в первые сутки поступления новорожденных в стационар. При этом только через 7-10 суток имело место подтверждение бактериальной этиологии врожденной пневмонии. Контрольную группу составили 22 практически здоровых доношенных новорожденных (10 девочек и 12 мальчиков) с гестационным возрастом – 38-40 недель, весом – 2880-4370 г на 3-6 сутки жизни. Забор периферической крови для иммунологических исследований производился из периферической венозной сети (подкожные вены тыла кисти). Исследовались маркеры поверхностной цитоплазматической мембраны НГ: проведена одномоментная оценка экспрессии молекул CD64, CD32, CD11b методом проточной цитофлуориметрии на CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США) с использованием панели моноклональных антител: CD64-FITC, CD32-PE, CD11b-PC5 (фирма Beckman Coulter, США). Оценивался процент НГ (%НГ), одномоментно экспрессирующих CD64, CD32, CD11b. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы для IBM PC «BIOSTAT». Проведение сравнительного анализа продемонстрировало, что у здоровых доношенных новорожденных контрольной группы коли-

чество НГ с фенотипом CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> составляет лишь 1,63±0,68%, при этом у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией бактериальной этиологии имеет место значительное, – в 12,9 раза повышение количества НГ с фенотипом CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> – до 21,07±0,88% (p < 0,001). Использование многоцветного цитофлуориметрического исследования позволило получить информацию об особенностях одномоментной экспрессии нескольких мембранных рецепторов НГ (FcγRI, FcγRII, C3b), имеющих большое значение для реализации фагоцитарной функции НГ, у здоровых доношенных новорожденных и у новорожденных с врожденной пневмонией бактериальной этиологии. Установлено, что у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией имеет место значительное повышение количества НГ периферической крови с фенотипом CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> – в 12,9 раза достоверно превышающее количество НГ с подобным фенотипом у здоровых доношенных новорожденных. Исследование количества НГ периферической крови с фенотипом CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> может быть использовано с диагностической целью: в качестве раннего биомаркера врожденной пневмонии бактериальной этиологии, что позволит своевременно оптимизировать лечебную тактику и подтвердить необходимость проведения антибактериальной терапии.

#### АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ГЕМАТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Трофимов В.В., Гаврилюк В.П., Костин С.В.,  
Юнопля А.И., Ефременков А.М.

Курский государственный медицинский университет,  
Курск, Россия

Курская областная детская больница № 2, Курск, Россия  
Детская областная клиническая больница, Белгород,  
Россия

**Введение.** Среди нозологических форм острой хирургической инфекции у детей по тяжести течения, трудностям диагностики и неблагоприятным исходам доминирующее место принадлежит острому гематогенному остеомиелиту. Частое поражение суставов, деформации и патологические переломы, метастазы гнойной инфекции, значительная частота множественных поражений скелета, наличие фатальных осложнений дополняют характеристику тяжести и создают предпосылки к разнообразию клинических проявлений остеомиелитов. Важная роль в патогенезе острого гематогенного остеомиелита отводится факторам иммунной защиты, для этого необходимо определение изменений в иммунной системе, для разработки схем их коррекции и методов поддержки иммунной системы.

**Цель и задачи.** Установить уровень в плазме крови компонентов системы комплемента при остром гематогенном остеомиелите у детей.

**Материалы и методы.** Под постоянным наблюдением на базе ОБУЗ «Курская областная детская больница № 2» находилось 16 детей в возрасте от 8 до 15 лет (средний возраст 9,6±0,7 лет) с острым гематогенным остеомиелитом, местно-очаговой формы, которым выполнялось экстренное оперативное вмешательство. Лабораторные методы исследования крови проводились на 1 и 30 сутки с момента поступления в стационар по общепринятым методикам. Количественная оценка уровней C3, C4, C3a, C5, C5a-компонентов системы комплемента, фактора Н и С1-ингибитора проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) методом твердо-

фазного иммуноферментного анализа. Группа контроля состояла из 12 здоровых доноров-добровольцев того же возраста.

