

Клиническая адаптация и состояние врожденного и гуморального иммунитета у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших орофарингеальное введение молозива

Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, А.А. Маханек, Д.А. Абакарова, П.А. Кадочникова, С.В. Бычкова, А.В. Устюжанин, К.П. Шакирова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Clinical adaptation and the state of innate and humoral immunity of premature infants with extremely low body weight who received oropharyngeal administration of colostrum

G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, A.A. Makhaneck, D.A. Abakarova, P.A. Kadochnikova, S.V. Bychkova, A.V. Ustyuzhanin, K.P. Shakirova

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Грудное молоко — оптимальный продукт питания недоношенных детей. Однако тяжелое состояние недоношенных новорожденных обуславливает необходимость проведения комплекса первичной реанимационной помощи в условиях родильного блока, что делает невозможным осуществление раннего прикладывания к груди и начала грудного вскармливания. В настоящее время неонатальным сообществом активно обсуждается вопрос об иммунных эффектах альтернативного метода орофарингеального введения молозива на адаптацию ребенка в условиях внеутробного существования.

Цель исследования. Оценка клинических исходов, состояния моноцитарного звена иммунитета, продукции sIgA в копрофильтратах у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших молозиво в первые часы жизни.

Материалы и методы. Обследованы 39 недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших орофарингеальное введение молозива. Методом проточной лазерной цитофлуориметрии определяли экспрессию моноцитов CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+HLA-DR, CD14+CD64+, CD14+CD11b+, CD14+CD11c+ и фагоцитарную способность мононуклеаров в сыворотке крови. Концентрацию секреторного IgA оценивали в копрофильтратах.

Результаты. У недоношенных детей, не получавших молозиво орофарингеально, отмечалось повышение лейкоцитарного фагоцитоза, уровня экспрессии моноцитов, что было обусловлено повышенной инфекционной заболеваемостью. Мукозальный иммунитет детей, получавших молозиво, характеризовался повышенной концентрацией секреторного IgA.

Заключение. У детей, получавших орофарингеальное введение молозива, наблюдаются более быстрая коррекция транзиторной гипогликемии после рождения, меньшая продолжительность парентерального питания, большая масса тела к моменту выписки, снижение частоты развития инфекционной патологии.

Ключевые слова: недоношенные дети, орофарингеальное введение молозива, иммунитет.

Для цитирования: Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Маханек А.А., Абакарова Д.А., Кадочникова П.А., Бычкова С.В., Устюжанин А.В., Шакирова К.П. Клиническая адаптация и состояние врожденного и гуморального иммунитета у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших орофарингеальное введение молозива. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(4): 32–XX. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–32–XX

Breast milk is the optimal food for premature infants. However, the serious condition of premature newborns requires a complex of primary resuscitation care in the maternity unit, which makes it impossible to carry out early attachment to the breast and start breastfeeding. Currently, the neonatal community is actively discussing the immune effects of an alternative method of oropharyngeal administration of colostrum on the child's adaptation to extrauterine existence.

Purpose. To assess the clinical outcomes, the state of the monocytic immunity, the production of sIgA in coprofiltrates in premature infants with extremely low body weight who received colostrum in the first hours of life.

Material and methods. 39 premature infants with extremely low body weight who received oropharyngeal administration of colostrum were examined. The expression of CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+HLA-DR, CD14+CD64+, CD14+CD11b+, CD14+CD11c+ monocytes and the phagocytic ability of mononuclear cells in blood serum were determined by laser flow cytometry. The secretory IgA concentration was assessed in coprofiltrates.

Results. In premature infants who did not receive oropharyngeal colostrum, there was an increase in leukocyte phagocytosis, the level of monocyte expression, which was due to an increased infectious morbidity. Mucosal immunity of children who received colostrum was characterized by an increased concentration of secretory IgA.

Conclusion. It was found that children who received oropharyngeal administration of colostrum have a faster correction of transient hypoglycemia after birth, a shorter duration of parenteral nutrition, greater body weight at the time of discharge, and a decrease in the incidence of infectious pathology.

Key words: newborn infants, extremely low birth weight, immunity, oropharyngeal colostrum.

