

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИММУННОГО
ОТВЕТА ПРИ ЛОКАЛЬНО-ИНФЕКЦИОННО -
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СЕПСИСЕ У
ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Специальность : 3244.01– Аллергология и иммунология

Отрасль науки: Биология

Соискатель: **Сара Гусейнага кызы Магеррамова**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени
доктора философии**

БАКУ – 2022

Основная часть диссертационной работы выполнена в лабораториях Института Генетических Ресурсов Министерства Науки и Образования Азербайджанской Республики, определённая часть в клинической детской больнице № 2 имени А.Караева.

Научные руководители: доктор наук по биологии, профессор
Рамиз Таги оглы Алиев

доктор наук по медицине, профессор
Камал Мудафа оглы Гаджиев

Официальные оппоненты: доктор биологических наук
Керим Гули оглы Гасымов

доктор философии по биологии,
доцент
Рафаил Вели оглы Садыгов

доктор философии по биологии,
доцент
Азер Мирзасан оглы Гасанов


Диссертационный совет FD 1.07 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующей на базе Института Микробиологии Министерства Науки и Образования Азербайджанской Республики.

Председатель

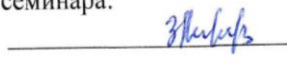
Диссертационного совета: доктор биологических наук, доцент

Кёнуль Фаррух кызы Бахшалиева

Ученый секретарь

Диссертационного совета: доктор философии по биологии, доцент

Анар Теййуб оглы Гусейнов

Председатель научного семинара:


доктор биологических наук, профессор
Мамедов Зияддин Махмуд оглы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. С каждым годом продолжает увеличиваться число больных с аллергической патологией, в том числе ЛИВЗ и сепсисом^{1,2,3}. ЛИВЗ и сепсис связан, в первую очередь с воздействием факторов окружающей среды и генетической предрасположенностью организма⁴. ЛИВЗ и сепсис у детей грудного возраста встречаются довольно часто^{5,6}. Они занимают особое место среди заболеваний с тяжелым клиническим течением и осложнениями, которые становятся причиной смерти. В последние годы сепсис стал намного чаще встречаться у детей, а также и у взрослых. Несмотря на наличие новых антибиотиков широкого спектра действия и антисептических средств, за последние 50 лет количество заболевших сепсисом увеличилось в 10 раз. Известно, что сепсис обычно развивается после локального воспалительного процесса. Исследования последних лет доказывают, что локальный воспалительный процесс лишь тогда переходит в сепсис, когда ослабевают защитные силы организма. Однако, несмотря на это в современной литературе по иммунологии нет конкретных данных, касающихся влияния того или иного преморбидного фона на иммунную систему ребенка при ЛИВЗ.

¹ Ганковская Л.В. , Намазова-Баранова Л.С. , Порядин Г.В. , и др. Изменение показателей врожденного иммунитета при тяжелой бронхиальной астме у детей //Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1, с. 99-106.

² Глущенко В.А. Структура заболеваемости внутрибольничными инфекциями в многопрофильном стационаре // Глав врач, 2017, №5-6, с.40-43.

³ Brown, G.D.; Willment, J.A.; Whitehead, L. C-type lectins in immunity and homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.* 2018, 18, 374–389.

⁴ Глинцбург А.Л., и др. «Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атеросклероза». //Российский кардиологический журнал 2010, № 2, с. 92-96. ⁵ Свистушкин В.М. Бактериальные инфекции лор-органов: деликатная терапия // Медицинский совет. 2017, №8, с.58-63.

⁶ Redegeld, F.A.; Yu, Y.; Kumari, S.; Charles, N.; Blank, U. Non-IgE mediated mast cell activation // *Immunol. Rev.* 2018, 282, 87–91

Также отсутствуют сведения о переходе (трансформации) локальных воспалительных заболеваний в сепсис в результате воздействия вредных социально-биологических факторов.

В последние 20 лет, при рассмотрении перехода локальных воспалительных процессов в сепсис, особое внимание уделяется роли дисбактериоза в кишечнике. Как при одной, так и при другой болезни может наблюдаться дисфункция иммунной системы и снижение защитных сил организма, что в свою очередь может способствовать переходу локального воспалительного процесса в сепсис. В литературе имеются очень скудные сведения, относительно лечебных и профилактических мер, которые при терапии локальных воспалительных заболеваний и сепсиса грудных детей проводятся в зависимости от преморбидного фона либо тех или иных иммуно-метаболических изменений. Помимо того, что сведений очень мало, они носят еще и противоречивый характер, что лишний раз подтверждает необходимость и важность проведения соответствующих исследований в данной области.

Стало очевидным, что в основе патогенеза сепсиса лежит запуск цитокинового каскада, включающего продукцию как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Баланс между этими оппозитными группами медиаторов во многом определяет характер течения и исход гнойно-септических заболеваний^{7,8}.

Таким образом, в последнее время становится все более актуальным поиск новых маркеров сепсиса, которые позволяли бы диагностировать заболевание на самых ранних стадиях, оценивать его тяжесть, осуществлять мониторинг в ходе лечения и прогнозировать исход.

⁷ Cayrol, C.; Girard, J.-P. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family//Immunol. Rev. 2018,281,pp.154–168

⁸ Wojcik-Pszczola K., et al. Connective tissue growth factor regulates transition of primary bronchial fibroblasts to myofibroblasts in asthmatic subjects//Cytokine, 2018, Vol. 102, pp. 187-190.

