

## Особенности иммунитета у новорожденных детей с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций

Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, И.Г. Мустафин, С.В. Бойчук, М.А. Сатрутдинов, А.А. Андреева, С.А. Любин, И.В. Агапова

Казанский государственный медицинский университет; Детская республиканская клиническая больница; Детская городская больница №1, Казань

## Specific features of immunity in neonatal infants with localized and generalized bacterial infections

Kh.S. Khaertynov, V.A. Anokhin, I.G. Mustafin, S.V. Boichuk, M.A. Satrutdinov, A.A. Andreeva, S.A. Lyubin, I.V. Agapova

Kazan State Medical University; Republican Children's Clinical Hospital; City Children's Hospital One, Kazan

Проведено исследование показателей клеточного иммунитета у детей с локализованными ( $n=10$ ) и генерализованными ( $n=15$ ) формами бактериальных инфекций (сепсис). Оценивалось содержание в крови различных групп лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов) и субпопуляций лимфоцитов: CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19. Развитие сепсиса в 47% случаев сопровождалось лейкоцитозом, в 20% случаев — лейкопенией. При локализованных формах инфекций лейкоцитоз определялся у 30% детей, лейкопения у 10%. В 40% случаев при сепсисе и в 20% при локализованных инфекциях имела место абсолютная лимфопения. Острый период неонатального сепсиса сопровождался существенным снижением CD3+, CD4+, CD8+ и CD16/56+ субпопуляций лимфоцитов. Наибольшие изменения были зарегистрированы в субпопуляциях CD4+ и CD16/56+: в среднем показатели CD4+ лимфоцитов снижались в 3,9 раза относительно контроля, CD16/56+ лимфоцитов — в 3,6 раза, CD8+ лимфоцитов — в 2,7 раза. Локализованные формы инфекций характеризовались преимущественным снижением уровня субпопуляций CD4+ и CD16/56+. При этом уровень CD4+ лимфоцитов был достоверно ниже в группе детей с сепсисом. Таким образом, острый период как локализованных, так и генерализованных форм бактериальных инфекций протекает на фоне угнетения показателей клеточного иммунитета. Наиболее выраженные изменения регистрировались при сепсисе. Полученные результаты, свидетельствующие о развитии иммуносупрессии у детей с сепсисом, являются основанием для проведения иммуностимулирующей терапии.

**Ключевые слова:** дети, неонатальный сепсис, иммунный статус.

Cellular immunity indicators were investigated in infants with localized ( $n=10$ ) and generalized ( $n=15$ ) bacterial infections (sepsis). The blood levels of different groups of white blood cells (neutrophils, lymphocytes, monocytes) and lymphocyte subpopulations (CD3, CD4, CD8, CD16/56, and CD19) were estimated. The development of sepsis was accompanied by leukocytosis and leukopenia in 47 and 20% of the cases, respectively. In localized infections, there was leukocytosis in 30% of the infants and leukopenia in 10%. Absolute lymphopenia was present in 40% of the cases of sepsis and in 20% of those of localized infections. The acute period of neonatal sepsis was accompanied by a substantial reduction in the level of CD3+, CD4+, CD8+, and CD16/56+ lymphocyte subpopulations. The highest changes were recorded in the CD4+ and CD16/56+: their counts were decreased by an average of 3,9 and 3,6 times, respectively, compared to the control values; CD8+ lymphocytes dropped by 2,7 times. Localized infections were characterized by a predominant fall in the number of CD4+ and CD16/56+ subpopulations. Moreover, the level of CD4+ lymphocytes was significantly lower than that in the sepsis group. Thus, the acute period of both localized and generalized bacterial infections took place in the presence of cellular immunity suppression. The most marked changes were recorded in sepsis. The findings suggesting the development of immunosuppression in infants with sepsis are the basis for immunostimulant therapy.

**Key words:** infants, neonatal sepsis, immune status.

В структуре инфекционных заболеваний новорожденных наиболее значим, безусловно, сепсис. Это связано с рядом причин, но в первую очередь с максимальной его распространенностью именно

в данной возрастной группе и с сохраняющейся высокой летальностью [1].

Известно, что течение и исход инфекционного процесса определяются «соотношением сил» между

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 5:168–173

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович — к.м.н., доц. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. той же каф.

