

УДК 612.017.1:616.9:618.32/.33

Гребенюк Н.В.

**ПАТОГЕНЕЗ ДИЗРЕГУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ ІМУННОГО
ГОМЕОСТАЗУ В ДІТЕЙ З НАСЛІДКАМИ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ**

Херсонський державний університет, м.Херсон, Україна
E-mail: natali.grebenyuk.78@mail.ru

Ключові слова: внутрішньоутробні інфекції, імунний гомеостаз, порушення, патогенез, діти.

На сьогоднішній день існують різні погляди на патогенез дизрегуляторних порушень імунного гомеостазу в дітей різного віку, які народилися з негайними та віддаленими наслідками внутрішньоутробного інфікування. [1, 3, 5, 8] Частка різних інфекцій у виникненні внутрішньоутробної патології плода різна, при цьому частота інфекційних захворювань матері знаходиться в прямому зв'язку з частотою ураження плода. [2, 3, 6] Ризик інфікування плода і можливість реалізації інфекції у хворобу плода і новонародженого обумовлений: видом збудника, масивністю інфікування, ступенем вірулентності, шляхами проникнення мікроорганізмів й характером ускладнень перебігу вагітності. [2, 4,9]

Крім інфекційного фактору, важливим патогенетичним чинником є: дисфункція фетоплацентарного комплексу, метаболічні зміни в організмі плода і порушення імунної системи. Результати імунологічного обстеження вагітних дають змогу оцінити не тільки стан протимікробного захисту, на фоні якого розгортаються інфекційні ускладнення, але й зрозуміти можливі причини частих післяпологових ускладнень. Більш суттєве порушення клітинних і гуморальних захисних реакцій під час вагітності (пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, зниження вмісту сироваткових імуноглобулінів класів G, M та A) спостерігається у жінок, післяпологовий період яких ускладнюється розвитком інфекцій. [1, 3, 5, 8]

Привертає увагу наступне – внутрішньоутробні інфекції мають однотипні неспецифічні (затримка психомоторного розвитку) і специфічні (ураження окремих тканин і органів) негайні, або віддалені наслідки. Складається враження, що в основі патогенезу лежить механізм, який інтегрує всі чинники, і таким механізмом є стрес. [9]

Метою нашого дослідження було вивчення патогенезу дизрегуляторних порушень імунного гомеостазу в дітей різного віку, що розвиваються внаслідок перинатального стресування внутрішньоутробним інфікуванням.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися наступні завдання:

- Дослідити мікробіологічно основні збудники внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених.

- Вивчити стан мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки дітей, інфікованих внутрішньоутробно та інтранатально.
- Визначити абсолютну та відносну кількість провідних імунокомпетентних клітин у периферійній крові дітей з внутрішньоутробною, інтранатальною та постнатальною інфекціями в залежності від віку.
- Вивчити особливості порушень в організмі дітей залежно від строку інфікування та виявлення факторів ризику виникнення наслідків внутрішньоутробного інфікування.
- Охарактеризувати імунні показники дітей з внутрішньоутробною, інтранатальною та постнатальною інфекціями.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходилось 147 дітей, які перебували на лікуванні в Херсонській дитячій обласній клінічній лікарні. Усі діти були розподілені на 3 вікові групи: перша – від 5 діб до 3 місяців, друга – від 3 місяців до 1 року, третя – від 1 до 3 років. Робота виконувалась у відповідності до існуючих біоетичних норм.

Фактори ризику виникнення ВУІ у дітей оцінювали шляхом соціометричного обстеження й аналізу медичної документації та акушерсько-соматичного анамнезу матерів. Для формування вибірки був застосований описовий тип дослідження з одномоментним зрізом. Репрезентативність вибірки досягалася завдяки випадковому відбору дітей із вадами розвитку.

У всіх матерів непрямим імуноферментним методом у сироватці крові проведено виявлення антитіл (IgM й IgG) до основних вірусів – збудників ВУІ та хламідofil. Вивчення основних збудників ВУІ, ІНІ та ПНІ та мікробіотичне обстеження вмісту порожнини товстої кишки дітей проводили згідно з наказом МОЗ СРСР № 535 від 22 квітня 1985 р. «Про уніфікацію мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, які застосовуються в клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних установ».