Учитывая изложенное выше, мы поставили себе целью осуществить настоящую исследовательскую работу.

Цель исследования:

Цель исследования заключалась в изучении роли некоторых социально-биологических факторов, вида питания младенца, особенностей внутриутробного развития, тимомегалии, дисбактериоза, ОРВИ (острой респираторной вирусной инфекции) в трансформации локальных инфекционно-воспалительных заболеваний в сепсис у детей грудного возраста и обосновании аргументированных подходов лечения.

Для достижения указанных целей мы запланировали последовательное решение нижеуказанных задач:

ЗАДАЧА:

1. Сгруппировать пациентов с учетом особенностей клинического течения локальных инфекционно-воспалительных заболеваний, данных их анамнеза и преморбидного фона.
2. С учетом в клинической динамике локального инфекционно-воспалительного заболевания и сепсиса у грудных детей преморбидного фона, исследовать три показателя иммунной системы – состояние клеточного иммунитета, гуморального иммунитета и фагоцитоза нейтрофилов.
3. Определить значение фракций IgG в развитии локального инфекционно-воспалительного заболевания и сепсиса у детей грудного возраста.
4. Определить количество циркулирующих в крови IgE и циркулирующие иммунокомплексы крови – ЦИК с целью выяснения роли аллергизации организма в патогенезе локальных инфекционно-воспалительных заболеваний и сепсиса у детей грудного возраста.
5. На основании клинико-иммунологических и метаболических параметров динамики развития патологического процесса разработать надежные диагностические критерии для

определения уровня риска трансформации локального инфекционно-воспалительного заболевания в сепсис и оценки вероятности позитивного, либо негативного исхода патологического процесса.

- б. На основании полученных результатов составить соответствующие диагностические и прогностические таблицы, которые можно будет рекомендовать для рутинной практики иммунологов.

Научная новизна работы:

Впервые проведено комплексное, с использованием современных молекулярно - биологических методов, исследование региональных особенностей молекулярно-генетической предрасположенности к развитию заболеваний органов дыхания у детей по 3-м полиморфизмам генов про-и противовоспалительных цитокинов.

Полученные данные открывают дополнительные возможности в оценке предикторов развития бронхолегочной патологии у детей. Они могут служить объективным критерием для формирования групп риска по заболеваниям легких у детей.

Обосновано, что параметры ИС играют существенную роль в развитии ЛИВЗ и сепсиса у детей грудного возраста. При этом надежными критериями могут быть иммунные (CD4+, CD16+, РБТЛ, субпопуляции IgG2, IgG4) параметры.

Имеется определенная взаимосвязь между изменением указанных показателей и особенностями клинического течения заболевания. В этой взаимосвязи большое значение имеет характер преморбидного фона.

Установлено, что ранними критериями благоприятного течения сепсиса может быть повышение концентрации IgG в сыворотке крови в динамике.

При этом сдвиги в концентрациях общего IgG и его субклассов в сыворотке крови у больных с тяжелой формами сепсиса имеют однонаправленный характер и их среднеарифметические параметры высокодостоверно снижены по сравнению с соответствующими данными у здоровых детей.

Практическая значимость исследования.

На основании анализа лабораторных данных установлено, что в развитии ЛИВЗ и сепсиса существенную роль играет степень выраженности аллергизации организма. Полученные данные открывают дополнительные возможности в оценке предикторов развития бронхолегочной патологии у детей. Они могут служить объективным критерием для формирования групп риска по заболеваниям легких у детей. При этом надежными критериями могут быть иммунные (СД4+, СД16+, РБТЛ, субпопуляции IgG2, IgG4) параметры. Ранними критериями благоприятного течения сепсиса может быть повышение концентрации IgG в сыворотке крови в динамике. На основании клиничко-иммунологических и метаболических параметров динамики развития патологического процесса разработаны надежные диагностические критерии для определения уровня риска трансформации ЛИВЗ, либо негативного исхода патологического процесса. На основании полученных результатов составлены соответствующие диагностические и прогностические таблицы, которые можно будет рекомендовать для рутинной практики иммунологов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Параметры ИС играют существенную роль в развитии ЛИВЗ и сепсиса у детей грудного возраста. При этом надежными критериями могут быть иммунные параметры.
2. Ранними критериями благоприятного течения сепсиса может быть повышение концентрации IgG в сыворотке крови в динамике наблюдения.
3. При ЛИВЗ у детей грудного возраста показатели клеточного иммунитета подвергаются определенному изменению в зависимости от преморбидного фона.
4. Генетические факторы играют важную роль в развитии ЛИВЗ и сепсиса.
5. Выявленные корреляционные зависимости между показателями врожденного и адаптивного иммунитета

отражают угнетение ранних этапов иммунного ответа и нарушение иммунной регуляции у детей при генерализованной ЛИВЗ и сепсисе.

Апробация работы:

Материалы диссертации обсуждались на научных заседаниях и семинарах Института Генетических Ресурсов Национальной Академии Наук Азербайджана. Института Генетических Ресурсов (2013-2017 гг.), Основные положения диссертации доложены на: IV Национальном Конгрессе Азербайджана по Аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации (Баку, 2012). Первичное обсуждение диссертации было проведено 26 января 2018 года на собрании Ученого совета Института Генетических Ресурсов Национальной Академии Наук Азербайджана (Протокол №2).