Мустафин Ильшат Ганиевич — д.м.н., проф., зав. каф. биохимии указанного учреждения

Бойчук Сергей Васильевич — д.м.н., проф., зав. каф. патофизиологии указанного учреждения

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сатрутдинов Марат Альбертович — зав. отделением реанимации новорожденных Детской республиканской клинической больницы

Андреева Анастасия Александровна — врач-неонатолог того же отделения 420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Любин Сергей Анатольевич — зав. отделением реанимации новорожденных детской городской больницы №1

Агапова Ирина Валентиновна — зав. отделением патологии новорожденных той же больницы

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125а

микроорганизмом и иммунной системой организма. Для обеспечения «перевеса сил» в свою сторону микроорганизмы располагают широким спектром возможностей, в частности, способностью продуцировать различные факторы агрессии: токсины, гемолизины, протеазы и др., способствующие формированию местного или генерализованного инфекционного процесса. Кроме того, для обеспечения результативности инфекционного вторжения микроорганизмами используется принцип «коллективного взаимодействия» (*quorum sensing system*) [2]. Бактерии не синтезируют факторы агрессии и не атакуют клетки хозяина до тех пор, пока не будет достигнута такая плотность микроорганизмов, при которой образующийся объем факторов патогенности будет гарантировать успешное развитие инфекционного процесса [2]. Наконец, для «ускользания» от реакции иммунной системы микроорганизмы используют такие механизмы, как образование капсулы, формирование биопленки, внутриклеточное паразитирование, антигенная изменчивость и пр. [2].

Чтобы эффективно противостоять инфекционной агрессии, организм располагает достаточным арсеналом средств защиты, состоящей, в том числе, из компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. Поэтому не только восприимчивость, но и прогноз заболевания нередко определяется эффективностью иммунного ответа. Особенно это актуально для новорожденных детей, иммунная система которых характеризуется незрелостью факторов врожденного иммунитета и практически полным отсутствием адаптивных иммунных реакций [3].

Как показали наблюдения, у новорожденных сравнительно небольшая популяция Т-лимфоцитов, причем их активность относительно низка, адаптивные реакции формируются преимущественно участием Т-хелперов 2-го типа, более того, уровень взаимодействия между Т- и В-лимфоцитами недостаточен [4]. Самые низкие значения числа лимфоцитов отмечаются у недоношенных новорожденных. Исходно малый объем материнских IgG-антител и сравнительно невысокая способность собственных В-лимфоцитов синтезировать иммуноглобулины снижают возможности организма к эффективной эрадикации возбудителей постнатальных инфекций. Не исключено, что данная ситуация определяет и характер развития инфекционного процесса, возможность генерализации воспалительной реакции. Поэтому изучение показателей иммунного ответа при инфекционных заболеваниях у новорожденных детей может иметь важное как диагностическое, так и прогностическое значение.

**Цель исследования:** оценка состояния клеточных факторов врожденного и адаптивного иммунитета у детей периода новорожденности с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций.

## Характеристика детей и методы исследования

Изучены клеточные показатели иммунитета у детей с локализованными (10 детей) и генерализованными (15 детей) формами бактериальных инфекций (сепсис). Исследования проводились в остром периоде заболеваний. Оценивалось содержание в крови различных групп лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов) и субпопуляций лимфоцитов: CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (цитотоксические лимфоциты), CD16/56+ (NK-клетки), CD19+ (В-лимфоциты). Иммунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии с использованием соответствующих моноклональных антител (Becton Dickinson).

В группе пациентов с сепсисом доношенными родились 8 (53%<sup>1</sup>) детей, недоношенными — 7 (47%). В группе с локализованными формами инфекций в срок родились 4 (40%), остальные 6 (60%) — в результате преждевременных родов. Всего недоношенных детей было 13 (52%), в том числе 4 ребенка родились на сроке 28–30 нед гестации, 9 детей — на сроке 30–36 нед. Доношенных было 12 (48%) детей.