Дослідження показників системи імунного гомеостазу проводилися з однієї порції гепаринізованої венозної крові. Виділення суспензії лімфоцитів проводили в градієнті щільності фікол-урографін, моноцитів і нейтрофілів – за допомогою центрифугування на подвійному градієнті щільності 1,077 і 1,093 фіколу-верографіну. Субпопуляційний склад лімфоцитів вивчали у реакціях розеткоутворення та непрямій імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл. Функціональну активність лімфоцитів оцінювали за РБТЛ на неспецифічні мітогени (фітогемаглютинін – ФГА, конкавалін А – КонА, РWM – мітоген лаконоса). Для оцінки функціональної активності моноцитів використовували хемілюмінесцентний метод. Фагоцитарну активність

нейтрофілів і моноцитів вивчали за методом В.А. Алмазова, С.Н. Рябова (1963). Стан внутрішньоклітинного метаболізму фагоцитів оцінювали за тестом редукції нітросиньоготетразолію (НСТ-тест). Визначення вмісту IgG, IgM та IgA в сироватці крові проводили методом радіальної імунодифузії за Манчіні. Дослідження гематологічних показників проводили на гематологічному аналізаторі «Coulter».

За норму для вищевказаних показників, що досліджувалися, прийняті власні дані, які були отримані при обстеженні 30 здорових дітей різних вікових груп. Отримані цифрові результати опрацьовували статистично.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Внутрішньоутробні інфекції – це захворювання, для яких характерне ураження плода мікроорганізмами до пологів, або під час проходження через пологові шляхи, викликаючи в окремих органах запальний процес або ознаки токсемії. Обов’язковою умовою виникнення внутрішньоутробних інфекцій є персистенція мікроорганізмів у організмі матері або наявність осередку інфекції. [5, 8]

Нами було встановлено, що внутрішньоутробні інфекції розвиваються у новонароджених тоді, коли матері хворіють на хронічні інфекційні захворювання, гестози першої половини вагітності, гострі інфекційні захворювання, коли мали місце тривалий безводний період, появи меконіальних вод, проводилась операція кесарева розтину. (табл.1)

Таблиця 1.

Фактори ризику виникнення внутрішньоутробної, інтранатальної та постнатальної інфекцій

Фактори ризику	ВУІ (n=30)		ІНІ (n=34)			ПНІ (n=31)			
	Абс.	%	Абс.	%	P	Абс.	%	P ₁	P ₂
Вік матері до 30 років	22	73,3	29	85,3	0,05	26	83,9	0,05	0,05
Хронічні вогнищеві інфекції	15	50,0	15	44,1	0,05	8	25,8	0,01	0,05
Токсикоз першої половини вагітності	15	53,3	13	38,2	0,05	6	19,4	0,01	0,05
Гострі захворювання під час вагітності	15	50,0	17	50,0	0,05	10	32,3	0,01	0,05
Ускладнений перебіг пологів	16	53,3	11	32,4	0,05	10	32,3	0,05	0,05
Тривалий безводний період	17	56,7	21	61,7	0,05	3	9,7	0,01	0,05
Меконіальні води	5	16,7	5	14,7	0,05	1	3,2	0,05	0,05
Кесарів розтин	6	20,0	3	8,8	0,05	3	9,7	0,05	0,05
Загроза переривання вагітності	12	40,0	8	23,5	0,05	5	16,1	0,01	0,05

Примітка: P – ступінь достовірності між першою та другою підгрупами P₁ – ступінь достовірності між першою та третьою підгрупами P₂ – між другою та третьою підгрупами

Провідними етіологічними агентами внутрішньоутробних інфекцій є цитомегаловіруси та ентеровіруси Коксаки типу В незалежно від віку дитини. (табл. 2)

Таблиця 2.

Збудники внутрішньоутробної інфекції у дітей різного віку, встановлені імуноферментним методом

Мікроорганізми	Вік хворих дітей								
	5 днів до 3-х місяців (n=47)			3 місяці до 12місяців (n=34)			1-3 роки (n=66)		
	Встановлено збудників	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання (P ₁)	Встановлено збудників	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання (P ₁)	Встановлено збудників	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання (P ₁)
Цитомегаловіруси	21	44,7	0,7	7	20,6	0,7	6	9,1	0,9
Ентеровіруси Коксаки В	6	12,8	0,2	3	8,8	0,3	1	1,5	0,1
Вірус герпесу Т.1	1	2,1	0,03	0	-	-	0	-	-
Вірус герпесу Т.6	1	2,1	0,03	0	-	-	0	-	-
Хламідофіли	1	2,1	0,03	0	-	-	0	-	-

Основними факторами інтранатальних інфекцій у новонароджених є мікробіота локальних гнійно-запальних процесів репродуктивних органів жінок-породіль. (табл.3)

Таблиця 3.