For citation: Chistyakova G.N., Remizova I.I., Makhaneck A.A., Abakarova D.A., Kadochnikova P.A., Bychkova S.V., Ustyuzhanin A.V., Shakirova K.P. Clinical adaptation and the state of innate and humoral immunity of premature babies with extremely low body weight who received oropharyngeal administration of colostrum. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(4): 32–XX (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–32–XX

Важное значение для развития и состояния здоровья новорожденных имеет грудное молоко, которое влияет на всю дальнейшую жизнь ребенка. Отсрочка грудного вскармливания во времени (от 2 до 23 ч) увеличивает риск летального исхода детей в первый месяц жизни в 1,3 раза [1]. Кроме питательных веществ, грудное молоко содержит большое количество иммунных составляющих (секреторный IgA, лактоферрин, факторы роста, лизоцим, цитокины — интерферон- α , интерферон- γ , интерлейкины IL-2, IL-6, IL-1b, лизоцим, муцин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), которые участвуют в запуске реакций врожденного иммунитета [2–4].

Молозиво — первый секрет, который синтезируется молочными железами женщины в первые дни после родов. Содержание иммунологических компонентов в молозиве женщин, родивших раньше срока, выше, что обуславливается более поздним закрытием эпителиальных соединений желез и представляет собой своеобразный защитно-компенсаторный механизм для недоношенных детей [5–8]. Иммунные факторы молозива поглощаются слизистой оболочкой ротовой полости, активируют иммунную систему кишечника посредством мукозассоциированной лимфоидной ткани. Здесь одним из ключевых защитных факторов от инвазии микроорганизмов служит

секреторный иммуноглобулин A (sIgA), который контактирует с мукозассоциированной лимфоидной тканью и индуцирует гуморальные адаптивные иммунные ответы [9].

В связи с этим грудное молоко признано оптимальным продуктом питания недоношенных и больных детей, находящихся в неонатальных подразделениях. Однако тяжелое состояние недоношенных детей при рождении обуславливает необходимость проведения комплекса первичной реанимационной помощи в условиях родильного блока, что делает невозможным осуществление раннего прикладывания к груди и начала грудного вскармливания. На протяжении последнего десятилетия зарубежными исследователями обсуждается вопрос об иммунных эффектах альтернативного метода орофарингеального введения молозива на адаптацию ребенка в условиях внеутробного существования.

В пилотном исследовании N.A. Rodriguez и соавт. (2010) [10] продемонстрировано изменение концентраций sIgA и лактоферрина в моче и трахеобронхиальном аспирате у новорожденных, получавших молозиво начиная с 48 ч жизни в начале исследования и спустя 2 нед, однако значительное варьирование показателей и малая выборка не позволили авторам выявить статистически значимых различий [10]. Спустя несколько лет при проведении аналогичного исследования другими учеными продемонстрированы сниженное содержание провоспалительного цитокина IL-1 β и увеличение продукции секреторного IgA в слюне и моче, а также повышение концентрации лактоферрина в моче у новорожденных, получавших орофарингеальное введение молозива [11, 12]. Ожидалось, что использование этого метода окажет положительное влияние на клинические постнатальные исходы у недоношенных новорожденных, однако имеющиеся в литературе данные, касающиеся снижения частоты развития инфекционно-воспалительных заболеваний (сепсис, пневмония, неспецифический энтероколит), весьма противоречивы, что и определило цель настоящей работы.

Цель исследования: оценка клинических исходов, состояния моноцитарного звена иммунитета, продукции sIgA в копрофильтратах у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших молозиво в первые часы жизни.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено обследование 39 недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела, которые были разделены на 2 группы: 1-ю группу (основную) составили 19 детей, получавшие при рождении молозиво методом орофарингеального введения; 2-ю группу (группу сравнения) — 20 новорожденных, не получавших молозиво. Критерии включения: недоношенные новорожденные со сроком гестации 24–27 нед 6 дней включительно.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Чистякова Гузель Нуховна — д.м.н., проф., рук. отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–0852–6766 e-mail: chistyakovagn@niiomm.ru

Ремизова Ирина Ивановна — к.б.н., ст. науч. сотр. отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–4238–4642

Маханек Анна Алексеевна — мл. науч. сотр. отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–2834–6754

