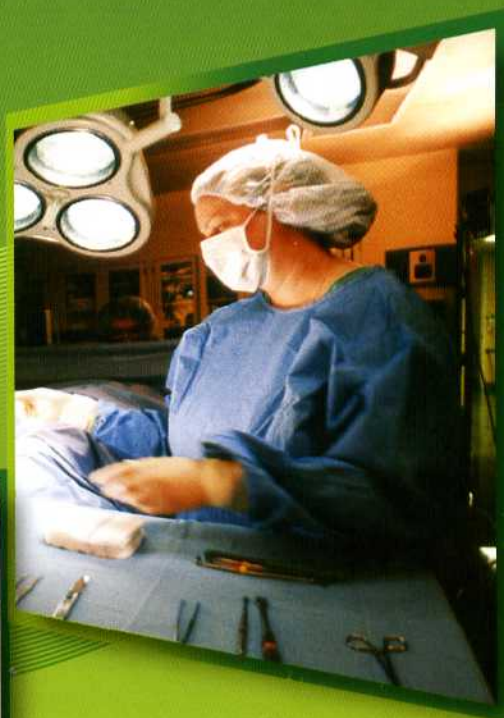


неонатальная хирургия

Под редакцией Ю.Ф.Исакова,
Н.Н.Володина, А.В.Гераськина



Москва
2011

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ИММУНОКОРРЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ХИРУРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Клетки иммунной системы плода и новорожденного ребенка, несмотря на онтогенетическую незрелость, обладают значительной способностью реагировать на изменения окружающей среды. Установлено, что мощное воздействие на иммунную систему оказывают не только бактериальные, грибковые и вирусные антигены, но и перинатальная гипоксия, болевой и операционный стресс, воздействие медикаментов.

Операционный и анестезиологический стресс оказывают влияние на гемодинамику, дыхание, систему гемостаза, эндокринные и иммунные функции. Степень выраженности этих изменений определяет характер заболевания, объем предоперационной подготовки, вид оперативного вмешательства и адекватность анестезиологического пособия.

В настоящее время доказано, что иммунная система наряду с центральной нервной и эндокринной системами выполняет важнейшие регуляторные функции, обеспечивающие поддержание постоянства внутренней среды организма (гомеостаз), а также образование тканей и органов в раннем онтогенезе.

Лучше всего изучены такие функции иммунной системы, как защита (предотвращение развития инфекционных заболеваний, вызываемых различными микроорганизмами), удаление умирающих клеток организма хозяина и иммунный контроль (распознавание и уничтожение мутировавших клеток). Полноценное функционирование иммунной системы обеспечивают механизмы врожденного иммунитета и развитие адаптивного иммунного ответа.

К механизмам врожденного иммунитета, формирующимся независимо от индивидуальных взаимодействий организма с определенными видами возбудителей и действующим, как правило, на фоне воспалительного ответа, относят: фагоцитоз, осуществляемый системой полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеарных фагоцитов (моноциты и макрофаги) и несколько амплификационных систем (система комплемента, фибронектин, молекулы адгезии, система цитокинов). В каскаде реакций, возникающих в ходе воспалительного ответа, участвуют также система свертывания крови и кинин-калликреиновая система.

Система адаптивного иммунитета представлена клеточно-опосредованными реакциями (Т-лимфоциты) и гуморальными механизмами – выработка В-лимфоцитами специфических антител к определенным антигенам. Системы врожденного и адаптивного иммунитета тесно связаны и взаимозависимы.

Таблица 9.1. Особенности врожденного иммунитета, предрасполагающие новорожденного ребенка к развитию инфекций