Збудники інтранатальної інфекції у дітей, що хворіють на різні захворювання

Захворювання та збудники	Хворі в яких виявлені збудники (n=31)	Встановлені збудники	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання (P ₁)
Локальні гнійно-запальні захворювання	34	25	76,5	0,77
- S.treptococcus	34	20	58,8	0,59
-S.epidermidis	34	2	5,9	0,06
-S.pyogenes	34	2	5,9	0,06
E.coli	34	2	5,9	0,06
Гострі вірусні захворювання:	34	5	14,7	0,15
- грип	34	1	2,9	0,03
-парагрип	34	1	2,9	0,03
-Rs-вірусна інфекція	34	3	8,8	0,09
Сепсис				
- S. aureus	34	3	8,8	0,09

Константними збудниками постанатальних інфекцій у новонароджених є золотавий стафілокок і збудники гострої вірусної інфекції (грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальної та аденовірусної інфекції). (табл. 4)

Таблиця 4.

Збудники постанатальної інфекції в дітей різного віку

Захворювання та збудники	Вік хворих дітей								
	5 днів до 3-х місяців (n=31)			Від 3 місяці до 12місяців (n=16)			Від 1 до 3 років (n=19)		
	Встановлено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання (Pi)	Встановлено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання (Pi)	Встановлено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання (Pi)
I. Локалізовані гнійно-запальні захворювання:									
- S.aureus	23	74,2	0,74	15	93,8	0,94	14	73,7	0,74
-S.epidermidis	3	9,7	0,10	-	-	-	0	-	-
-S.pyogenes	3	9,7	0,10	1	6,3	0,06	3	15,8	0,16
E.coli	1	3,2	0,03	2	12,5	0,13	1	5,3	0,05
II. Гострі вірусні захворювання:									
- грип	3	9,7	0,10	0	-	-	0	-	-
-Rs-віруси	2	6,5	0,07	0	-	-	0	-	-
-аденовіруси	1	3,2	0,03	0	-	-	0	-	-
-парагрип	1	3,2	0,03	0	-	-	0	-	-
III. Сепсис									
- S.aureus	1	3,2	0,03	1	6,3	0,06	5	26,3	0,26
	1	3,2	0,03	1	6,3	0,06	5	26,3	0,26

Внутрішньоутробні (ВУІ), інтранатальні (ІНІ) та постнатальні (ПНІ) інфекції призводять до змін мікробіоти в інших біотопах, в тому числі і в порожнині товстої кишки. Тому нами були проведені дослідження мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки в новонароджених, дітей віком від 3 місяців до 1 року та у дітей від 1 до 3 років, що страждають на внутрішньоутробні, інтранатальні та постнатальні інфекції. Встановлено, що якісні зміни мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки здійснюються за рахунок: елімінації окремих автохтонних облигатних бактерій (еубактерій), контамінації патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно-патогенними (протейями) ентеробактеріями, пептококом, стафілококами, клостридіями та грибами роду *Candida*. (табл. 5, 6, 7)

Таблиця 5.

Видовий склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки дітей віком від 5 діб до 3 місяців, які страждали на ВУІ, ІНІ та ПНІ

Мікроорганізми	Основна група (n=28)			Контроль (n=7)			P
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	
Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	28	100,0	0,16	7	100,0	0,17	0,05
Лактобактерії	28	100,0	0,16	7	100,0	0,17	0,05
Бактероїди	28	100,0	0,16	7	100,0	0,17	0,05
Еубактерії	0	0		4	57,1	0,10	-
Пептострептококи	0	0		3	42,9	0,07	-
Пептококи	28	100,0	0,16	1	14,3	0,02	0,001
Аеробні та факультативно анаеробні бактерії							
Кишкова паличка	28	100,0	0,16	7	100,0	0,17	0,05
E.coliHly+	15	53,6	0,08	0	-	-	-
Протеї	24	85,7	0,12	3	42,9	0,07	0,05
Стафілококи	21	75,0	0,11	3	42,9	0,07	0,05
200				42			

Таблиця 6.