Диагноз неонатального сепсиса был установлен на основании развития синдрома системного воспалительного ответа с повышением в крови концентрации С-реактивного белка более 1,5 мг/дл, наличия одного или нескольких очагов инфекции, выделения микроорганизма из венозной крови. В 3 (20%) случаях имело место раннее развитие сепсиса, в 12 (80%) — позднее. У 4 (27%) детей зарегистрировано поражение пищеварительного тракта в форме язвенно-некротического энтероколита (у одного ребенка заболевание осложнилось перитонитом), у 7 (46%) — развилась пневмония, у 4 (27%) — гнойный менингит (табл. 1). У 3 (20%) детей имело место одновременное развитие пневмонии и язвенно-некротического энтероколита. В 2 случаях неонатальный сепсис закончился летальным исходом: в одном случае это был ребенок с гнойным менингитом, осложнившимся обширным кровоизлиянием в правую лобную долю головного мозга, в другом — ребенок, родившийся с экстремально низкой массой тела, у которого в последующем развились пневмония и язвенно-некротический энтероколит.

Этиология неонатального сепсиса была установлена только в 3 (20%) случаях: у 2 детей в результате выделения микроорганизма из крови (в одном случае высевалась *Kl.pneumoniae*, во втором — *S.similans*), у одного ребенка (с гнойным менингитом) — на основании обнаружения в ликворе антигена стрептококка группы В (*St.agalactae*). В группе детей с локализованными формами инфекции у девятих была диагностирована

<sup>1</sup> Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей <100.

пневмония, в одном случае имело место развитие пузырчатки новорожденных, обусловленной *S.aureus*.

Контрольную группу составили 13 здоровых детей (8 доношенных, 5 недоношенных) периода новорожденности.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с применением пакета программ Statistica for Windows 6,1 (Statsoft Inc., США) и программного обеспечения MSExcel (Microsoft). Значения исследуемых параметров у недоношенных детей статистически не отличались от показателей доношенных ( $p>0,05$ ), поэтому сравнение значений в группах больных детей проводилось с показателями объединенной группы контроля.

## Результаты

Установлено, что вектор изменений числа лейкоцитов периферической крови в остром периоде как генерализованных, так и локализованных форм инфекций имел разнонаправленную ориентацию. При сепсисе в 47% случаев (7 детей) отмечалось развитие лейкоцитоза, в 20% (3 ребенка) — лейкопении, в 33% (5 детей) количество лейкоцитов оставалось в пределах нормы. При локализованных формах лейкоцитоз определялся у 3 детей, лейкопения — у 1 пациента, нормоцитоз — у 6. Однако медиана количества лейкоцитов как при сепсисе, так и при локализованных формах инфекций достоверно не отличалась от значений контрольной группы (табл. 2). В то же время в обеих группах больных количество нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови достоверно

отличались от контроля. Как при сепсисе, так и при локализованных формах инфекций медиана числа нейтрофилов была достоверно выше, а лимфоцитов, соответственно, ниже контроля. При этом достоверной разницы изучаемых параметров между группами больных выявлено не было. Следует отметить, что у 6 детей при неонатальном сепсисе и у 2 при локализованных инфекциях имело место развитие абсолютной лимфопении.

Значения моноцитов крови при сепсисе были заметно выше, чем при локализованных инфекциях и в контрольной группе. Однако медиана моноцитов в обеих группах больных достоверно не отличалась от контроля. В 20% случаев неонатального сепсиса (у 3 детей) отмечалось развитие абсолютной моноцитопении. Сравнение медианы числа лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов крови с учетом сроков гестации как при локализованных, так и при генерализованных формах заболеваний достоверного различия между доношенными и недоношенными детьми не выявило ( $p>0,05$ ). Однако развитие абсолютной лимфопении у недоношенных детей при неонатальном сепсисе регистрировалось в 2 раза чаще, чем у доношенных (табл. 3).

Острый период неонатального сепсиса протекает на фоне угнетения клеточного иммунитета, что проявлялось существенным снижением числа CD3+, CD4+, CD8+ и CD16/56+ лимфоцитов крови (см. табл. 2). Наиболее выраженные изменения были зарегистрированы в субпопуляциях CD4+ и CD16/56+ клеток: показатели CD4+ лимфоцитов снижались

**Таблица 1. Очаги воспаления у детей с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций, абс. (%)**

| Локализация очага инфекции<br>(клиническая форма) | Локализованные варианты инфекции<br>(n=10) | Сепсис (n=15) |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------|
| Легкие (пневмония)                                | 9 (90)                                     | 7 (46)        |
| Кожные покровы (пузырчатка)                       | 1 (10)                                     | —             |
| Кишечник (энтероколит)                            | —                                          | 4 (27)        |
| Мозговые оболочки (менингит)                      | —                                          | 4 (27)        |