Публикация:

По основным теоретическим положениям диссертации и результатам исследования опубликовано 10 статей и 2 тезис в научных журналах и материалах съезда аллергологов и иммунологов.

Объем диссертации и структура: Работа изложена на 159 страницах компьютерного текста (188818 знаков) и состоит из введения (13460 знаков), обзора литературы (55190 знаков), материала и методов исследования (8940 знаков), 3 глав собственных исследований (60770+12286+13422 знаков), обсуждения (заключе ния), выводов, практических рекомендаций (24750 знаков), и списка цитируемой литературы, включающей 174 названий. Из них-5 на азербайджанском, 57- на русском, 112 – на английском языках. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 7 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась в период 2010-2016 гг. на базе клинической детской больницы № 2 им. А.Караева и Института Генетических Ресурсов НАН Азербайджана . Объектам

исследования являются грудные дети с ЛИВЗ и грудные дети с сепсисом. Под нашим наблюдением находилось 487 грудных младенцев с локальным инфекционно-воспалительным заболеванием. Для сравнения иммуно-метаболических параметров были отобраны 60 практически здоровых детей. Эти дети соответственно возрасту были разделены на 3 группы: I группа – 20 детей в возрасте 1-6 месяцев; II группа – 20 детей в возрасте 7-12 месяцев; III группа – 20 детей в возрасте 1-3 лет.

1. Для выяснения состояния клеточного иммунитета, путём использования моноклональных антител, определяли Т-лимфоциты и их субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+, CD14+, CD16+, CD19+. В настоящее время это считается самым надежным исследованием. Для определения функциональной активности лимфоцитов использовалась реакция бласттрансформации.

2. С целью изучения состояния гуморальной иммунной системы с помощью метода иммуноферментном определяли в сыворотке крови количество иммуноглобулинов А,М,Г (IgG1,G2,G3,G4). Количество IgE в сыворотке крови устанавливали иммуноферментным методом, с использованием реактивов швейцарской фирмы “Pharmacia Diagnostic AB”.

Таблица

Характеристика возрастного и полового состава грудных детей с сепсисом и ЛИВЗ

Наименование Патологии	п	Возраст (месяц)			Пол	
		1-3	4-6 месяцев	7-12 месяцев	М	Ж
Сепсис	180	71	62	47	108	72
	%	39,4	34,4	26,1	60	40
ЛИВЗ	487	182	155	150	272	215
	%	37,3	31,8	30,8	55,8	44,1
Здоровые Дети	40	10	10	20	23	17
	%	25	25	50	57,5	42,5

Примечание: в % - ах показано процентное соотношение к общему количеству больных

Наряду с иммуноглобулинами в сыворотке крови определяли также мало-, средне- и крупномолекулярные белковые фракции циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК).

3. Для выявления показателей неспецифического иммунитета определяли количество нейтрофилов в 1 мкл крови. Функциональную активность нейтрофилов устанавливали посредством теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест).

На начальном этапе исследования для выявления пренатальных факторов риска и роли преморбидных состояний в трансформации локального инфекционно-воспалительного заболевания в сепсис в постнатальном периоде, исследуемые дети были разделены на группы следующим образом.

В I группу были включены 16 детей, родившихся в ходе физиологической беременности и физиологических родов. Во II группу вошли 18 детей, родившихся в результате патологической беременности, но при физиологических родах.

В III группу были включены 15 детей, родившихся от матерей с нефропатией беременности при патологических родах. У этих детей в раннем неонатальном периоде выявлялось гипоксическое повреждение центральной нервной системы I и II степени.

В IV группу вошли 18 детей, матери которых во время беременности страдали нефропатией. У этих детей к ЛИВЗ присоединилась еще и ОРВИ. В V группу были включены 18 детей, которые родились после патологически протекавшей беременности. У них ЛИВЗ протекал на фоне тимомегалии I-III степени.

В VI группу вошли 28 младенцев грудного возраста, которые были рождены при патологических родах. ЛИВЗ у этих детей развивался на фоне дисбактериоза.

Наряду с этим, для изучения влияния на течение ЛИВЗ преморбидных заболеваний и питания, часть выбранных для исследования больных детей, была сгруппирована также по другому принципу. Эти пациенты были разделены на 3 группы. I

группа в этом случае состояла из детей, родившихся после физиологического течения родов. У них постнатальное развитие протекало нормально и они, в свою очередь, были разделены на 2 подгруппы: в подгруппу IA вошли 15 детей с естественным кормлением, а в подгруппу IB 15 детей с искусственным кормлением.

В группу IIА вошли 17 детей с ЛИВЗ, который развился на фоне рахита и анемии. И наконец, в группу IIIА включили 19 детей с ЛИВЗ, который развился на фоне гипотрофии, анемии и рахита.

Для формирования базы данных и при проведении статистического исследования эмпирических данных использовались возможности табличного процессора Excel 2010 (Microsoft, USA) и пакетов прикладных программ (“Мегастам” и Statistica 6.0, Stat Soft., USA).

При определении статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся критерий Манна Цитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп. Показатели описательной статистики представлены в виде выборочной средней и стандартного отклонения.