Видовий склад мікробіоти порожнини товстої кишки дітей віком від 3 місяців до 1 року, в яких встановлені внутрішньоутробна та постнатальна інфекції

Мікроорганізми	Основна група (n=26)			Контроль (n=9)			P
	Виділено штамів	Індекс постійності	Частота зустрічання	Виділено штамів	Індекс постійності	Частота зустрічання	
Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	26	100,0	0,14	9	100,0	0,17	0,05
Лактобактерії	26	100,0	0,14	9	100,0	0,17	0,05
Бактероїди	26	100,0	0,14	9	100,0	0,17	0,05
Еубактерії	0			5	55,6	0,10	-
Пептококи	26	100,0	0,14	2	22,2	0,04	0,001
Пептострептококи	0	-	-	4	44,4	0,08	-
Бактерії роду Clostridium	3	11,5	0,02	0	-	-	-
Аеробні та факультативно анаеробні бактерії							
Кишкова паличка	26	100,0	0,14	2	100,0	0,17	0,05
E.coliHly+	15	57,7	0,08	0	-	-	-
Протеї	25	96,2	0,13	5	55,6	0,10	0,05
Стафілококи	17	65,4	0,09	0	-	-	-
Дріжджоподібні гриби роду Candida	3	11,5	0,02	0	-	-	-
198				52			

Таблиця 7.

Видовий склад мікробіоти порожнини товстої кишки дітей віком від 1 до 3 років, в яких виявлена внутрішньоутробна та постнатальна інфекції

Мікроорганізми	Основна група (n=21)			Контроль (n=9)			P
	Виділено штамів	Індекс постійності	Частота зустрічання	Виділено штамів	Індекс постійності	Частота зустрічання	
Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	21	100,0	0,14	9	100,0	0,17	0,05
Лактобактерії	21	100,0	0,14	9	100,0	0,17	0,05
Бактероїди	21	100,0	0,14	9	100,0	0,17	0,05
Еубактерії	0	-	-	5	55,6	0,10	-
Пептокок	21	100,0	0,14	1	11,1	0,02	0,001
Пептострептоко-ки	0	-	-	4	44,4	0,08	-
Бактерії роду Clostridium	3	14,3	0,02	0	-	-	-
Аеробні та факультативно анаеробні бактерії							
Кишкова паличка	21	100,0	0,14	9	100,0	0,17	0,05
E.coliHly+	11	52,4	0,07	0	-	-	-
Протеї	19	90,5	0,12	6	66,7	0,12	0,05
Стафілококи	12	57,1	0,08	0	-	-	-
Дріжджоподібні гриби роду Candida	5	23,8	0,03	0	-	-	-

Зміни кількісного складу (популяційного рівня) мікрофлори характеризуються вираженим дефіцитом біфідо- та лактобактерій (зниження на 1-3 порядки), зростання кількості бактероїдів, кишкових паличок, протеїв. Мікроорганізми (пептокок, стафілококи, кластридії та гриби роду *Candida*), які контамінували порожнину товстої кишки в цьому біотопі, сягають високого популяційного рівня та аналітичних показників – коефіцієнта кількісного домінування та коефіцієнта значущості. Ступінь змін якісного та кількісного складу мікробіоти порожнини товстої кишки залежить як від віку, так і від індивідуального стану кожної дитини. Спостерігається тенденція до негативних змін якісного та кількісного складу з віком. У дітей віком від 5 днів до 3 місяців менші зміни, ніж у дітей 1-3 років.

Розвиток будь-якої інфекції супроводжується змінами факторів та механізмів неспецифічного та специфічного імунного антиінфекційного захисту. Для встановлення рівня антиінфекційного захисту дітей із внутрішньоутробною, інтранатальною та постнатальною інфекціями нами визначено абсолютну та відносну кількості імунокомпетентних клітин та опрацьовано зміни значень імунопатологічних індексів, які вказують на наявність інфекції, інтоксикації та перебіг запальних процесів,

обумовлених внутрішньоутробною, інтранатальною та постнатальною інфекціями. Розвиток інфекції супроводжується паралельним формуванням імунної відповіді. Імунна відповідь здійснюється системою гуморального імунітету. Тому на інтервенцію збудника реагують імунокомпетентні клітини – клітини кровотворної системи. (табл. 8,9)

Таблиця 8.