**Таблица 2. Показатели иммунных клеток крови у детей с различными формами бактериальных инфекций, Ме(МКР)**

| Показатель | Контрольная группа<br>(n=13) | Сепсис (n=15)       | Локализованные<br>инфекции (n=10) | $P_{1-2}$ | $P_{1-3}$ | $P_{2-3}$ |
|------------|------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Лейкоциты  | 10000(9500—13 200)           | 13 800(8500—20 400) | 12 800(11 400—16 800)             | 0,12      | 0,13      | 0,7       |
| Нейтрофилы | 2590(2160—3168)              | 8400(3400—14 500)   | 6602(5291—13 608)                 | 0,001     | 0,001     | 1,0       |
| Моноциты   | 1002(873—1183)               | 1400(700—1800)      | 970(858—1729)                     | 0,17      | 0,95      | 0,59      |
| Лимфоциты  | 6100(5510—8064)              | 3200(2000—4500)     | 3701(3198—5117)                   | 0,0003    | 0,013     | 0,26      |
| CD3        | 3908(3809—4937)              | 1098(805—2483)      | 2944(2562—3172)                   | 0,0001    | 1,0       | 0,01      |
| CD4        | 2900(2411—3557)              | 726(572—2026)       | 2278(2007—2478)                   | 0,00009   | 0,04      | 0,01      |
| CD8        | 866(570—1263)                | 316(184—0561)       | 670(474—0839)                     | 0,001     | 1,0       | 0,025     |
| CD16/56    | 842(506—1116)                | 229(34—0481)        | 302(131—0380)                     | 0,0006    | 0,001     | 0,5       |
| CD19       | 439(371—0892)                | 425(160—0568)       | 357(294—0594)                     | 0,17      | 0,08      | 0,88      |

Примечание. Ме — медиана, МКР — межквартильный размах.

в 3,9 раза относительно контроля, а CD16/56+ лимфоцитов — в 3,6 и CD8+ лимфоцитов — в 2,7 раза соответственно. У недоношенных детей снижение уровня CD4+ лимфоцитов ниже минимальных значений отмечалось в 57% случаев, CD8+ лимфоцитов — в 100% случаев, CD16/56+ лимфоцитов — в 85% случаев, у доношенных детей — соответственно в 62, 75 и в 37% случаев (см. табл. 3).

Локализованные формы инфекций протекали на фоне низких числовых показателей субпопуляций CD4+ и CD16/56+. При этом уровень CD4+ лимфоцитов был достоверно ниже в группе детей с сепсисом. Значения CD16/56+, хотя и были самыми низкими при сепсисе, однако разница в сравниваемых группах не была достоверно значимой. Медиана значений цитотоксических CD8+ лимфоцитов при локализованных формах инфекций не отличалась от контроля. У недоношенных детей снижение уровня CD4+ лимфоцитов ниже минимального уровня отмечали в 50% случаев, CD8+ лимфоцитов — в 83%, CD16/56+ лимфоцитов — в 16%. У доношенных детей снижение числа CD8+ лимфоцитов ниже условного контроля имело место в 50% случаев, а CD16/56+ лимфоцитов — в 25% (см. табл. 3). Значения CD4+ лимфоцитов у доношенных детей всегда оставались в пределах нормы.

Изучение показателя В-лимфоцитов (CD19) позволило установить, что как при сепсисе, так и при локализованных формах инфекций значения исследуемого параметра достоверно не отличались от значений контрольной группы. Однако в 83% случаев у недоношенных детей с локализованными инфекциями и у всех детей с неонатальным сепсисом уровень CD19+ лимфоцитов был ниже минимальных значений, тогда как у доношенных детей такого рода изменения регистрировалось в 50 и 62% случаев соответственно.

Сравнение медианы числа всех изучаемых субпопуляций лимфоцитов с учетом сроков гестации не выявило достоверной разницы между доношенными и недоношенными детьми как при локализованных, так и генерализованных формах заболеваний ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

У детей периода новорожденности с учетом незрелости их адаптивной иммунной системы основное значение в обеспечении противoinфекционной защиты принадлежит факторам врожденного иммунитета — нейтрофилам, моноцитам, дендритным клеткам и пр. Как известно, регистрируемые при бактериальных инфекциях изменения в периферической крови в виде лейкоцитоза и нейтрофилии направлены, с одной стороны, на нейтрализацию микроорганизмов, с другой — на локализацию воспалительного процесса. Однако в ряде случаев при бактериальных инфекциях наблюдается не рост, а уменьшение числа лейкоцитов, неизбежно приводящее к снижению санирующей эффективности всего звена врожденного иммунитета и неспособности локализовать инфекцию. В нашем исследовании при сепсисе лейкопения регистрировалась в 2 раза чаще, чем при локализованной форме бактериальной инфекции. Причины формирования лейкопении различны. К числу таковых может быть отнесена и высокая активность процессов апоптоза иммунокомпетентных клеток, что было описано нами ранее [5].