Механизм	Особенности новорожденных детей
Анатомические барьеры	Высокая вероятность травматизации кожи и слизистых оболочек во время родов; нарушение естественных барьеров при инвазивных манипуляциях во время реанимационных мероприятий (катетеризация вен, интубация трахеи).
Фагоцитоз	Ограниченный объем резервного пула полиморфноядерных лейкоцитов; сниженная способность к адгезии и хемотаксису нейтрофилов и моноцитов; сниженные показатели микробицидности и внутриклеточного киллинга бактерий гранулоцитами новорожденных и недоношенных детей, особенно при осложненном течении неонатального периода; дальнейшее подавление фагоцитоза вследствие тяжелой перинатальной гипоксии и стресса.
Система комплемента	Сниженные уровни различных компонентов комплемента; сниженная экспрессия рецепторов к компонентам комплемента.
Цитокины	Низкий уровень продукции факторов некроза опухоли альфа и бета, интерлейкина-12, интерферонов альфа и гамма; низкий уровень экспрессии ряда рецепторов к цитокинам на поверхности Т- и В-лимфоцитов периферической крови новорожденных детей (рецепторы к интерлейкинам 2, 4, 6, 7 и интерферону-гамма).
Естественные киллерные клетки	Большие количества естественных киллерных клеток по сравнению с таковыми у взрослых; сниженная цитотоксическая активность естественных киллерных клеток в периоде новорожденности.

Эффективное взаимодействие всех звеньев иммунной системы обеспечивает поддержание гомеостаза и выживание пациента даже в случаях тяжелых перинатальных патологических состояний и заболеваний.

Нарушения функций иммунной системы ведут к увеличению смертности, особенно у новорожденных детей, имеющих показания к оперативному лечению и тех, у которых развились гнойно-септические осложнения в послеоперационном периоде.

Для системы врожденного иммунитета новорожденного ребенка характерны некоторые количественные и качественные особенности, увеличивающие подверженность новорожденных детей развитию инфекционных заболеваний (табл. 9.1).

Система адаптивного иммунитета у новорожденных детей также имеет определенные особенности.

К основным онтогенетическим особенностям клеточного звена иммунной системы новорожденных детей относят:

- высокие уровни спонтанной экспрессии маркеров активации на лимфоцитах пуповинной крови (CD25; CD71; DR);
- высокий уровень спонтанной пролиферации лимфоцитов в реакции бласттрансформации;
- затруднение кооперации Т- и В-лимфоцитов в ходе адаптивного иммунного ответа вследствие низкого уровня экспрессии CD40-лиганда на поверхности В-лимфоцитов;
- большая доля «наивных» лимфоцитов с маркером CD45RA в периферической крови;
- значительное усиление цитотоксичности Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток в ответ на добавление экзогенного интерлейкина-2 (ИЛ-2) или интерферона-альфа *in vitro*;
- высокая функциональная активность лимфокин-активированных киллеров;
- малое количество клеток иммунной памяти;

- способность к синтезу IgM В-лимфоцитами плода и недоношенного ребенка при антигенной стимуляции, сочетающаяся с затруднением переключения синтеза иммуноглобулинов с класса М на класс G.

Развитию бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний, а также гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде у новорожденных и, особенно, недоношенных детей способствуют следующие онтогенетические особенности гуморального звена их иммунной системы:

- малая трансплацентарная передача материнских IgG до 35–36 нед гестации;
- трансплацентарная передача иммуноглобулинов только субклассов G1 и G3;
- неспособность В-лимфоцитов плода и новорожденного к реаранжировке генов и изотипическому переключению синтеза иммуноглобулинов с класса М на класс G;
- повышенное потребление иммуноглобулинов в раннем периоде адаптации при колонизации кожи и слизистых оболочек микрофлорой окружающей среды;
- апоптоз неонатальных В-лимфоцитов при массивной микробной инвазии.

При нормальном развитии и адекватном функционировании иммунной системы новорожденный ребенок здоров, у него отсутствуют патологические изменения общего состояния, лабораторных и/или инструментальных данных.

Несостоятельность иммунной системы в периоде новорожденности, как правило, проявляется в виде тяжелых инфекционных заболеваний и может быть обусловлена как генетически детерминированными дефектами иммунной системы (первичные иммунодефициты), так и подавлением функций нормально сформированной иммунной системы (вторичные иммунодефицитные состояния). Последние могут быть следствием тяжелых патологических состояний и заболеваний перинатального периода (перинатальная гипоксия, интоксикация, инфекционные заболевания, стрессовые воздействия, боль, токсическое действие ряда лекарственных средств).

Диагностика и лечение вторичной иммунной недостаточности у новорожденных детей различного гестационного возраста в отделениях хирургического профиля принципиально не отличаются от таковых, принятых в реанимационных, соматических и неврологических отделениях.