Для анализа различия частот в 2-х независимых группах применялся точный критерий Филлера - Ирвина.

Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ($p < 0,05$)

Все полученные данные обработаны с помощью биометрических методов: проведен расчет средних величин ($M \pm m$), достоверность различий по критерию Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Наряду со среднеарифметической величиной индивидуальные значения того или иного параметра функциональной системы, уточнялось наличие или отсутствие его отклонения за пределы возрастной нормы⁹.

⁹Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA, М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с., ISBN 5-В книге в контексте концепции доказательной медицины.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Наши исследования, которые заключались в наблюдении за динамикой протекания локальных инфекционно-вирусных заболеваний, подтверждают, что в причине возникновения этой болезни важное значение имеет влияние на организм ребенка анте-, интра- и постнатальных факторов риска.

Из рисунка 1 показана роль преморбидного фона в формировании ЛИВЗ. Как видно из рисунка 1, в работе ЛИВЗ чаще всего встречается в результате влияния 2-х и более факторов преморбидного фона. У детей, родившихся от физиологической беременности (I группа), в 93,7% ЛИВЗ имело легкое течение, а в 6,3% -среднюю степень тяжести.

Формы с тяжелым течением не встречались. У детей, которые родились в результате родов с патологическим течением и были включены во II группу, ЛИВЗ легкой и средней степени тяжести составили 55,4% и 27,8% соответственно.

Среди детей, включенных в V группу (у которых была выявлена тимомегалия), доля больных с лёгким течением ЛИВЗ составила всего 4% от общего числа, а 84% были с тяжелым течением ЛИВЗ.

У детей грудного возраста, страдающих ЛИВЗ, в зависимости от преморбидного фона в показателях клеточного и гуморального иммунитета были выявлены острые изменения.

Наши исследования свидетельствуют, что у 31,3% детей с ЛИВЗ, родившихся в результате нормальной физиологической беременности, выявляется умеренная активация в клеточном и гуморальном иммунитете.

Однако, у детей, включенных во 2-ю группу (родившихся от беременности с патологическим течением) в 22,2% случаев обнаружилось ослабление показателей клеточной иммунной системы.

Изменения, аналогичные указанным, мы наблюдали также и в других группах.

У детей с естественным грудным вскармливанием (группа

1А) микроб-антигенные воздействия в 80-87% случаев становятся причиной активизации клеточно-гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты организма.

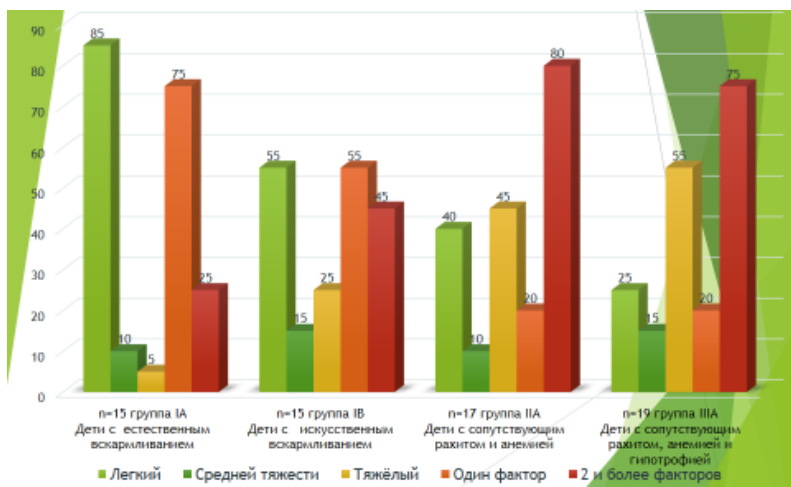


Рис.1. Краткая клиническая характеристика локально инфекционно-воспалительного заболевания в зависимости от характера преморбидного фона у грудных младенцев в возрасте 6-12 месяцев,.

В то же время у детей с ЛИВЗ, которые находились на искусственном вскармливании (группа 1В), показатели клеточно-гуморального иммунитета были понижены на 20-46%, а иммунные реакции нейтрофильного генеза соответственно ослабевали на 26,7-46,7% .

У детей грудного возраста, включенных в группу 2А, ЛИВЗ развивался на фоне анемии и рахита. У них отмечалось резкое ослабление функций иммунной системы, существенно сократилось количество Т-лимфоцитов (CD4+ и CD14+ клетки), а также наблюдались ослабление иммунитета нейтрофильного генеза и умеренная нейтропения.

Дети грудного возраста, включенные нами в III группу, в качестве преморбидного фона имели анемию, гипотрофию и

рахит.

Функции иммунной системы у них были резко ослабленными. У детей из этой группы в результате уменьшения количества CD-4+ клеток (то есть Т-хелперов) нарушается синтез иммуноглобулинов клетками CD-19+ (В-лимфоцитами). По этой причине в сыворотке крови пациентов из указанной группы IgA, IgM и IgG понижаются и обнаруживаются ниже нормы. Нейтропения встречалась у них в 63% случаев, изменения IgG- в 42% случаев.

В данном случае, для изучения взаимосвязи между состоянием иммунного гомеостаза и степенью тяжести процесса сепсиса у больного ребенка, определяли состояние клеточного и гуморального иммунитета в крови у 15 детей со средней формой сепсиса и 20 детей с тяжелой формой сепсиса.