Безусловно, делать какие-либо обобщения и определять закономерности развития реакций на такой небольшой группе больных, как это было в наших исследованиях, невозможно. Мы попытались понять общую направленность изменений. Сравнительные исследования показали, что процесс формирования иммуносупрессии в ответ на инфекционную агрессию как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных в целом сходен. В большей мере изменения касаются клеток адаптивного звена иммунитета. Вполне ожидаем и выявленный нами факт большей частоты развития таких жизненно опасных иммуносупрессивных состояний при сепсисе (в сравнении с локализованными формами). По нашим данным, развитие сепсиса у недоношенных детей ассоциировано с тотальным подавлением эффекторного звена клеточных и гуморальных иммунных реакций (зна-

Таблица 3. Развитие иммуносупрессии в острой фазе генерализованных и локализованных форм инфекций, абс. (%)

| Параметр                                 | Дети с сепсисом (n=15) |                    | Дети с локализованными инфекциями (n=10) |                    |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------|------------------------------------------|--------------------|
|                                          | доношенные (n=8)       | недоношенные (n=7) | доношенные (n=4)                         | недоношенные (n=6) |
| Лейкоциты ( $< 5 \cdot 10^9/\text{л}$ )  | 0                      | 3 (42)             | 0                                        | 0                  |
| Нейтрофилы ( $< 2 \cdot 10^9/\text{л}$ ) | 0                      | 1 (14)             | 0                                        | 0                  |
| Лимфоциты ( $< 3 \cdot 10^9/\text{л}$ )  | 2 (25)                 | 4 (57)             | 1 (25)                                   | 1 (16)             |
| Моноциты ( $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) | 1 (12)                 | 2 (28)             | 0                                        | 0                  |
| CD3 ( $< 1,9 \cdot 10^9/\text{л}$ )      | 5 (62)                 | 4 (57)             | 0                                        | 2 (33)             |
| CD4 ( $< 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ )      | 5 (62)                 | 4 (57)             | 0                                        | 3 (50)             |
| CD8 ( $< 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ )      | 6 (75)                 | 7 (100)            | 2 (50)                                   | 5 (83)             |
| CD16/56 ( $< 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ )  | 3 (37)                 | 6 (85)             | 1 (25)                                   | 1 (16)             |
| CD19 ( $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ )     | 5 (62)                 | 7 (100)            | 2 (50)                                   | 5 (83)             |

чимое снижение уровня Т8-эффекторов и В-лимфоцитов). По-видимому, эта закономерность не является патогномоничной для генерализованного варианта бактериальных инфекций. Достаточно часто иммуносупрессия подобного рода сопровождается локализованные формы инфекционной болезни. У 2 пациентов с локализованными формами инфекции (см. табл. 3) мы регистрировали явления лимфопении. Лейко- и нейтропения — симптомы, развившиеся в нашем случае только у недоношенных детей. Мы отдаем себе отчет в том, что выраженные изменения лейкоформулы (в том числе и описанные выше) в немалой мере определяются типом микроба, вызвавшего заболевание. Тем не менее, учитывая благоприятный исход болезни, мы можем констатировать, что прогностическое значение отрицательного результата теста и в нашем случае велико: отсутствие лейко- и нейтропении ассоциировано с благоприятным исходом (с отсутствием летального исхода) септического процесса.

Следует отметить, что зрелость плода, по-видимому, не главный и не единственный фактор, определяющий формирование иммуносупрессии при сепсисе. Достаточно часто описываемый феномен (дефицит того или иного фактора) мы наблюдаем у доношенных детей. Иммунодепрессивные ситуации имеют место и у пациентов с локализованными формами инфекционных заболеваний.