Абакарова Диана Арсеновна — мл. науч. сотр. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста, врач-неонатолог Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–2900–4422

Кадочникова Полина Андреевна — очный асп., врач-неонатолог Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–1116–3214

Бычкова Светлана Владимировна — к.м.н., вед. науч. сотр. организационно-методического отдела Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–8892–7585

Устюжанин Александр Владимирович — к.м.н., вед. науч. сотр. отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0001–8521–7652

Шакирова Ксения Павловна — к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, аспирант Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0001–8183–0089

620028 Екатеринбург, ул. Репина д. 1

Критерии исключения: новорожденные с различными генетическими аномалиями, врожденными пороками развития, от матерей с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, с гемолитической болезнью новорожденного. Роды проходили на базе ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института. От всех женщин получено информированное согласие на использование биологического материала их детей в научных целях.

Оценку уровня глюкозы в сыворотке крови осуществляли глюкозооксидазным методом (в пуповинной крови, через 4 и 6 ч после рождения), С-реактивного белка — методом иммунотурбидиметрии (через 12 ч после рождения), общего белка — биуретовым методом на 1-е сутки жизни. Концентрацию секреторного IgA (sIgA) оценивали в копрофильтратах — на 7–10-е сутки жизни и в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 37–40 нед, в молозиве и грудном молоке — на 1-е и 7–10-е сутки жизни с использованием тест-систем Immundiagnostik (Германия).

Уровень экспрессии моноцитов (CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+HLA-DR, CD14+CD64+, CD14+CD11b+, CD14+CD11c+) и фагоцитарную способность мононуклеаров в пуповинной крови и ПКВ 37–40 нед определяли с помощью проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе FACS Calibur (Becton Dickinson, США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя и реагентов Phagotest (Glycotop, Германия).

Бактериологическое исследование кала осуществляли культуральным методом на 1–3, 5–7, 30-е сутки жизни и в ПКВ 37–40 нед в соответствии с приказом Министерства здравоохранения СССР №535 от 22 апреля 1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Дисбактериоз и микробиологические нарушения кишечника устанавливали на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации №231 от 09.06.2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Орофарингеальное введение молозива проводили запатентованным нами способом (патент на изобретение RU 2709258 C1, 17.12.2019). Непосредственное сцеживание молозива из молочных желез осуществляли в операционно-родовом блоке после рождения ребенка. Перед манипуляцией обработку рук выполняли с правилами асептики и антисептики. Манипуляцию проводил неонатолог. Молозиво вводили через 30–40 мин после рождения ребенка и проведения необходимого комплекса первичной реанимационной помощи. Сцеженное молозиво вводили в ротовую полость ребенка вдоль слизистой оболочки правой и левой щеки по направлению к ротоглотке с помощью одноразовой стерильной пипетки в объеме по 0,35 мл (7 капель) с каждой стороны в течение 2 мин. Повторное сцеживание молозива проводили по месту нахождения женщины в той же последовательности, и вводили ребенку молозиво в течение первых 6 ч жизни в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016, IBM SPSS Statistics 23.0. Для качественных признаков указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, для проверки статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот использовали критерии χ^2 -квадрат и Фишера. Количественные показатели представляли в виде медианы (*Me*), нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го перцентилей, P25 и P75). При сравнении групп использовали непараметрический критерий *U* Манна–Уитни. Уровень значимости (*p*) принимали равным или менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Все новорожденные, включенные в исследование, были сопоставимы по способу родоразрешения (более 90% детей обеих групп были рождены путем кесарева сечения), гестационному возрасту ($27 \pm 0,94$ и $26,5 \pm 1,08$ нед; $p > 0,05$), антропометрическим показателям (табл. 1).

После рождения дети из оперативно-родового блока поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Тяжелое состояние при рождении было обусловлено наличием респираторного дистресс-синдрома, который реги-

Таблица 1. Антропометрические показатели обследованных детей ($M \pm SD$)

Table 1. Anthropometric indicators of children ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа ($n=19$), получали молозиво	2-я группа ($n=20$), не получали молозиво
Масса, г	$816 \pm 178,64$	$896,5 \pm 79,58$
Длина, см	$33,8 \pm 2,74$	$34,9 \pm 1,85$
Окружность головы, см	$24,6 \pm 1,95$	$25,6 \pm 1,50$
Окружность груди, см	$22,2 \pm 2,52$	$23,0 \pm 2,4$

Примечание. $p > 0,05$ для всех сравнений.