**Результаты.** У детей с острым гематогенным остеомиелитом в плазме крови выявлено повышение уровня компонентов системы комплемента – C3, C3a, C4, C5, C5a и регуляторов – фактора Н и С1-инг. Сразу после оперативного лечения (остеоперфорации) в плазме крови выявлено еще большее повышение концентрации C3a и C5a, фактора Н и С1-инг. К моменту выписки из стационара после стандартного комплексного лечения нормализуется концентрация C3 и C5a-компонента комплемента и фактора Н, тогда как концентрация C3a и C4 остается на прежнем уровне, а уровень С1-инг. повышается больше, чем до лечения.

**Заключение.** Из вышесказанного можно сделать вывод, что при остром гематогенном остеомиелите у детей система комплемента находится в активном состоянии (происходит повышение общей активности комплемента, об этом можно судить по концентрации C3a, C5 и C5a). Мощная стимуляция системы комплемента, реализуется как по классическому пути, так и по альтернативному путям (об этом свидетельствует повышение C4-компонента и C3-компонента соответственно). Несмотря на активное состояние системы комплемента, компенсаторно происходит повышение концентрации ингибиторов классического и альтернативного путей активации (повышение концентрации С1-инг. и фактора Н).

#### ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА

Файзуллаева Н.Я., Азизова З.Ш., Джумаева Д.Н.

Республиканский научный центр иммунологии  
Министерства здравоохранения РУз, Ташкент,  
Узбекистан

Несмотря на сложную организацию и совершенство защитных механизмов слизистых оболочек, бактериальные и вирусные патогены нередко успешно преодолевают все барьеры, проникают во внутреннюю среду организма и вызывают заболевание. **Целью** исследования явилось изучение состояния иммунной системы детей с хроническим бронхитом. Были обследованы 53 ребенка в возрасте от 4 до 7 лет, находившиеся в отделении пульмонологии научно-практического медицинского центра педиатрии МЗ РУз с диагнозом хронический бронхит. В зависимости от этиологического фактора дети были разделены на 4 группы: 9 детей с острым бронхитом, 16 – с хроническим обструктивным бронхитом легких, 15 – с хроническим бронхитом на фоне паразитарной инвазии и 9 детей с асмой бронхитом. 35 практически здоровых детей того же возраста составили контрольную группу. Был применен комплекс тестов, включающий: иммунофенотипирование (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20), определение уровня цитокинов (IL-1, IL-8), иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, C3 компонента комплемента и лактоферрина.

**Результаты** исследования показали, что при ОБ и ХОБ наблюдаются изменения, сопровождающиеся лейко- и лимфоцитозом (P < 0,05), снижением общего пула Т-лимфоцитов и Т-хелперов (P < 0,05). И как результат дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у детей с острым бронхитом, иммунорегуляторный индекс (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) смещен в сторону подавления хелперной активности. При ОБ и ХОБ резко снижен уровень CD25<sup>+</sup> (P < 0,05)

и повышен CD95<sup>+</sup> ( $P < 0,01$ ). Число CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> и CD23<sup>+</sup> в периферической крови повышено ( $P < 0,05$ ). Концентрация IgG и IgA снижена ( $P < 0,05$ ), а IgM и IgE – повышена ( $P < 0,5$ ). Уровень С3 компонента комплемента выше контрольных значений ( $P < 0,01$ ), а уровень лактоферина выше значений контрольной группы ( $P < 0,01$ ) при ОБ и ниже у детей с ХОБ ( $P < 0,05$ ). При ОБ и ХОБ уровень IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 был выше значений контрольной группы, а уровень IFN $\gamma$  ниже ( $P < 0,01$ ). У детей с хроническим бронхитом на фоне паразитарной инвазии снижен уровень Т-лимфоцитов и субпопуляций (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>). На фоне сниженного содержания Т-лимфоцитов и его субпопуляций уровень киллерной активности, содержание В-лимфоцитов, CD23<sup>+</sup> клеток и лимфоцитов с маркером апоптоза (CD95<sup>+</sup>) достоверно снижены ( $P < 0,01$ ). При этом наблюдалось сниженное содержание лимфоцитов с маркером ранней активации (CD25<sup>+</sup>) ( $P < 0,05$ ). Уровень IgG в 1,5 раза, а уровень IgA – в 1,4 раза был ниже контрольных значений ( $P < 0,01$ ). Концентрация IgM была в пределах контрольных значений, наблюдалась гиперпродукция общего IgE ( $P < 0,001$ ). Повышенный уровень С3 компонента комплемента и лактоферина характерно для паразитарной инвазии. У детей с ХБ на фоне паразитарной инвазии уровень изученных цитокинов достоверно повышен, как провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) так и противовоспалительного – IL-4, ( $P < 0,05-0,01$ ). При этом наблюдается повышенный уровень IFN $\gamma$ .