Анализ указанных иммунологических параметров и некоторых показателей неспецифического иммунитета показал, что вне зависимости от степени тяжести септического процесса у этих детей во всех показателях иммунной системы, по сравнению со здоровыми детьми, наблюдаются достоверные изменения.

Эти изменения выражаются в увеличении количества CD+8 Т-супрессоров и понижении других иммунологических показателей – лимфоцитов, CD3+ (Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперов), CD14 и CD16 клеток, а также индекса иммунорегуляции и БТРЛ (бластотрансформационной реакции лимфоцитов).

Анемия выражалась снижением уровня гемоглобина в крови у 8 детей в пределах 90-100 г/л, а у 9 больных - в пределах 80-90 г/л.

На естественном вскармливании находились лишь 3 ребенка, а остальные 14 детей, начиная с 1-2 месячного возраста, получали искусственное вскармливание. У 5 (29,4%) больных была зарегистрирована аллергия в наследственности, у 7 (41,2%) больных за 1,5-2 месяца до поступления в больницу имели место ОРВИ.

Наряду с вышеуказанными сдвигами в показателях клеточного иммунитета у наблюдаемых детей грудного возраста 1-й группы имели место изменения также в среднеарифметических величинах гуморального иммунитета.

Так, если концентрация IgA, IgM, IgE в сыворотке крови проявилась высокодостоверным увеличением ($p < 0,01$), то содержание IgG оказалось достоверно сниженным ($p < 0,05$).

Доказательством сказанного может служить также тенденция к повышению количества фенотипированных CD14+ лимфоцитов, отражающих в себе функцию моноцитарно-макрофагального звена иммунитета и наличие достоверного нейтрофилиза.

В крови абсолютных и относительных (в %) величин клеточного иммунитета как в 1-й, так и в других группах нами получено различие в результатах. Как видно из представленных данных, среднеарифметические показатели клеточного иммунитета (CD3+, CD4+ ИРИ, CD14+, CD16+, РБТЛ) высокодостоверно снижены по сравнению с соответствующими данными у здоровых детей ($p < 0,001$). Исключение составляет CD8+-супрессоров, величина которых высокодостоверно повышена ($p < 0,001$).

В результате снижения CD4+ хелперов и повышения CD8+ супрессоров у больных 2А группы происходило высокодостоверное уменьшение величины ИРИ. В результате этого противоположного сдвига значение последнего существенно отличалось от соответствующего показателя, как у здоровых детей, так и у больных 1Б подгруппы.

Наблюдаемое по среднеарифметическим данным уменьшение или увеличение параметров клеточного иммунитета у больных 2А группы не находило свое подтверждение при анализе их индивидуальных величин.

При сравнительном изучении индивидуальных показателей ИС установлено, что частота отклонения тех или иных параметров клеточного иммунитета выше верхнего или ниже нижнего предела нормы у больных 2А группы значительно

больше, чем у детей 1А подгруппы. Так, если индивидуальные величины ИРИ, РБТЛ и СД4+ хелперов у больных 2А группы соответственно в 35,3%, 35,3% и 47,0% случаев находились ниже нижнего предела нормы, то у больных 1Б подгруппы в индивидуальных уровнях указанных параметров клеточного иммунитета отклонение отсутствовало, т.е. их значение находилось в пределах возрастной нормы.

Во 2А группе значение СД8+ супрессоров в 41,2% случаев находилось выше верхнего предела нормы, а подобное явление в 1Б подгруппе зарегистрировано лишь в 33,6% случаев.

На основании полученных результатов сравнительного анализа индивидуальных показателей можно заключить, что большая частота и более выраженные отклонения в параметрах клеточного иммунитета у больных 2А группы по сравнению с детьми 1Б подгруппы обусловлены, по-видимому, наличием отягощенного преморбидного фона - рахита и анемии у больных 2А группы.

Показатели гуморального иммунитета у больных 2А группы среднеарифметические величины IgA, IgM, IgE в 2-3 раза больше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$).

Что касается значения IgG и количества СД19+ (В-лимфоцитов), то их среднеарифметические величины не отличаются от соответствующих показателей у здоровых детей ($p > 0,05$).

Анализ индивидуальных показателей гуморального иммунитета показал, что концентрация IgA в сыворотке крови лишь у 5 (29,4%), IgM - у 8 (47,0%) больных находилась выше верхнего предела возрастной нормы, а, наоборот, величина IgG у 5 (29,4%) была ниже нижнего предела нормы.

Эти данные указывают на ограниченность гуморального иммунного ответа у большинства больных 2А группы, его адекватность наблюдалась лишь в 29,4% - 47,0% случаев.

Повышение же уровня IgE в сыворотке крови выше верхнего предела возрастной нормы наблюдалось у 10 (58,8%) больных, а величина ЦИК и их среднемолекулярные компоненты

- у 11 (64,1 %) детей. Последние данные свидетельствуют о высокой аллергизации организма большинства детей 2А группы и возможности развития у них аллергических заболеваний в последующие периоды жизни.

Итак, полученные результаты исследования дают нам основания заключить, что микробно-антигенное воздействие при ЛИВЗ у больных 2А группы на отягощенном преморбидном фоне - рахите в сочетании с анемией вызывает существенные сдвиги, как в показателях клеточного и гуморального иммунитета, так и в параметрах нейтрофильного звена иммунитета. При этом на степень выраженности отклонения в параметрах ИС существенное влияние оказывает преморбидный фон - рахит в сочетании с анемией.