Даже на первый взгляд показатели иммунитета демонстрируют тот факт, что различия в показателях у доношенных и недоношенных касаются преимущественно клеток, ответственных за реализацию адаптивного иммунитета, и, что не менее удивительно, мы наблюдали их в основном в группах пациентов с локализованными формами инфекций. Развитие генерализованного процесса даже в числовом выражении «уравнивает» детей с разным уровнем зрелости. Более чем в половине случаев регистрируются серьезные изменения в уровне клеточных элементов адаптивного звена. Сходные, но менее выраженные по частоте реакции недоношенного ребенка мы наблюдали и при локализованной инфекции.

Важнейшее место в иммунной системе принадлежит, как известно, CD4<sup>+</sup> лимфоцитам (Т-хелперы), определяющим и направляющим характер иммунного ответа при инфекционной агрессии. С учетом типа продуцируемых ими цитокинов Т-хелперы (Th) классифицируют на Th1, Th2 и Th17 [7]. При этом если Th1 стимулируют иммунитет против вирусов и внутриклеточных бактерий, то Th2 — против внеклеточных бактерий, Th17 — обеспечивают защиту от инфекций, обусловленных преимущественно грибами [8]. При сепсисе может иметь место подавление любого из трех субтипов Т-хелперов, проявляющееся как уменьшением их концентрации в крови, так и снижением синтеза вырабатываемых ими цитокинов. Цитотоксическим CD8<sup>+</sup> лимфоцитам

и NK-клеткам (CD16/56) отводится основная роль в обеспечении противовирусного иммунитета. Снижение в крови числа NK-клеток ассоциируется с развитием или реактивацией латентной вирусной инфекции (к примеру, герпетической) [9]. Хорошо известен факт сочетания тяжелых форм менингококксемии с проявлениями герпетической инфекции.

Таким образом, у новорожденных детей бактериальные инфекции протекают на фоне низкого содержания факторов адаптивного клеточного иммунного ответа, что необходимо учитывать при проведении терапии. Ведущая роль в обеспечении противоинфекционной защиты при бактериальных инфекциях отводится гуморальному иммунитету, в частности, иммуноглобулинам. У детей периода новорожденности (особенно у недоношенных) способность синтезировать IgG-антитела снижена [10]. Активная передача их через материнскую плаценту, как известно, происходит лишь после 32-й недели гестации [11]. Поэтому концентрация материнских IgG в крови недоношенных детей очень низка. В связи с этим обоснованным является введение таким детям внутривенных иммуноглобулинов с заместительной целью. С другой стороны, факт существующей иммуносупрессии клеточного звена адаптивного иммунитета указывает на обоснованность проведения и иммуностимулирующей терапии.

Как уже отмечено, одним из механизмов, приводящих к снижению эффективности иммунного ответа при сепсисе и обуславливающих неблагоприятный исход заболевания, является апоптоз клеток иммунной системы. Примечательно, что в отличие от лимфоцитов, которые подвергаются ускоренному апоптозу, апоптоз нейтрофилов при сепсисе имеет отсроченный характер [12]. Увеличение выброса в кровотоки незрелых форм нейтрофилов в сочетании с задержкой апоптоза циркулирующих зрелых форм сопровождается значительным увеличением в крови больных с сепсисом числа нейтрофилов различной степени зрелости. Ранее нами было установлено, что острый период неонатального сепсиса протекает на фоне активации апоптоза лимфоцитов периферической крови [5]. В результате сепсисиндуцированного апоптоза снижается количество клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета — CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, В-лимфоцитов, дендритных клеток [13–15].

Единственные клетки иммунной системы, демонстрирующие устойчивость к процессам апоптоза, — это Т-регуляторные клетки (Treg), уровень которых относительно других субпопуляций лимфоцитов увеличивается как в крови, так и в тканях [12]. Повышение уровня Treg при сепсисе сопровождается их иммуносупрессивным влиянием как на клетки врожденного иммунитета, проявляющегося снижением функциональной активности нейтрофилов и макрофагов, так и на факторы адаптивного иммунитета. При этом отмечается снижение пролифера-

ции и функциональной активности эффекторных Т-клеток [16, 17]. Результаты морфологических исследований тканей пациентов, умерших от сепсиса, также выявляют наличие выраженного апоптоза иммунных клеток, что наблюдалось у лиц разного возраста: новорожденных, детей старшего возраста и у взрослых [18–20]. Апоптоз клеток иммунной системы регистрируется не только в клетках периферической крови, но и в лимфоидных органах — селезенке, лимфатических узлах, тимусе, а также ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани [21].