Астматический бронхит – инфекционно-аллергическое заболевание нижних дыхательных путей, характеризующееся гиперсекрецией слизи, отеком стенок, спазмом крупных и средний бронхов. При астматическом бронхите, в отличие от бронхиальной астмы, обычно не возникает приступов выраженного удушья. Тем не менее, в пульмонологии астматический бронхит расценивается как состояние преады.

Астматический бронхит имеет полиэтиологическую природу. При этом непосредственными аллергенами могут выступать как неинфекционные агенты, так и инфекционные факторы (вирусные, грибковые, бактериальные, паразитарные).

В состоянии иммунной системы детей с астматическим бронхитом наблюдаются изменения, сопровождающиеся снижением общего пула CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> ( $P < 0,01-0,05$ ). Киллерная активность (CD16<sup>+</sup>) и лимфоциты ранней активации (CD25<sup>+</sup>) достоверно снижены ( $P < 0,01$ ). Наблюдается повышение уровней CD20<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> лимфоцитов ( $P < 0,01-0,05$ ). При изучении гуморального звена были выявлены нарушения в синтезе иммуноглобулинов, которые выражались сниженным уровнем IgG и гиперпродукцией IgA, IgE ( $P < 0,01-0,05$ ). Выявлен сниженный синтез С3-компонента комплемента и лактоферина ( $P < 0,05$ ). Наблюдалась гиперсекреция всех изученных цитокинов.

Таким образом, механизм формирования воспаления при бронхитах напрямую связан с дисбалансом и изменением функциональной активности параметров иммунной системы. Слизистые респираторного тракта постоянно подвергаются воздействию разнообразных чужеродных веществ, аллергенов и микроорганизмов. Барьерная функция слизистых, заключающаяся в предотвращении фиксации и проникновения патогенных микроорганизмов во внутреннюю среду организма, осуществляется комплексом защитных механизмов: барьерной механической функцией слизистых, рецепторами врожденного и адаптивного иммунитета

В целом снижение иммунокомпетентности при бронхолегочных заболеваниях, связанных с сочетанным действием патогенов обусловлено следующими основными механизмами:

- перераспределением иммунокомпетентных клеток с опустошением зон, обеспечивающих наиболее благоприятные условия для развития оптимального иммунного ответа (например селезенка, лимфотические узлы);
- активацией различных органных систем (генов, рецепторного аппарата клеток, сигнальных путей), сопровождающихся изменением функциональной активности иммунокомпетентных клеток;
- усилением запрограммированной гибели клеток (апоптоз) под действием различных факторов.

## АНАЛИЗ ЧАСТЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *CFTR* В УЗБЕКИСТАНЕ

Файзуллаева Н.Я., Херай Т.Р.

Республиканский научный центр иммунологии  
Министерства здравоохранения РУз, Ташкент,  
Узбекистан

Муковисцидоз (МВ, CF) – аутомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *CFTR*, муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости. Ген *CFTR* расположен на длинном плече хромосомы 7 в области q31, имеет протяженность около 250 т.п.н. и включает 27 экзонов. К настоящему времени выявлено более 1800 мутаций и около 250 полиморфизмов в гене *CFTR*. Распределение и частота *CFTR*-мутаций значительно различаются в разных странах и этнических группах. Наиболее распространенной из *CFTR*-мутаций, приводящих к МВ, у европейцев является мутация F508del.