Действие патологических факторов в перинатальном периоде существенным образом нарушает механизмы врожденного и адаптивного иммунитета у новорожденных и, особенно, недоношенных детей. Длительная внутриутробная и перинатальная гипоксия, как правило, сопровождающаяся ишемией тканей с последующей реперфузией, вызывает повреждение тканей легких, кишечника, почек и снижает дренажную функцию бронхов, а также нарушает барьерные свойства слизистых оболочек. Все перечисленное приводит к количественному дефициту и недостаточной активности тканевых макрофагов и различных субпопуляций лимфоцитов на фоне малого количества специфических антител, полученных плодом трансплацентарно от матери, и сниженной способности к синтезу собственных иммуноглобулинов класса G.

Вторичная иммунная недостаточность может развиваться на фоне тяжелых заболеваний перинатального периода и усугубляться оперативными вмешательствами; она не имеет специфических клинических признаков, и для ее выявления необходимы дополнительные лабораторные исследования. Как правило, вторичная иммунная недостаточность присутствует у новорожденных детей любого гестационного возраста, страдающих тяжелыми инфекционными заболеваниями различной этиологии.

Было установлено, что степень иммунных нарушений под действием операционной травмы и анестезии у новорожденных детей определяет функциональное состояние иммунной системы в предоперационном периоде и характер основного заболевания.

В алгоритме оценки состояния иммунной системы новорожденного ребенка важное место занимает диагностика системной воспалительной реакции. К критериям системной воспалительной реакции у новорожденных детей относят:

- аксиллярную температуру $>37,5^{\circ}\text{C}$ или $<36,2^{\circ}\text{C}$ при соблюдении адекватного температурного режима;
- изменения общего анализа крови (табл. 9.2);
- повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови более 6 мг/л;
- повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови более 2 нг/мл у доношенного ребенка старше 48 ч жизни и старше 96 ч – у недоношенного с очень низкой массой тела при рождении;
- повышение уровня интерлейкина-8 (ИЛ-8) в сыворотке крови более 100 пг/мл.

При возможности дополнительной лабораторной диагностики информативными показателями системной воспалительной реакции являются:

- увеличение сывороточных уровней других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-бета, ФНО-альфа, интерферон-гамма, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ, ИЛ-6);
- изменения уровней белков острой фазы воспаления (повышение уровней гаптоглобина, орозомикуида, С3-компонента комплемента и др.; понижение С4-компонента комплемента и преальбумина).

В первые трое суток жизни ребенка наличие хотя бы трех из перечисленных выше признаков является веским основанием для предположения диагноза «сепсис» и

Таблица 9.2. Изменения состава периферической крови, характерные для системной воспалительной реакции у новорожденных детей

Показатель	Возраст ребенка	Значение, при котором правомочно использование соответствующего показателя
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	1–2 дня	более 30
	3–7 дней	более 20
	более 7 дней	более 15
Лейкопения, $\times 10^9/\text{л}$	без учета возраста	менее 5
Нейтрофилез, %	1–2 дня	более 20
	3–7 дней	более 10
	более 7 дней	более 7
Нейтропения, %	1–2 дня	менее 3
	3–7 дней	менее 2
	более 7 дней	менее 1,5
Увеличение количества юных форм нейтрофилов, %	без учета возраста	более 6%
Нейтрофильный индекс (отношение количества юных форм к общему количеству нейтрофилов)	без учета возраста	более или равен 0,2
Лимфопения, $\times 10^9/\text{л}$	1–7 дней	менее 3
	более 7 дней	менее 2

немедленного назначения эмпирической антибактериальной терапии, а также проведения всего необходимого объема лечебных мероприятий.

У новорожденных детей старше 4-дневного возраста диагноз «сепсис» следует предполагать при наличии первичного инфекционно-воспалительного очага, нарушении функций двух или более систем организма и хотя бы 3 из перечисленных признаков системной воспалительной реакции. Это также является основанием для немедленного начала антибактериальной терапии и комплекса лечебных мероприятий.

Концентрация прокальцитонина до операции повышается у новорожденных с пороками развития органов грудной полости вследствие выраженной интенсивности воспалительного процесса в условиях тяжелой гипоксии, а у новорожденных с пороками развития ЖКТ и передней брюшной стенки после операции – с транслокацией условно-патогенной флоры и реализацией эндогенного пути развития инфекционных осложнений. Высокие значения прокальцитонина в периоперационном периоде являются прогностическим признаком возможности развития инфекционных осложнений.