Абсолютна та відносна кількість провідних імунокомпетентних клітин периферійної крові дітей віком від 3 місяців до одного року, в залежності від способу інфікування

Показники	Статистичний показник	Контрольна група (n=7) (M±m)	Внутрішньоутробна інфекція (n=10)			Постнатальна інфекція (n=13)		
			Значення показника (M±m)	Ступінь імунних порушень	P	Значення показника (M±m)	Ступінь імунних порушень	P
Еритроцити	10 ¹² /л	4,530,51	4,760,49	I	0,05	3,70,21	I	0,05
Гемоглобін	г/л	129,82,4	159,293,9	I	0,01	120,21,30	I	0,05
Лейкоцити	10 ⁹ /л	11,60,27	11,50,34	I	0,05	8,20,31	II	0,01
Нейтрофіли:			3,40,03	I	0,05	1,50,02	III	0,01
-паличкоядерні	%	70,02						
-сегментоядерні		27,60,29	37,00,52	II	0,01	39,70,42	II	0,01
Еозинофіли	%	2,20,01	3,40,04	II	0,01	1,40,01	II	0,01
Лімфоцити	%	59,00,56	51,61,70	I	0,01	52,21,13	I	0,01
Моноцити	%	10,30,19	5,60,10	III	0,01	6,20,08	III	0,01
ШОЕ	мм/год	6,60,04	4,00,08	III	0,01	7,50,11	I	0,01
Лейкоцитарний індекс	Ум.од.	0,110,01	0,260,02	III	0,01	0,300,03	III	0,01
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	Ум.од.	0,510,02	0,780,05	II	0,01	0,790,21	II	0,01
Індекс нейтрофільного зсуву	Ум.од.	9,80,10	9,20,07	I	0,05	3,80,09	III	0,01
Індекс зсуву лейкоцитів (М.І.Яблчанський)	Ум.од.	0,470,02	0,770,08	III	0,01	0,730,17	II	0,01
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	Ум.од.	0,420,01	0,670,11	II	0,01	0,690,21	III	0,01
Лейкоцитарний індекс інтоксикації (Я.А.Каль-Каліфа)	Ум.од.	0,140,01	0,180,09	I	0,05	0,290,07	III	0,01
Індекс неспецифічної резистентності		2,10,11	1,40,09	II	0,01	1,30,07	II	0,01
Індекс імунної реактивності		5,90,09	9,80,17	III	0,01	8,60,12	II	0,01
Індекс алергізації		2,240,04	2,10,12	I	0,05	1,60,07	II	0,01

Таблиця 9.

Абсолютна та відносна кількість провідних імунокомпетентних клітин периферійної крові дітей віком від одного року до трьох років, в залежності від способу інфікування (внутрішньоутробна та постнатальна інфекція)

Показники	Статистичний показник	Контроль-на група (n=10) (M±m)	Внутрішньоутробна інфекція (n=7)			Постнатальна інфекція (n=13)		
			Значення показника (M±m)	Ступінь імуних порушень	P	Значення показника (M±m)	Ступінь імуних порушень	P
Еритроцити	10 ¹² /л	4,8 0,13	3,70,17	I	0,05	3,80,11	I	0,05
Гемоглобін	г/л	130,13,12	119,62,41	I	0,05	120,53,32	I	0,05
Лейкоцити	10 ⁹ /л	10,60,11	8,40,09	I	0,05	8,80,07	I	0,05
Нейтрофіли: -паличкоядерні	%	2,00,01	3,10,03	II	0,05	2,70,03	II	0,01
-сегментоядерні		35,20,27	38,30,32	I	0,05	37,10,43	I	0,05
Еозинофіли	%	2,00,02	3,00,04	II	0,01	2,70,03	II	0,05
Лімфоцити	%	50,80,17	52,70,22	I	0,05	53,30,27	I	0,05
Моноцити	%	10,80,10	4,60,06	III	0,01	5,10,04	III	0,01
ШОЕ	мм/год	7,50,05	5,30,03	II	0,01	6,00,07	I	0,01
Лейкоцитарний індекс	Ум.од.	0,200,01	0,280,03	II	0,01	0,280,03	II	0,01
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	Ум.од.	0,730,21	0,790,17	I	0,05	0,750,14	I	0,05
Індекс нейтрофільного зсуву	Ум.од.	5,70,04	8,10,07	II	0,01	7,30,08	II	0,01
Індекс зсуву лейкоцитів (М.І.Яблучанський)	Ум.од.	0,630,03	0,770,04	I	0,01	0,730,04	I	0,01
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	Ум.од.	0,580,05	0,690,04	I	0,01	0,650,03	I	0,01
Лейкоцитарний індекс інтоксикації (Я.А.Каль-Каліфа)	Ум.од.	0,200,01	0,180,02	I	0,05	0,180,02	I	0,05
Індекс неспецифічної резистентності		1,40,01	1,40,01	-	-	1,40,02	-	-
Індекс імунної реактивності		4,90,05	12,10,09		0,01	11,00,08		0,001
Індекс алергізації		1,70,07	2,10,12		0,01	2,00,07		0,01