**Цель.** Анализ распределения частот наиболее распространенных мутаций в гене *CFTR* в Узбекистане.

Молекулярно-генетический анализ проведен у 58 больных МВ детей из неродственных семей в возрасте от 1,5 месяцев до 16 лет. Контрольную группу составили 60 здоровых детей. Генотипирование мутаций (*CFTR* dele2,3(21kb), *CFTR*\_F508del, *CFTR*\_G542X, *CFTR*\_W1282X, *CFTR*\_N1303K, *CFTR*\_2143delT, *CFTR*\_2184insA, *CFTR*\_3849+10kbC > T) осуществлялось методом RT-PCR с использованием реагентов «НПО ДНК-Технология» и «Синтол» (г.Москва, РФ), анализ кривых плавления и по «конечной точке», качественный анализ. Материал для исследования: Периферическая кровь. Выделение ДНК из лейкоцитов венозной крови человека проводилось модифицированным спиртово-солевым методом.

Статистический анализ данных проводили при помощи программ R и Statgraphics Plus 5,0. Были изучены 8 наиболее частых мутаций гена *CFTR* ассоциированных с муковисцидозом. Анализ генетической ассоциации гена *CFTR* на модели «случай–контроль» показал, что среди детей с муковисцидозом наиболее частой и достоверной была мутация *CFTR*\_F508del, с показателем OR = 13,73 при  $p = 0,001$ . Другой рискованной мутацией была установлена *CFTR*\_N1303K: OR = 14,18 при  $p = 0,01$ . Остальные шесть мутаций выявлены не были ни в одном случае. Таким образом, показана достоверная роль 2-х мутаций гена *CFTR* в развитии муковисцидоза.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Черевко Н.А.<sup>1</sup>, Скирневская А.В.<sup>1</sup>, Березовская К.В.<sup>3</sup>,  
Муравейник О.А.<sup>3</sup>, Новиков П.С.<sup>1</sup>, Кондаков С.Э.<sup>2</sup>,  
Розенштейн М.Ю.<sup>4</sup>, Розенштейн А.З.<sup>4</sup>,  
Резапов Б.Р.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения РФ, Томск, Россия

<sup>2</sup> Московский государственный университет им.  
М.В.Ломоносова Министерства здравоохранения РФ,  
Москва, Россия

<sup>3</sup> МО Центр семейной медицины, Томск, Россия

<sup>4</sup> ImmunoHealth-РУС, Москва, Россия

**Введение.** Аутизм – это многофакторное неинфекционное заболевание, нарастающее по частоте в современной популяции, не зависимо от регионов и континентов проживания, в 2015 г. в мире каждому 68 ребенку диагностировался аутизм. Очевидно, что развитие патологий нервной системы и в частности, аутизма, связано с дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов иммунного ответа в результате внутриутробных инфекций, аллергических заболеваний матерей, особенностей врожденного и адаптивного иммунитета у детей в частности по отношению к пищевым антигенам (пАГ) в ранний постнатальный период (4–6 мес.) формирования пищевой толерантности (ПТ) и дальнейшего ее поддержания. ПТ неразрывно связана с особенностями микробиома и иммунной системой кишечника. С одной стороны процесс ПТ генетически детерминирован, с другой – в окружение современного изменяющегося пищевого пристрастия человека, ПТ представляет активный иммунологический процесс, обеспечивая поддержание «постоянства своего» за счет контроля за пАГ, посредством элиминации последних эффекторными механизмами фагоцитоза, IgG и IgE опосредованными реакциями ГНТ и ГЗТ. Данное состояние может инициировать и поддерживать дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, активировать эпигенетические механизмы регуляции генома, участвующие в развитии многофакторных заболеваний, в том числе аутизма.

**Цель.** Исследовать иммунологические особенности толерантности к пищевым антигенам в корреляции с цитокиновым профилем и тяжестью клинических проявлений детей с диагностированным РАС. Задачи вытекают из поставленной цели.