Доказательством сказанного служит повышение в 1,5-2 раза частоты неадекватной ответной реакции на микробно-антигенное воздействие у больных 2А группы по сравнению с больными 1Б подгруппы. Кроме того, если судить по данным уровня IgE и среднемолекулярных компонентов ЦИК в сыворотке крови среди больных 2А группы, аллергизация наблюдается в 58,8-64,1% случаев.

Это обстоятельство, в свою очередь, является одним из существенных факторов развития, выраженного иммунодефицитного состояния у подобных больных .

Следует отметить, что отклонение тех или иных иммунных параметров в сторону ниже нижнего или выше верхнего предела возрастной нормы среди показателей клеточного иммунитета наблюдалось в 35,3-47,0% случаев, гуморального - в 29,4-47,0%, а среди неспецифических факторов защиты организма - в 35,3-58,8% случаев.

В формировании иммунологических реакций в организме активно участвуют субфракции IgG – IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Субфракции IgG1 и IgG3 ускоряют опсонизацию бактерий, повышают фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. А субфракции IgG2 и IgG4 состоят из полисахаридных антител бактерий. У грудных детей с ЛИВЗ в

возрасте 6-12 месяцев, уровни субфракций IgG3 и IgG4 понизились.

У детей грудного возраста с ЛИВЗ, изучали показатели гуморального иммунитета в зависимости ототягчающего преморбидного фона. В данном случае выявили изменения в количестве иммуноглобулинов.

Так, например, количество IgG по сравнению с нормой уменьшилось в 1,5 раза. Видимо причиной этого является воздействие бактериальных факторов на процесс дифференциации клеток CD4+ (хелпер) и CD+8 (супрессор).

В формировании иммунологических реакций в организме активно участвуют субфракции IgG – IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Субфракции IgG1 и IgG3 ускоряют опсонизацию бактерий, повышают фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. А субфракции IgG2 и IgG4 состоят из полисахаридных антител бактерий.

Как видим из полученных данных у грудных детей с ЛИВЗ в возрасте 6-12 месяцев, уровни субфракций IgG3 и IgG4 понизились.

Анализ результатов исследования уровня IFN - α в сыворотке крови показал, что в раннем неонатальном периоде у детей подгруппы 1.1 уровень IL-8 был в 2,7 раз выше по сравнению с контрольной группой) и в 1,8 раз выше чем в подгруппе 1.2 .

Выявлена прямая корреляционная зависимость содержания IL-8 и уровнем вирусной нагрузки. Снижение уровня IL-12 у новорожденных во II группе относительно контроля приводит к нарушению формирования связи между механизмами неспецифической защиты и специфического иммунитета.

Уровень IL-4 у детей подгруппы 1.1 и II группы был выше по сравнению с контрольной группой в 3,6 и 4,0 раз соответственно, что отражает доминирование противовоспалительных цитокинов и ведет к снижению противоиnфекционной защиты.

Только к 3 месяцам жизни повысился ровень IFN- α . Произошло снижение уровня IL-4, IL -6. В подгруппе 1.2 уже к 1 мес. показатели IFN- α достоверно превышали его уровень по сравнению с ранним неонатальным периодом, произошло снижение продукции IL-8, IL-6. Показатели IFN - γ прогрессивно нарастают к 3 месяцам.

По характеру и направленности сдвигов в параметрах гуморального иммунитета у детей 4-й группы оказались идентичными как у больных 2-й группы .

В 4-й группе так же имело место достоверное увеличение IgA в 2 раза, IgM в 2,1 раза, IgE в 4,1 раза и ЦИК в 4,6 раза в сыворотке крови и уменьшение величины IgG в 0,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с соответствующими показателями у здоровых детей.

На следующем этапе изучения роли субклассов IgG в патогенетических механизмах развития ЛИВЗ и сепсиса.

Анализ полученных данных показывает, что наблюдаемый сдвиг в средне арифметической концентрации общего IgG и его субклассов (IgG 1, IgG2, IgG3, IgG4) в сыворотке крови носит однонаправленный характер и имеет место высокодостоверное их снижение по сравнению не только с соответствующими данными у здоровых детей ($p < 0,001$), но и у больных 1А и 1Б групп, а также у детей 2А группы ($p < 0,001$).

В этой, как и в предыдущих группах, определенный интерес представляет сопоставление индивидуальных величин IgG и его субклассов в сыворотке крови с клиническими признаками заболеваний.

Здесь показана роль преморбидного фона в формировании ЛИВЗ. ЛИВЗ чаще всего встречается в результате влияния 2-х и более факторов преморбидного фона.

У детей, родившихся от физиологической беременности (I группа), в 93,7% ЛИВЗ имело легкое течение, а в 6,3% -среднюю степень тяжести. Формы с тяжелым течением не встречались.

У детей грудного возраста, страдающих ЛИВЗ, в зависимости от преморбидного фона в показателях клеточного и

гуморального иммунитета, были выявлены острые изменения. Наши исследования свидетельствуют, что у 31,3% детей с ЛИВЗ, родившихся в результате нормальной физиологической беременности, выявляется умеренная активация в клеточном и гуморальном иммунитете.