Нами встановлено, що у дітей віком від 3 місяців до 1 року, хворих на ВУІ, зростають відносна кількість нейтрофілів та еозинофілів, лейкоцитарний індекс, нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт, індекси зсуву лейкоцитів за М.І. Яблучанським та імунної реактивності, лейкоцитарний індекс інтоксикації; збільшується абсолютна та відносна кількість зрілих В-лімфоцитів, концентрації Ig M, G та A. Одночасно

зростають відносні кількості О-лімфоцитів та натуральних кілерів (NK-клітин), зменшується абсолютна (незначно) та відносна ($p=0,01$) кількість лімфоцитів, відносна кількість моноцитів, індекси нейтрофільного зсуву та неспецифічної резистентності. Також знижується індекс $CD4+/CD8+c$ за рахунок суттєвого зменшення $CD4+$ -лімфоцитів.

При ПНІ в дітей віком від 3 місяців до 1 року зменшується абсолютна кількість еритроцитів, абсолютна та відносна кількість лейкоцитів за рахунок паличкоядернихнейтрофілів та еозинофілів; абсолютна та відносна кількість лімфоцитів, відносна кількість моноцитів та значення індексів нейтрофільного зсуву та неспецифічної резистентності. Також знижується лейко-В-клітинний індекс, абсолютна та відносна кількості $CD3+$ -лімфоцитів за рахунок зменшення відносної кількості $CD4+$ -лімфоцитів та потенційна проліферативна активність Т-лімфоцитів щодо ФГА, КонА, PWM. Водночас зростає відносна кількість сегментоядернихнейтрофілів, ШОЕ, лейкоцитарний індекс, нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт, індекси зсуву лейкоцитів і імунної реактивності, лейкоцитарний індекс інтоксикації. Зростають відносна кількість $CD22+$ -лімфоцитів (абсолютна кількість знижується), концентрації Ig M та A.

У дітей віком від 1 до 3 років з ВУІ відзначають зменшення абсолютної кількості лейкоцитів, моноцитів, лімфоцитів, відносної та абсолютної кількості $CD22+$ -лімфоцитів, відносної кількості $CD8+$ -лімфоцитів, вмісту NK-клітин, лейко-Т-клітинного індексу, потенційної проліферативної здатності щодо КонА і PWM. Зростають відносні кількості нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів та імуногематологічні індекси та коефіцієнти, які свідчать про збереження неспецифічного антиінфекційного захисту. При цьому зростають концентрації IgM, G, A, відносна кількість $CD3+$ -лімфоцитів, значення індексу $CD4+/CD8+$ та проліферативна здатність Т-лімфоцитів щодо ФГА.

У дітей 1-3 років з ПНІ відмічено зниження відносної кількості лейкоцитів, моноцитів, абсолютної кількості лімфоцитів, лейко-Т-клітинного індексу, здатності В-лімфоцитів продукувати імуноглобуліни, за винятком IgM, значень імунорегуляторного та лейко-Т-клітинного індексів, суттєве зниження потенційної здатності до проліферації Т-лімфоцитів. Зростає відносна кількість нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів, імуногематологічні індекси та коефіцієнти, які вказують на формування імунної реактивності. Останнє підтверджується зростанням абсолютної та відносної кількості зрілих $CD22+$ -лімфоцитів, концентрації IgM, G та A у сироватці крові, відносної кількості $CD3+$ -лімфоцитів, їх імунорегуляторнихсубпопуляцій та NK-клітин. Формується клітинна імунна відповідь за рахунок зростання відносної кількості $CD3+$ -, $CD4+$ - та $CD8+$ -лімфоцитів, однак у цій відповіді мають місце порушення, що

проявляються за рахунок суттєвого зниження потенційної здатності до проліферації Т-лімфоцитів при дії ФГА, ConA, PWM. (табл. 10,11)

Таблиця 10.

Стан клітинної ланки системного імунітету в дітей віком від трьох місяців до одного року, в яких виявлена внутрішньоутробна та постнатальна інфекції