**Материалы и методы.** Исследуемый материал: венозная кровь и сыворотка детей с РАС (n = 40, контроль n = 20 возраст 7±2 года). Оценивали: формулу крови, СРБ, ферритин, интерлейкины 4,6,10,17 и интерферон  $\gamma$ . Диагностику нарушений иммунологической толерантности к 111 тестируемым пищевым АГ(пАГ), распределенным по кластерам, проводили на основе многокомпонентного ИФА с использованием методологии, разработанной компанией «Имунохелс», позволяющей на основании теории статистических методов обработки, определить индивидуальный критерий «норма-патология» на основе исследования вида функции распределения плотности вероятности IgG-иммунных откликов по шкале измерений. Маркером являлась концентрация специфических иммуноглобулинов G (sIgG) к конкретному пАГ. Использовалась величина  $\Delta$ IgG, позволяющая оценить интенсивность иммунной реакции на пАГ, ( $\Delta$ IgG = IgGi – IgGin,

где IgGi – концентрация sIgG в сыворотке пациента i, IgGin – индивидуальная норма пациента i). Для оценки физического и психического развития использовали специализированную анкету АТЕС (bernard Rimland and Stephen M. Edelson of the Autism Research Institute) – балльный тест от 0 (норма) до 178 баллов (глубокий аутизм). Статистическая обработка данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics 17.0; использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение качественных данных проводили с помощью критерия Фишера. Оценка риска (Odds Ratio) произведена по формуле Д. Альтмана (1991 г.).

**Результаты.** Выявлены особенности повышенных событий частоты встречаемости гиперпродукции sIgG к пАГ, отражающей механизмы нарушения ПТ: злаков, молочных продуктов, бобовых и пасленовых. Установлена высокая частота встречаемости дрожжевой сенсибилизации, в частности к пекарским дрожжам, к грибам *Candida alb.* Выявлена корреляция между повышенной концентрацией в сыворотке IL-6 и IL-17 с количественными характеристиками специфической гиперчувствительности (сГЧ)-  $\Delta$ IgG к пАГ злаков и пАГ молочного кластера. Установлено, что в группе детей с РАС как средние, так и максимальные значения величин  $\Delta$ IgG, специфичных к АГ глютена, белков пшеницы, ржи и овса статистически значимо выше, чем в группе относительно здоровых детей. Шанс развития симптомов аутизма у детей с нарушенной пищевой толерантностью к пАГ овса в 14,3 раз выше по сравнению с детьми без сГЧ к продуктам, содержащим овес (OR = 14,3; 1,6–127,2; p < 0,05). С увеличением значения  $\Delta$ IgG к пАГ белков пшеницы увеличивалась СОЭ и концентрация СРБ в сыворотке крови ( $\rho$  = 0,315 и 0,420 соответственно), повышение тиреотропного гормона. Обнаружено, что в группе детей с РАС среднее значение sIgG к казеину в 6 раз выше, чем в контрольной группе. Установлена статистически значимая прямая корреляционная связь между количеством баллов, полученных при прохождении теста «АТЕС» детьми с РАС, и количеством молочных продуктов, к пАГ которых наблюдалась сГЧ ( $\rho$  = 0,421), а также с величиной  $\Delta$ IgG, специфичных к пАГ творога ( $\rho$  = 0,424), плавленого сыра ( $\rho$  = 0,406), йогурта ( $\rho$  = 0,379), казеина ( $\rho$  = 0,456). Выявлена обратная корреляционная связь между величиной  $\Delta$ IgG, *Candida alb.* и концентрацией ферритина в сыворотке крови (коэффициент корреляции Спирмена  $\rho$  = -0,435).

Таким образом, у детей с РАС имеют место иммунологические признаки воспаления, связанные с ролью пищевого антигена и показателями теста АТЕС.