В наших исследованиях у 27% детей неонатальный сепсис сопровождался развитием язвенно-некротического энтероколита. Гибель клеток пищеварительного тракта становится причиной нарушения целостности кишечной стенки, повышения ее проницаемости и транслокации грамотрицательных бактерий кишечной микрофлоры в системный кровоток, способствуя развитию такой формы реакции вро-

жденного иммунитета, как системный воспалительный ответ [7]. Результатом сепсисиндуцированного апоптоза является снижение эффективности иммунного ответа и ухудшение клиренса внутренних сред организма [22].

## Заключение

Таким образом, острый период как локализованных, так и генерализованных форм бактериальных инфекций протекает на фоне снижения количественных показателей адаптивного клеточного иммунитета — субпопуляций CD4+ лимфоцитов, NK-клеток и CD8+ лимфоцитов. Наиболее выраженные изменения характерны для неонатального сепсиса. Снижение в крови у детей с неонатальным сепсисом уровня различных субпопуляций Т-лимфоцитов, свидетельствующее о развитии иммуносупрессии, является основанием для проведения иммуностимулирующей терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lawn J.E., Cousens S., Zupan J.T. Lancet Neonatal Survival Steering. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365: 9462: 891–900.
2. Атауллаханов Р.И., Гинцбург А.Л. Иммунитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем. *Педиатрия* 2005; 4: 47–61. (Ataullahanov R.I., Gincburg A.L. Immunity and dynamic confrontation of living systems. *Pediatrics* 2005; 4: 47–61.)
3. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения. *Педиатрия* 2012; 91: 3: 32–37. (Samsygina G.A. About predisposing factors and risk factors for neonatal sepsis and modern approaches its treatment. *Pediatrics* 2012; 91: 3: 32–37.)
4. Melville J.M., Moss T.J.M. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci* 2013; 7: doi: 10.3389/fnins.2013.00079
5. Хаертынов Х.С., Бойчук С.В., Анохин В.А. и др. Показатели активности апоптоза лимфоцитов крови у детей с неонатальным сепсисом. *Гены и клетки* 2014; 9: 3: 267–271. (Khaertynov H.S., Boichuk S.V., Anohin V.A. et al. Activity rates of apoptosis of lymphocytes in children with neonatal sepsis. *Geny i kletki* 2014; 9: 3: 267–271.)
6. Correa-Rocha R., Perez A., Lorente R. et al. Preterm neonates show marked leucopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatr Res* 2012; 71: 5: 590–597.
7. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Immunology* 2013; 13: 862–874.
8. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nature Rev Immunol* 2011; 11: 275–288.
9. Souza-Fonseca-Guimaraes F., Parlato M., Fitting C. et al. NK cell tolerance to TLR agonists mediated by regulatory T cells after polymicrobial sepsis. *J Immunol* 2012; 188: 5850–5858.
10. Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. М: Союз педиатров России 2014; 173. (Samsygina G.A. Neonatal sepsis. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii 2014; 173.)
11. van den Berg J.P., Westerbeek E.A.M., van der Klis F.R.M. et al. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum* 2011; 87: 67–72.
12. Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissieres P. et al. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2013; 41: 820–832.
13. Boomer J.S., To K., Chang K.C. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *JAMA* 2011; 306: 23: 2594–2605.
14. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001; 166: 6952–6963.
15. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol* 2002; 168: 2493–2500.
16. Huang L.F., Yao Y.M., Dong N. et al. Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective, observational study. *Crit Care* 2010; 14: R3.
17. Venet F., Pachot A., Debard A.L. et al. Human CD4+CD25+ regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fas ligand-dependent mechanism. *J Immunol* 2006; 177: 6540–6547.
18. Felmet K.A., Hall M.W., Clark R.S. et al. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immunol* 2005; 174: 3765–3772.
19. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D. et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27: 1230–1251.
20. Toti P., De Felice C., Occhini R. et al. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 765–771.
21. Hotchkiss R.S., Schmieg R.E., Swanson P.E. et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 3207–3217.
22. Kasten K.R., Tschöp J., Adediran S.G. et al. T cells are potent early mediators of the host response to sepsis. *Shock* 2010; 34: 4: 327–336.

Поступила 30.06.15