стрировался у всех детей. В 68,4 и 60% случаев новорожденные соответственно 1-й и 2-й групп нуждались в искусственной вентиляции — ИВЛ ($p>0,05$). Респираторная поддержка СРАР (Continuous Positive Airway Pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях) проводилась 42,1 и 40% ($p>0,05$) соответственно в основной группе и группе сравнения. Препараты сурфактанта вводили всем новорожденным на этапе операционно-родового блока.

При исследовании уровня общего белка при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных до начала проведения парентерального питания статистически значимых различий между исследуемыми группами детей не выявлено ($42,08\pm9,12$ и $41,30\pm5,44$ г/л; $p>0,05$). Согласно данным литературы у недоношенных детей, особенно с экстремально низкой массой тела, регистрируется дефицит запасов гликогена при рождении, который расходуется за счет анаэробного гликолиза; следовательно, для предотвращения гипогликемии необходимо устойчивое потребление экзогенной глюкозы [13, 14]. После двукратного введения молозива у недоношенных детей наблюдалось увеличение концентрации глюкозы, уровень которой статистически значимо превышал показатели группы сравнения (табл. 2).

Необходимо отметить, что содержание глюкозы у новорожденных, получавших молозиво, восстанавливалось значительно быстрее — через 4 и 6 ч концентрация статистически значимо повышалась (см. табл. 2). У детей 2-й группы увеличение концентрации глюкозы регистрировалось только через 6 ч ($p<0,001$). Уровень С-реактивного белка, свидетельствующий о наличии воспалительного процесса, через 12 ч после рождения у детей основной группы был в 1,5 раза ниже, чем у детей группы сравнения: $6,5$ [4,4; 22,9] против $9,82$ [3,8; 38,8] г/л ($p=0,04$).

Достоверных различий между группами по частоте неврологических нарушений, риска реализации бронхолегочной дисплазии и ретинопатии новорожденных с экстремально низкой массой тела также не установлено. В динамике периода наблюдения и к моменту выписки из стационара (ПКВ 37–40 нед) у недоношенных детей сформировалось гипоксическое поражение центральной нервной

системы (ЦНС) различной степени тяжести, обусловленное морфофункциональной незрелостью сосудистой сети. Тяжелая церебральная ишемия наблюдалась у 86% детей основной группы и 70% детей группы сравнения ($p>0,05$), перивентрикулярные кровоизлияния различной степени тяжести — у 68 и 50% у детей соответственно ($p>0,05$). Частота бронхолегочной дисплазии, которая составила 62% в основной группе и 57% в группе сравнения, была сопоставима ($p>0,05$), ретинопатия диагностировалась у всех детей. Продолжительность респираторной поддержки в группах не различалась и составляла в 1-й и 2-й группах соответственно $12,3\pm10,6$ и $11,4\pm10,78$ сут на ИВЛ, $7,4\pm8,92$ и $4,5\pm2,08$ сут на СРАР-терапии. Длительность пребывания детей обеих групп в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ($23,8\pm13,07$ и $21\pm11,12$ сут) и суммарная продолжительность пребывания в стационаре ($67,5\pm34,19$ и $66,9\pm16$ сут) статистически значимо не различались.

Тем не менее инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная (P39.9.) пневмония и дисбиоз толстой кишки в раннем периоде адаптации диагностировались у новорожденных, получавших молозиво, достоверно реже. При анализе инфекционной патологии на 7–10-е сутки жизни установлено, что в группе детей, получавших молозиво орофарингеально, выявлено меньшее число случаев инфекции, специфичной для перинатального периода (47,4% против 85% в группе сравнения; $p=0,019$), неонатальной пневмонии (26,3% против 50%; $p=0,025$), сепсиса (0 против 20%; $p=0,04$). При бактериологическом исследовании на 7-е сутки жизни дисбиотические нарушения кишечника III степени у новорожденных 2-й группы наблюдались в 2 раза чаще (21% против 50% во 2-й группе; $p=0,048$), к ПКВ 38–40 нед частота выявления дисбиоза в группах не различалась (74% в 1-й группе и 80% во 2-й).