Показники	Статистичний показник	Контрольна група (n=12) (M±m)	Внутрішньоутробна інфекція (n=30)			Постнатальна інфекція (n=31)		
			Значення показника (M±m)	Ступінь імунних порушень	P	Значення показника (M±m)	Ступінь імунних порушень	P
Т-лімфоцити (CD3+)	%	64,63,4	52,77,0	I	0,05	54,1±7,1	I	0,05
Абсолютна кількість Т-лімфоцитів(CD3+)	x10 ⁹ /л	7,490,42	6,060,51	I	0,05	4,440,39	III	0,01
Т- CD4+лімфоцити	%	54,41,8	38,04,9	II	0,01	40,1±5,0	II	0,05
Т- CD8+лімфоцити	%	18,61,4	23,79,1	I	0,05	21,0±3,4	I	0,05
Імунорегулювальний індекс	Ум.од.	2,90,3	1,60,2	III	0,01	1,9±0,3	II	0,01
Лейко-Т-клітинний індекс	Ум.од.	0,180,02	0,220,02	I	0,01	0,150,01	I	0,05
РБТЛ на - ФГА	%	48,24,5	60,910,5	I	0,05	15,9±1,2	III	0,01
-ConA		22,13,5	11,93,5	III	0,01	17,7±0,7	I	0,01
-PWM		43,43,6	14,81,6	III	0,001	7,0±2,2	III	0,01
О-лімфоцити	%	22,71,3	30,63,8	III	0,05	27,8±3,0	I	0,05
Натуральні кілери (NK-клітини)	%	8,71,3	19,06,6	III	0,01	20,3±8,1	III	0,01

З вище зазначеного видно, що у дітей 3-12 місяців життя внутрішньоутробна інфекція має більш тяжкий перебіг і викликає значне напруження неспецифічної ланки імунітету. У дітей з генералізованою внутрішньоутробною інфекцією залишаються зниженими показники фагоцитарної активності моноцитів. З віком макрофагальний ланцюг у дітей із постнатальною інфекцією забезпечує більш потужний захист організму в порівнянні з таким у дітей з внутрішньоутробною інфекцією. Тобто перенесена внутрішньоутробна інфекція суттєво пошкоджує формування в інтранатальному періоді макрофагального неспецифічного ланцюга захисту організму. Все це призводить до формування імунодефіцитного стану.

Таблиця 11.

Показники клітинної ланки системного імунітету дітей віком від одного року до трьох років, в яких виявлена внутрішньоутробна та постнатальна інфекція

Показники	Статистичний показник	Контрольна група (n=12) (M±m)	Внутрішньоутробна інфекція (n=7)			Постнатальна інфекція (n=19)		
			Значення показника (M±m)	Ступінь імунних порушень	P	Значення показника (M±m)	Ступінь імунних порушень	P
Т-лімфотицити (CD3+)	%	62,70,6	64,55,9	I	0,05	7,06±8,4	I	0,01
Т- CD4+лімфотицити	%	37,91,1	38,12,7	I	0,05	47,4±3,8	I	0,05
Т- CD8+лімфотицити	%	23,22,1	20,51,4	I	0,05	33,2±4,7	II	0,01
ІРІ	Ум.од.	21,60,03	1,90,6	I	0,05	1,4±0,6	I	0,05
Лейко-Т-клітинний індекс	Ум.од.	0,170,02	0,130,5	I	0,05	0,120,01	II	0,01
РБТЛ на:	%							
- ФГА		53,46,8	58,43,3	I	0,05	46,1±1,2	I	0,01
-ConA		49,45,2	21,20,7	III	0,01	27,6±0,8	III	0,01
-PWM		59,86,9	6,80,9	III	0,001	8,1±0,9	III	0,001
О-лімфоцити	%	29,41,71	328,53,0	I	0,05	7,4±0,5	III	0,001
Натуральні кілери (NK-клітини)	%	11,51,7	5,00,9	III	0,01	17,9±3,5	II	0,01

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що механізм розвитку дизрегуляторних порушень імунного гомеостазу в дітей різного віку з внутрішньоутробною інфекцією визначається: видовим спектром збудників даних інфекцій; станом мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки дітей; особливостями порушень в організмі дітей залежно від строку інфікування та виявлення факторів ризику виникнення наслідків внутрішньоутробних інфекцій.

Отримані результати досліджень доповнюють та розширюють уявлення про причини та механізми впливу ВУІ на формування та стан різних ланок імунітету у новонароджених та дітей віком від 5 діб до 3 років. Установлені особливості реагування клітинної та гуморальної ланок імунітету можуть слугувати диференційно-діагностичними критеріями ВУІ та ПНІ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Г. Роль иммунной системы в дизрегуляции морфогенетических процессов /А.Г. Бабаева// Дизрегуляторная патология / Под ред. академика РАМН Г.Н. Крыжановского.-М.: Медицина, 2002.-С.366-386.