Однако, у детей, включенных во 2-ю группу (родившихся от беременности с патологическим течением) в 22,2% случаев обнаружилось ослабление показателей клеточной иммунной системы.

Изменения, аналогичные указанным, мы наблюдали также и в других группах.

Например, у детей грудного возраста, у которых ЛИВЗ наблюдался на фоне тимомегалии и дисбактериоза, особенно остро проявлялось состояние иммунодефицита.

На следующем этапе исследований у детей грудного возраста, страдающих ЛИВЗ, изучали состояние иммунной системы в зависимости от вида кормления.

У детей с естественным грудным вскармливанием (группа 1А) микроб-антигенные воздействия в 80-87% случаев становятся причиной активизации клеточно-гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты организма.

В то же время у детей с ЛИВЗ, которые находились на искусственном вскармливании (группа 1В), показатели клеточно-гуморального иммунитета были понижены на 20-46%, а иммунные реакции нейтрофильного генеза соответственно ослабевали на 26,7-46,7%.

У детей грудного возраста, включенных в группу 2А, ЛИВЗ развивался на фоне анемии и рахита. У них отмечалось резкое ослабление функций иммунной системы, существенно сократилось количество Т-лимфоцитов (CD4+ и CD14+ клетки), а также наблюдались ослабление иммунитета нейтрофильного генеза и умеренная нейтропения.

Дети грудного возраста, включенные нами в III группу, в качестве преморбидного фона имели анемию, гипотрофию и рахит.

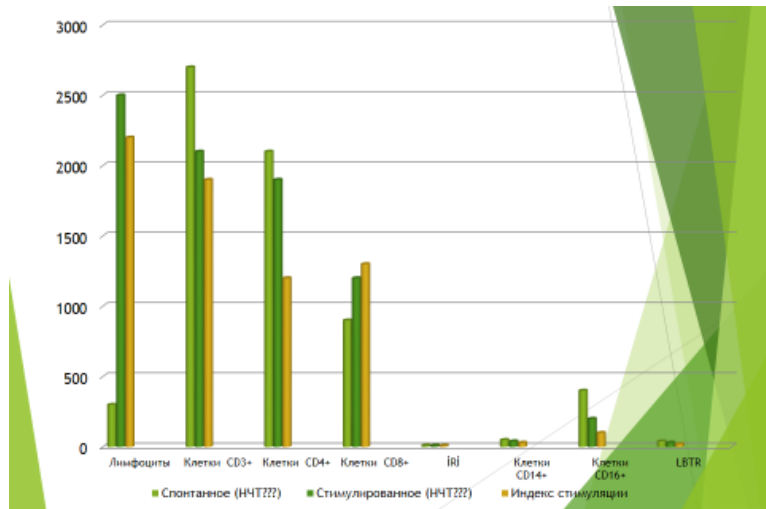


Рис.2. Состояние клеточного иммунитета в зависимости от степени тяжести сепсиса у детей грудного возраста

Функции иммунной системы у них были резко ослабленными. У детей из этой группы в результате уменьшения количества CD-4+ клеток (то есть Т-хелперов) нарушается синтез иммуноглобулинов клетками CD-19+ (В-лимфоцитами). По этой причине в сыворотке крови пациентов из указанной группы IgA, IgM и IgG понижаются и обнаруживаются ниже нормы.

Нейтропения встречалась у них в 63% случаев, изменения IgG в 42% случаев.

При индивидуальном анализе иммунологических параметров каждого пациента выявили, что параметры клеточного иммунитета при средней тяжести течения сепсиса были ниже минимального показателя нормы в 34-67% случаев, при тяжелом его течении – в 45-85% случаев.

У детей грудного возраста с ЛИВЗ, изучали показатели гуморального иммунитета в зависимости от отягчающего преморбидного фона.

В данном случае выявили изменения в количестве иммуноглобулинов. Так, например, количество IgG по сравнению с нормой уменьшилось в 1,5 раза. Видимо причиной этого является воздействие бактериальных факторов на процесс дифференциации клеток CD4+ (хелпер) и CD+8 (супрессор).

В формировании иммунологических реакций в организме активно участвуют субфракции IgG – IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Субфракции IgG1 и IgG3 ускоряют опсонизацию бактерий, повышают фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. А субфракции IgG2 и IgG4 состоят из полисахаридных антител бактерий. Как видим что, у грудных детей с ЛИВЗ в возрасте 6-12 месяцев, уровни субфракций IgG3 и IgG4 понизились.

Таким образом, из представленных данных видно, что наблюдаемые сдвиги в концентрациях общего IgG и его субклассов в сыворотке крови у больных с тяжелой формами сепсиса имеют однонаправленный характер и их среднеарифметические параметры высокодостоверно снижены по сравнению с соответствующими данными у здоровых детей. При сравнении же степени индивидуальных сдвигов в концентрациях общего IgG и его субклассов у больных детей установлено, что величины субклассов подвергаются более выраженному изменению, чем уровень общего IgG.

ВЫВОДЫ:

1. У детей грудного возраста на характер протекания локального инфекционно-воспалительного заболевания (ЛИВЗ) и сепсиса негативно влияют социально-биологические факторы (вид кормления, осложнения беременности, гипоксическое повреждение ЦНС, тимомегалия, дисбактериоз, гипотрофия, рахит, анемия, подключение острой респираторной вирусной инфекции).