Полученные нами данные по частоте развития инфекционных заболеваний согласуются с результатами J. Lee и соавт. (2015) [9], которые продемонстрировали, что орофарингеальное введение молозива начиная с 48 ч жизни ребенка и по достижении возраста 96 ч в 2 раза снижает частоту развития клинического сепсиса

Таблица 2. Уровень глюкозы в крови у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при применении метода орофарингеального введения молозива

Table 2. Blood glucose level in premature infants with extremely low body weight when using the method of oropharyngeal administration of colostrum

Уровень глюкозы, ммоль/л	Группа		<i>p</i>
	1-я (<i>n</i> =19), получали молозиво	2-я (<i>n</i> =20), не получали молозиво	
В пуповинной крови	$2,78\pm0,33$	$2,53\pm0,13$	—
Через 4 ч после рождения	$3,48\pm0,26$	$2,59\pm0,09$	$p_{1-2}<0,001$
Через 6 ч после рождения	$3,73\pm0,34$	$2,72\pm0,08$	$p_{1-2}<0,0015$

Примечание. Данные представлены в виде $M\pm SD$.

(50% против 92%; $p=0,003$). На тенденцию к снижению частоты развития подтвержденного сепсиса указывают также данные метаанализа А. Ма и соавт. [12]. Те же авторы отмечают значительное уменьшение числа случаев пневмонии, ассоциированной с ИВЛ.

В противоположность этому результаты других исследований свидетельствуют об отсутствии существенных различий по частоте возникновения клинического и подтвержденного сепсиса, пневмонии [13–15]. Противоречивость результатов исследования, возможно, обусловлена временным промежутком использования данного метода, кратностью введения молозива, различным гестационным возрастом недоношенных детей.

К концу раннего неонатального периода большинство недоношенных детей находились на грудном вскармливании, несколько чаще материнское молоко получали дети 1-й группы (74% против 60%; $p>0,05$), в ПКВ 37–40 нед только 30% женщин 1-й группы продолжали естественное вскармливание, тогда как все дети 2-й группы находились на искусственном либо смешанном вскармливании (32% против 100%; $p=0,006$). В основной группе детей длительность парентерального питания была короче, чем у детей группы сравнения, что свидетельствует о более быстром достижении полного объема энтерального вскармливания ($41\pm12,48$ сут против $52\pm14,79$ сут; $p=0,03$), о чем также свидетельствуют результаты других зарубежных авторов [15, 16]. Необходимо отметить, что у детей основной группы определялась большая масса тела при выписке: $2563,2\pm415,57$ г против $2243,77\pm246,54$ г ($p=0,035$).

Значительную роль в защите новорожденного от инфекции играет пассивный гуморальный иммунитет. У недоношенных детей протективный иммунитет обеспечивает секреторный IgA (sIgA), который ребенок начинает получать постнатально только с молозивом и грудным молоком. В настоящем исследовании продемонстрировано, что при одинаковом содержании sIgA в грудном молоке матерей обеих групп (40,93 (3,75–168,89) и 40,02 (2,96–183,58) г/л на 1-е сутки, 2,1 (1,48–4,9) и 1,72 (1,4–2,24) г/л на 7–10-е сутки жизни), концентрация его в копрофильтратах у детей, получавших молозиво, превышала показатели детей 2-й группы на 7–10-е сутки: 2,24 [0,88; 5,4] и 0,78 [0,25; 1,1] г/л соответственно ($p=0,008$) и на 30-е сутки жизни: 11,31 [7,29; 18,37] и 5,18 [0,81; 14,64] г/л соответственно ($p=0,032$).