2. Бенюк В. О. Прогнозування, діагностика та профілактика перинатальної атології у вагітних з недоношуванням: Автореф. дис. д-ра мед.наук. - К., 2001. – 35 с.
3. Вдовиченко Ю.П. Роль порушень імунної системи у формуванні акушерських та перинатальних ускладнень / Ю.П.Вдовиченко, І.С.Глазков, Г.П. Кіяшко // Перинатологія та педіатрія, 2000.-№ 3.-С.14-18.
4. Врожденные и перинатальные инфекции: предупреждение, диагностика и лечение / Под ред: М.-Л. Ньюэлл, Д. Мак-Интайра: Пер. с англ. В.А.Михайлова. - СПб., 2004.-304с.
5. Глуховець Б.І. Патогенетичні основи внутрішньоутробних інфекцій / Б.І.Глуховець, Н.Г. Глуховець // Дитяче патологічне бюро.- СПб., 2002. -157 с.
6. Гречаніна О.Я. Внутрішньоутробні інфекції та вродженні вади розвитку / О.Я.Гречаніна, І.А.Жадан // Міжнар. мед. журнал. - 2002. - С.93-95.
7. Кашкін К.П. Стратегія імунолабораторних досліджень у клініці інфекційних захворювань (лекція) / К.П.Кашкін, В.А.Бехало // Клінічна лабораторна діагностика. - №3.-2004.- С.23-34.
8. Корчинська О.О. Поєднані форми внутрішньоутробних інфекцій: патогенез акушерських і перинатальних ускладнень та їх профілактика / О.О.Корчинська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2006.-№5.-С.91-97.
9. Лысенко К.А. Перинатальные аспекты микоплазменной инфекции / К.А.Лысенко, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 4. - С. 8-12.
10. Пішак В.П. Концепція патогенезу порушень стресактивності у самців із синдромом пренатального стресу / В.П. Пішак, С.С.Ткачук, В.Ф.Мислицький // Архив клин. и эксперим. Мед.-2002.-Т.ІІ, №1.-С.100-107.
11. Kataoka S.Association between preterm birth and vaginal colonisation by Mycoplasma in early pregnancy /S.Kataoka,T.Yamada, K.Chou, [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2006. - № 14 (1) - P. 51-53.
12. Ramsey P.S. Инфекционные заболевания матери и их осложнения / P.S.Ramsey, R.L.Goldenberg // В кн. Ньюэлл М.-Л., Мак-Интайр Дж. (ред.). Врожденные и перинатальные инфекции: предупреждение, диагностика и лечение. СПб.-2004.-С.48-86.

Гребенюк Н.В.

ПАТОГЕНЕЗ ДИЗРЕГУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

Ключевые слова: *внутриутробные инфекции, иммунный гомеостаз, нарушение, патогенез, дети.*

Изучался патогенез дизрегуляторных нарушений иммунного гомеостаза у детей разного возраста, которые развиваются вследствие перинатального стресса внутриутробными инфекциями. Установлено, что ведущими возбудителями внутриутробных инфекций есть цитомегаловирусы и энтеровирусы Коксаки типа В, независимо от возраста ребенка. Константными возбудителями постнатальной инфекции у детей являются *Staphylococcus aureus* и вирусы.

Показано, что основным фактором интранатальных инфекций у новорожденных является микробиота локальных гнойно-воспалительных процессов репродуктивных органов женщин-рожениц. Показано, что внутриутробная и постнатальная инфекция у детей возрастом от 3 месяцев до 1 года возникает и протекает на фоне иммунодефицитного состояния.

Grebenyuk N.V.

PATHOGENESIS OF DISREGULATORY ALTERATIONS OF IMMUNE HOMEOSTASIS IN CHILDREN WITH CONSEQUENCES OF INTRAUTERINE INFECTION

Keywords: *intrauterine infections, immune homeostasis, disturbances, pathogenesis, children.*

The pathogenesis of disregulatory alterations of immune homeostasis in children of different age with consequences of intrauterine infections is cleared. We have established that leading etiological factors of intrauterine infections are cytomegaloviruses and type B Coxsackie viruses. *Staphylococcus aureus* and viruses are constant etiological agents of intranatal infections in neonates. It is shown that main factor of intranatal infections in neonates is microbiota of local suppurative processes of female reproductive organs. It is shown that intrauterine and postnatal infections in 3 months – q year old children occurs and develops on the background of immune deficiency. The study of pathogenesis of disregulatory alterations of immune homeostasis in children of different age with consequences of intrauterine infections has both theoretical and practical significance in different fields of medicine: in pathological physiology, clinical biochemistry, neonatology and pediatrics.