2. Степень тяжести ЛИВЗ зависит от наличия или отсутствия указанных выше преморбидных состояний.

3. У детей, родившихся от беременности с физиологическим течением и естественным кормлением, ЛИВЗ в 93,7% случаев оказывается с легким течением.

4. У детей, которые родились в результате родов с патологическим течением и были на искусственном вскармливании, в 55,4% ЛИВЗ протекала тяжело. Дети, имевшие преморбидный фон и сопутствующую тимомегалию либо дисбактериоз, в 84,0% и 82,2% случаев, соответственно, обнаруживали тяжёлое течение ЛИВЗ.

5. Изменение у детей грудного возраста таких параметров иммунной системы, как количество продуктов перекисного окисления липидов и молекул с малой массой (МММ), играют важную роль в механизме патогенеза развития ЛИВЗ и сепсиса. Имеется определенная взаимосвязь между изменением указанных показателей и особенностями клинического течения заболевания. В этой взаимосвязи большое значение имеет характер преморбидного фона.

6. Параметры ИС играют существенную роль в развитии ЛИВЗ и сепсиса у детей грудного возраста. При этом надежными критериями могут быть иммунные параметры. Ранними критериями благоприятного течения сепсиса может быть повышение концентрации IgG в сыворотке крови в динамике наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

На основании анализа лабораторных данных установлено, что в развитии ЛИВЗ и сепсиса существенную роль играет степень выраженности аллергизации организма. У детей грудного возраста для уточнения диагностики сепсиса, прогнозирования трансформации ЛИВЗ в сепсис и для определения вероятных результатов заболевания (выздоровление, осложнение и летальный исход) иммунные параметры (CD4+, CD16+, LBRT, IgG2, IgG4) могут считаться достоверными критериями в установлении динамики патологического процесса.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Курбанов, Г.А., Магеррамова, С.Г. Клинико-иммунологические особенности сепсиса полиморфизма генов и ИЛ-10 у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями // Аллергология и иммунология, 2013, том 14, №2, с.109.
2. Qurbanov, H.Ə., Məhərrəmov, S.H., Hüseynova, G.V., Əliyeva, L.R. Timomeqalılığı olan südəməz yaşlı uşaqlarda disbakterioz fonunda lokal iltihabi infeksiyon xəstəliyinin klinik immunoloji göstəriciləri /Allerqologiya, immunologiya və immunoreabilitasiya üzrə IV Azərbaycan milli konqresinin materialları, Bakı, 2012, s.107-111.
3. Maharramova, S.G. Transcriptionally profiles of immune genes response during acute respiratory infections // Proceedings of young scientists, 2016, № 14, p.124-127.
4. Магеррамова, С.Г. Изучение экспрессии Толл-подобных рецепторов при герпесвирусных инфекциях у детей грудного возраста // Биомедицина, 2017, №1, с.53-58.
5. Магеррамова, С.Г., Алиев, Р.Т. Изучение клинико-лабораторных параметров локально-инфекцион-воспалительных заболеваний у детей грудного возраста на фоне острых явлений перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы // Неврология 2017, №1, с.51-54.
6. Магеррамова, С.Г. Изучение ассоциации полиморфизма-590 СТ гена IL-4 с риском развития острой легочной патологии у детей // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Naliyyətləri, 2017, № 2, s.80-82.
7. Магеррамова, С.Г. Изучение полиморфизма генов IL-4, IL-10 при аллергическом бронхите у детей грудного возраста // Здоровье, 2017, №4, с.105-108.
8. Магеррамова, С.Г. Клинико-иммунологические проявления локально-инфекцион-воспалительных заболеваний

- тимомигалии //Вісник проблем біології і медицини, 2018, випуск 1, том 2(143), с.254-258.
9. Магеррамова, С.Г. Генетический полиморфизм цитокинов при развитии заболеваний органов дыхания у детей // Вісник Морської Медицини, 2018, № 1, с.14-20
 10. Maharramova, S., Kurbanov, H. Peculiarities clinical and immunological characteristics of herpesvirus infections in children// Georgian Medical News, 2019, № 10, p.57-61 .
 11. Курбанов, Г.А., Магеррамова, С.Г. Особенности клинико-иммунологической характеристики герпесвирусных инфекций у детей// Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nəliyyətləri, Bakı, 2020, № 1 с.248-253
 12. Магеррамова, С.Г. Патологические аспекты иммунного ответа при локально-инфекционных-воспалительных заболеваниях у детей раннего возраста// Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Общая биология серия: Естественные и технические науки, 2021, № 11, с.43-48.

S. Geramova

Защита состоится "20" декабря 2022-го года в 11-00
на заседании Диссертационного Совета FD 1.07 действующего
на базе Института Микробиологии Министерства Науки и
Образования Азербайджанской Республики

Адрес: Az1004, г.Баку, ул. М.Мушфика

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института
Микробиологии Министерства Науки и Образования
Азербайджанской Республики

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на
официальном сайте Института Микробиологии Министерства
Науки и Образования Азербайджанской Республики
(<https://www.azmbi.az/index.php/az/>)

Автореферат разослан по соответствующим адресам
«16» ноября 2022 год

Подписано к печати: 10.11.2022

Формат бумаги: 60x841/16

Объём: 37914

Тираж: 70 экз.