## СОДЕРЖАНИЕ СЕКРЕТОРНОГО IgA В КОПРОФИЛЬТРАТАХ У ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В ДИНАМИКЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Шамова К.П., Устьянцева Л.С.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург, Россия

Значительную роль в защите ребенка от различных патогенов играет секреторный IgA. Секреторный IgA (sIgA) нейтрализует вирусы, вызывает агглютинацию, нарушает рост бактерий и тромбозит их подвижность. Кроме того, он препятствует адгезии бактерий к клеткам эпителия

слизистой оболочки, способствует росту роста индигенной флоры (у младенцев – преимущественно бифидобактерий), препятствует росту условно-патогенной микрофлоры. О количестве IgA, синтезируемого в кишечнике, чаще всего судят по его уровню в копрофильтратах. Выработка (sIgA) зависит от таких факторов как грудное молоко и характер микробной колонизации.

**Цель.** Оценить содержание секреторного IgA в копрофильтратах недоношенных детей с экстремально низкой массой тела и здоровых доношенных новорожденных в динамике постнатального периода.

**Материалы и методы.** Проведено иммунологическое обследование 103 новорожденных, из них: 1-я группа – 42 ребенка с ЭНМТ, родившихся на 22-27 неделе гестации, 2-я группа – 43 ребенка с ЭНМТ, родившихся на 28-31 неделе гестации. Группу сравнения (3-ю группу) составили 18 доношенных новорожденных (обследовались только на 5 сутки). Содержание sIgA определяли с помощью коммерческих тест-систем – Immundiagnostik (Германия). Исследование крови проводили на 5-7 сутки, в 1 месяц жизни и по достижению постконцептуального возраста 38-40 недель. Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ Excel и Statistica 6. Данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го процентилей,  $Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$ ). Сравнение количественных признаков проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости (p) с учетом поправки Бонферрони принимали равным 0,017.

**Результаты.** Сразу после рождения все доношенные новорожденные прикладывались к груди матери. Дети с ЭНМТ на 5 сутки жизни энтерально получали молозиво (50% и 23% в 1-й и 2-й группах). В возрасте 30 суток практически половина детей обеих групп (44% и 63,6%) получали грудное молоко. К возрасту доношенного ребенка в 36,5% и 34% случаев новорожденные с ЭНМТ находились исключительно на грудном вскармливании. Остальная часть детей – на смешанном или искусственном. На 5-7 сутки у 70% детей с ЭНМТ микрофлора в кишечнике отсутствовала. Напротив, к месячному возрасту у 70% детей с ЭНМТ кишечник был колонизирован, кишечная микробиота в большинстве случаев была представлена грамположительными микроорганизмами (в 31,5% и 32,5% случаев). По достижению возраста 38-40 недель в 100% и 76% случаев у детей 1-й и 2-й групп отмечалось наличие кишечной микрофлоры, в этот период жизни кокковая микрофлора вытеснялась грамотрицательными бактериями (в 62% и 40% случаев). При исследовании sIgA у всех детей с ЭНМТ на 5-7 сутки жизни обнаружено его повышенное содержание в копрофильтратах (8,69 (6,94-12,8) г/л и 12,67 (9,6-13,2) г/л против 0,2 (0,2-0,67) г/л  $p_{1-3, 2-3} = 0,01$ ) относительно аналогичных показателей группы сравнения. Статистически значимых различий между новорожденными основных групп не выявлено. По достижению возраста 30 суток, уровень sIgA в группах детей с ЭНМТ не изменялся (10,12 (3,56-10,92) г/л и 9,6 (6,76-10,23) г/л, в 1-й и 2-й группах,  $p_{1,2} = 0,051$ ). К возрасту доношенного ребенка у детей 1-й группы содержание sIgA в копрофильтратах несколько снизилось (0,76 (0,17-9,85) г/л), а у детей 2-й группы сохранялось на высоком уровне 9,54 (4,42-10,88) г/л  $p_{1,2} = 0,051$ ).

**Заключение.** У всех детей с ЭНМТ в течение неонатального периода отмечается повышенное содержание

sIgA в копрофильтратах, что возможно обусловлено большим содержанием данного иммуноглобулина в молозиве и молоке женщин, родивших раньше срока. Снижение секреции sIgA у недоношенных детей меньшего гестационного возраста свидетельствует о неполноценном иммунном ответе на условно-патогенную микрофлору.