При корреляционном анализе в группе детей, не получавших молозиво, отмечались отрицательная корреляция между содержанием sIgA в копрофильтратах в раннем неонатальном периоде и частотой развития пневмонии ($r=-0,30$; $p=0,02$) и положительная взаимосвязь между содержанием sIgA на 7–10-е сутки жизни и кокковой микрофлорой ($r=0,28$; $p=0,03$), которая выделялась в этот же период. Кроме того, выявлены отрицательная корреляция между

концентрацией sIgA в ПКВ 37–40 нед и содержанием *Escherichia coli* ($r=-0,42$; $p=0,038$) и положительная — с *Klebsiella oxytoca* в копрофильтратах к ПКВ 37–40-й неделе ($r=0,38$; $p=0,009$). В группе детей, получавших молозиво, обнаружены положительные корреляции между содержанием sIgA в грудном молоке и колонизацией кишечника условно-патогенными микроорганизмами по данным анализа копрофильтратов на 7-е сутки жизни ($r=0,32$; $p=0,033$), а также условно-патогенными микроорганизмами на 7-е сутки жизни и содержанием sIgA в копрофильтратах в возрасте 37–40 нед ($r=0,37$; $p=0,038$).

Вирусные и бактериальные патогены — одни из основных факторов, влияющих на изменение показателей врожденного иммунитета, в частности на уровень экспрессии Toll-рецепторов во внутриутробном и постнатальном периодах развития. В ряде случаев это позволяет рассматривать указанные рецепторы как ранние маркеры инфекции [17, 18]. По результатам исследования пуповинной крови нами не установлено статистически значимых различий по относительному количеству активированных моноцитов (табл. 3). Тем не менее к ПКВ 38–40 нед у детей основной группы наблюдалось повышенное содержание моноцитов CD14+CD282+, молекул адгезии (CD14+CD11c+) и популяции клеток CD14+HLA-DR+. Это указывает на существующую или перенесенную инфекцию и подтверждается повышенной частотой развития инфекционно-воспалительных заболеваний, регистрируемой у этих детей [19, 20].

Аналогичная картина наблюдалась и при оценке лейкоцитарного фагоцитоза: количество фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов при рождении у детей с экстремально низкой массой тела не различалось, а к ПКВ 37–40 нед у новорожденных, не получавших молозиво, достоверно увеличивалось, превышая показатели детей 1-й группы (табл. 4). Установлены отрицательные взаимосвязи между пневмонией и экспрессией маркеров активации моноцитов CD14+CD64+ ($r=-0,39$; $p=0,005$) и CD14+HLA-DR+ ($r=-0,29$; $p=0,030$) периферической крови в ПКВ 37–40 нед, инфекцией, специфичной для перинатального периода, и HLA-DR ($r=-0,45$; $p=0,001$), а также отрицательные корреляции относительного числа фагоцитирующих моноцитов с неонатальной пневмонией ($r=-0,32$; $p=0,010$) и перинатальной инфекцией ($r=-0,35$; $p=0,008$).

Отсутствие достоверных различий в показателях врожденного иммунитета у детей, получавших молозиво с рождения, возможно, обусловлено протективными свойствами грудного молока, связанного с большим количеством растворимых Toll-подобных рецепторов (sTLR), растворимого sCD14, гликопротеинов, мелких пептидов и олигосахаридов, способных ингибировать пути передачи сигналов TLR и иммунную активацию [20]. Результаты исследования Е. Martín-Álvarez и соавт. (2020) [15]

Таблица 3. Уровень экспрессии маркеров активации моноцитов в пуповинной и периферической крови у детей с экстремально низкой массой тела при применении метода орофарингеального введения молозива

Table 3. Expression level of monocyte activation markers in umbilical cord and peripheral blood in children with extreme low body weight when using the method of oropharyngeal colostrum administration