## НАСЛЕДСТВЕННАЯ И ПРИОБРЕТЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЛАЗНОГО ДНА

Шумилов П.В., Ильина А.Я., Мищенко А.Л., Шморгул Т.В., Барина А.С., Ахалова Е.А., Целоева Х.И., Соловьева И.В., Харламова Т.С., Побединская О.С.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

**Введение.** В настоящее время по данным литературы у новорожденных детей с тромбофилией в большом проценте случаев диагностируется гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. В связи с этим у детей с различной формой тромбофилии оценка состояния глазного дна представляет собой клинический интерес для подтверждения различного генеза поражения ЦНС.

**Цель.** Оценка состояния глазного дна у новорожденных детей с наследственной тромбофилией и у детей с циркулирующей в кровотоке антифосфолипидных антител (АФА) и родившихся у женщин с антифосфолипидным синдромом (АФС).

**Материалы и методы.** Новорожденные дети с верифицированной наследственной тромбофилией и новорожденные дети с циркулирующей в кровотоке АФА и родившиеся у женщин с АФС.

**Результаты.** Нами проведен сравнительный анализ генетического анамнеза, оценка состояния здоровья и результатов офтальмоскопии у детей как с наследственной тромбофилией, так и у детей с циркулирующей в кровотоке АФА. Исследуемые группы: I группа – дети с наследственной тромбофилией (n = 30) и II группа – дети с циркулирующей АФА (n = 20). У детей I группы среди полиморфизмов генов преобладали: PAI-I – 86,7%, MTFR и MTRR – по 66,7% соответственно, FXII и FXIII – по 63,3% соответственно, ITGA2 – 60% и FGB – 56,7%. У детей II группы, родившихся у женщин с верифицированным АФС, были определены в кровотоке АФА. По нашим данным у детей I группы достоверно чаще диагностировалась ишемия мозга (96,7% и 75% соответственно,  $p < 0,01$ ). У детей обеих групп в достаточно высоком проценте случаев отмечались морфофункциональная незрелость (43,3% и 60% соответственно) и конъюнкционная желтуха (36,6% и 40% соответственно). Также практически у каждого второго ребенка с наследственной тромбофилией были диагностированы функциональные нарушения ЖКТ (46,7%). Изменения со стороны глазного дна были выявлены у 100% детей I группы и у 80% детей II группы. При оценке результатов офтальмоскопии было констатировано, что у детей I группы по сравнению с детьми II группы достоверно чаще отмечалось венозное полнокровие (100% и 50% соответственно,  $p < 0,01$ ), а также извитость артерий (83,3% и 20% соответственно,  $p < 0,01$ ). Тогда как спазм артерий в достаточно высоком

проценте случаев был констатирован у детей обеих групп (63,3% и 60% соответственно). Необходимо отметить, что у детей II группы достоверно чаще отмечалась экскавация диска зрительного нерва по сравнению с детьми I группы (30% и 6,7% соответственно,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, для новорожденных детей при оценке состояния здоровья независимо от формы тромбофилии было характерно, во-первых, ГИП ЦНС, причем достоверно чаще у детей с наследственной тромбофилией, а во-вторых, МФН и конъюгационная желтуха. Особенностью состояния глазного дна у детей с наследственной тромбофилией на фоне ГИП ЦНС (96,7%), конъюгационной желтухи (36,6%), морфофункциональ-

ной незрелости (43,3%) и функциональных нарушений ЖКТ (46,7%) патогномичными были венозное полнокровие (100%) и извитость артерий (83,3%). В то же время для детей с цирк АФА на фоне ГИП ЦНС (75%), морфофункциональной незрелости (60%) и с конъюгационной желтухи (40%) патогномичной была экскавация диска зрительного нерва (30%). Поэтому данные изменения состояния глазного дна можно рассматривать, с одной стороны, как офтальмоскопический эквивалент различных форм тромбофилии у новорожденных детей, а с другой стороны, как метод, верифицирующий ГИП ЦНС у детей с тромбофилией.