Показатель, %	1-е сутки жизни (пуповинная кровь)		ПКВ 37–40 нед (периферическая кровь)	
	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=20)	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=20)
Моноциты	12,5 [9,25; 17,0]	11,0 [8,0; 15,0]	9,0 [7,0; 11,5]*	12 [9,0; 14,5]
CD14+CD282+	48,0 [30,5; 69,0]	38,0 [25,0; 51,0]	68,5 [62,8; 77,8] $p_{1-2}=0,035$	79,0 [68,5; 85,5]**
CD14+CD284+	31,0 [23,25; 39,0]	35,0 [25,0; 55,0]	33,0 [22,5; 44]	29,1 [18,5; 60]
CD14+CD64+	51,0 [40,0; 68,5]	48,5 [27,5; 66,5]	65,0 [45,5; 76,5]* $p_{1-2}=0,04$	71,5 [59,5; 81]**
CD14+CD11b+	50,0 [38,5; 65,5]	48,0 [34,0; 63,0]	74,5 [66,0; 83,0]*	76 [66,25; 84]**
CD14+CD11c+	52,0 [35,5; 73,0]	68,0 [44,0; 71,5]	72 [65; 82,5]* $p_{1-2}=0,017$	84,5 [77,5; 88,0]**
CD14+HLA-DR+	58,0 [32,5; 68,0]	46,0 [32,0; 51,0]	73,5 [64,5; 80,3]* $p_{1-2}=0,018$	83,0 [74,0; 87,5]**

Примечание. Данные представлены в виде МЕ [P25; P75]. * — $p < 0,05$ — для различий в пуповинной и периферической крови у новорожденных 1-й группы; ** — $p < 0,05$ — для различий в пуповинной и периферической крови у новорожденных 2-й группы.

Таблица 4. Фагоцитарная активность моноцитов и гранулоцитов у детей с экстремально низкой массой тела при применении метода орофарингеального введения молозива

Table 4. Phagocytic activity of monocytes and granulocytes in children with extreme low body weight when using the method of oropharyngeal administration of colostrum

Фаготест, %	1-е сутки жизни (пуповинная кровь)		ПКВ 37–40 нед (периферическая кровь)		
	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=20)	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=20)	p_{1-2}
Гранулоциты	47,5 [35,0; 55,0]	46,0 [39,0; 63,0]	50 [37,28; 59,94]	63,65 [56,2; 70,8]*	0,010
Моноциты	50,0 [37,5; 67,0]	55,23 [41,0; 70,0]	61,8 [45,59; 70,71]	72,2 [62,3; 81,8]*	0,003

Примечание. Данные представлены в виде МЕ [P25; P75]. * — $p < 0,05$ — для различий в пуповинной и периферической крови у новорожденных 2-й группы.

подтверждают, что раннее введение молозива орофарингеальным методом уменьшает провоспалительное состояние новорожденных, в частности снижает продукцию IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ [15].

Выводы

1. У недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших орофарингеальное введение молозива, наблюдаются более быстрая коррекция транзиторной гипогликемии после рождения, меньшая продолжительность парентерального питания, большая масса тела к моменту выписки. В раннем периоде адаптации отмечается снижение частоты

развития инфекций, специфичных для перинатального периода, сепсиса, пневмонии.

2. Мукозальный иммунитет у детей, получавших молозиво, характеризуется повышенной концентрацией секреторного IgA на всем протяжении периода наблюдения.

3. Повышение лейкоцитарного фагоцитоза (гранулоцитов и моноцитов), уровня экспрессии клеток CD14+CD64+, CD14+CD11b+, CD14+CD11c+ и CD14+HLA-DR+ в ПКВ 37–40 нед у недоношенных детей, не получавших молозиво орофарингеально, обусловлено повышенной частотой развития инфекционно-воспалительных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Unicef. Capture the Moment — Early initiation of breastfeeding: The best start for every newborn. New York, 2018; 8–9. <https://www.unicef.org/eca/media/4256/file/Capture-the-moment-EIBF-report.pdf> / Ссылка активна на 27.06.2023.
2. Байбарина Е.Н., Дегтярева Д.Н., Широкова В.И. Методическое письмо. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Москва; Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2011; 7 [Baybarina E.N., Degtyareva D.N., Shirokova V.I. Methodical letter. Intensive care and nursing principles for children with extremely low and very low birth weight. Moscow; Ministry of Health of the Russian Federation, 2011; 7. (in Russ.)]
3. Rodriguez N.A., Maximo V., Erika C. C., Chihsung E., Caplan M. S., Caplan W.S. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2015; 16(453): 2–14. DOI: 10.1186/s13063–015–0969–6

4. *Brandtzaeg P.* The secretory immunoglobulin system: Regulation and biological significance. Focusing on human mammary glands. *Adv Exp Med Biol* 2002; 503: 1–16. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.014
5. *Gephart S.M., Michelle W.* Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Adv Neonatal Care* 2014; 14(1): 44–51. DOI: 10.1186/s13063-015-0969-6
6. *Montagne P., Cuillière M., Cuillière L., Molé C., Béné M., Faure G. et al.* Faure Immunological and nutritional composition of human milk in relation to prematurity and mother's parity during the first 2 weeks of lactation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(1): 75–80. DOI: 10.1097/00005176-199907000-00018.
7. *Байракова А.Л., Воропаева Е.А., Афанасьева С.С.* Роль и биологическое значение толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма. *Вестник Росс. Акад. мед. наук* 2008; 1: 45–55. [Bayrakova A.L., Voropaeva E.A., Afanas'eva S.S. The role and biological significance of toll-like receptors in the anti-infective resistance of the body. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2008; 1: 45–55. (in Russ.)]
8. *Rodriguez N.A. Meier P.P., Maureen W.G., Janice M. Z., Janet L., Fogget L.* A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants. *Adv Neonatal Care* 2010; 10(4): 206–212. DOI: 10.1097/ANC.0b013e3181e94133
9. *Lee J., Kim H.S., Jung Y.H., Choi K.Y., Seung H. S., Ee-Kyung K. et al.* Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics* 2015; 135(2): 357–366. DOI: 10.1542/peds.2014–2004. PubMed PMID: 25624376
10. *Glass K.M., Greecher C.P., Doheny K.K.* Oropharyngeal Administration of Colostrum Increases Salivary Secretory IgA Levels in Very Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol* 2017; 34(14): 1389–1395. DOI: 10.1055/s-0037-1603655
11. *Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В.* Диагностика гликогликемии у новорожденных (клинические рекомендации). Москва; Министерство здравоохранения российской федерации, 2015; 58. [Ivanov D.O., Shabalov N.P., Petrenko Yu.V. Diagnosis of glycoglycemia in newborns (clinical guidelines). Moscow; Ministry of Health of the Russian Federation 2015; 58. (in Russ.)].
12. *Ma A., Yang J., Li Y., Zhang X., Kang Y.* Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res* 2021; 89(1): 54–62. DOI: 10.1038/s41390-020-0854-1
13. *Zhang Y., Ji F., Hu X., Cao Y., Latour J.M.* Oropharyngeal Colostrum Administration in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18(9): 869–875. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001221
14. *Abd-Elgawad M., Eldegle H., Khashaba M., Nasef N.* Oropharyngeal Administration of Mother's Milk Prior to Gavage Feeding in Preterm Infants: A Pilot Randomized Control Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44(1): 92–104. DOI:10.1002/jpen.1601
15. *Martín-Álvarez E., Díaz-Castro J., Peña-Caballero M., Ser-rano-López L., Moreno-Fernández J., Sánchez-Martínez B. et al.* Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates. *Nutrients* 2020; 12(2): 413. DOI: 10.3390/nu12020413
16. *Tao J., Mao J., Yang J., Su Y.* Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74: 1122–1131. DOI: 10.1038/s41430-019-0552-4
17. *Толстомятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г.* Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционных заболеваний у новорожденных. *Педиатрия* 2009; 1(87): 115–120. [Tolstopyatova M.A., Buslaeva G.A., Kozlov I.G. The role of innate immunity receptors in the development of infectious diseases in newborns. *Pediatrics* 2009; 1(87): 115–120. (in Russ.)]
18. *Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В., Мирониченкова А.М., Ганковский В.А.* Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2012; 2: 147–153. [Kovalchuk L.V., Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Mironichenkova A.M., Gankovsky V.A. The role of Toll-like receptors in the pathogenesis of human infectious diseases. *Kursk scientific and practical bulletin «Chelovek i ego zdorov'ye»* 2012; 2: 147–153. (in Russ.)]
19. *Lu P., Sodhi C.P., Hackam D.J.* Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology* 2014; 21: 81–93. DOI: 10.1016/j.pathophys.2013.11.007.
20. *Ying Y. H., Lawlor N.T., Newburg S.D.* The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose modulates CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Newburg Adv Nutr* 2016; 7(1): 102–111. DOI: 10.3945/an.115.010090

Поступила: 09.06.23

Received on: 2023.06.23

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.