Возможности проведения углубленного иммунологического исследования в большинстве стационаров для новорожденных детей ограничены. К наиболее информативным и доступным тестам, позволяющим оценить состояние иммунной системы новорожденного ребенка, относят общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, исследование общих уровней IgG, IgM, IgA в сыворотке крови, иммунофенотипирование с определением количества основных функциональных субпопуляций лимфоцитов, определение показателей фагоцитоза, системы комплемента.

Об иммунной недостаточности свидетельствует наличие у новорожденного ребенка хотя бы одного из следующих лабораторных изменений:

- лейкопения (количество лейкоцитов в крови менее или равно $5 \times 10^9/\text{л}$);
- нейтропения (количество нейтрофилов в крови менее или равно $1,5 \times 10^9/\text{л}$);
- лимфопения (количество лимфоцитов в крови менее или равно $2 \times 10^9/\text{л}$ или уменьшение количества каких-либо субпопуляций лимфоцитов при иммунофенотипировании);
- гипогаммаглобулинемия (концентрация IgG в сыворотке крови менее или равна 4 г/л или снижение процента гамма-глобулинов при исследовании белковых фракций в сыворотке крови);
- дефекты фагоцитоза (нарушение редукции нитросинего тетразолия – снижение НСТ-теста; уменьшение интенсивности спонтанной и/или стимулированной хемилюминесценции нейтрофилов, снижение фагоцитарной активности и др.);
- дефекты системы комплемента (снижение отдельных показателей системы комплемента).

Операционная травма и анестезия обладают иммуносупрессивным влиянием на показатели клеточного и гуморального иммунитета (развитие абсолютной лимфопении и снижение концентрации IgG), что обуславливает высокий риск развития септических осложнений. Степень этих изменений зависит от функционального состояния иммунной системы в предоперационном периоде и характера основного заболевания.

Проведение мониторинга прокальцитонина в периоперационном периоде способствует ранней диагностике бактериальной инфекции и прогнозированию послеоперационных инфекционных осложнений у новорожденных детей с хирургическими заболеваниями.

У тяжелобольных новорожденных детей иммунная недостаточность может быть устранена патогенетически обоснованными способами иммунокоррекции, которые официально разрешены к применению в неонатологии в Российской Федерации.

Основные принципы иммуномодулирующей терапии у новорожденных детей с гнойно-хирургической инфекцией.

- Иммунотерапию проводят только на фоне адекватной этиотропной и посиндромной базисной терапии. При наличии показаний обязательным условием является своевременное и адекватное хирургическое лечение.

- Иммунотерапия – это патогенетическая терапия, один из видов обязательной посиндромной терапии, она направлена на коррекцию возникающих иммунных нарушений и не зависит от этиологии инфекционных осложнений.

- Иммунотерапия при патологических состояниях и заболеваниях неонатального периода направлена на коррекцию возникающих нарушений гуморального и/или клеточного звеньев иммунитета. Следовательно, в каждом индивидуальном случае ее объем будут определять выявленные иммунные нарушения.

Коррекция гуморального иммунитета.

При выявлении *гипогаммаглобулинемии* (концентрация IgG в сыворотке крови менее или равна 4 г/л, снижение процента гамма-глобулинов при исследовании белковых фракций в сыворотке крови) у новорожденных детей различного гестационного возраста, страдающих тяжелыми инфекционными заболеваниями и гнойно-септическими осложнениями, в послеоперационном периоде проводят иммунозаместительную терапию препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Антитела являются важнейшими компонентами врожденного и адаптивного механизмов иммунитета. Биологические функции антител направлены на своевременное распознавание чужеродной информации (антиген), специфическое взаимодействие с ним и последующую его элиминацию. Важным биологическим свойством IgG является регуляция клеточных эффекторных механизмов иммунного ответа.

При тяжелых инфекциях бактериальной, вирусной и смешанной этиологии резко возрастает потребность в специфических антителах классов М и G.

Имуноглобулины для внутривенного введения представляют собой высокоочищенные нормальные иммуноглобулины человека. Их получают из так называемой пулированной сыворотки, взятой от 10–20 тыс. здоровых доноров и обработанной методом спиртового фракционирования.

Фармакологическое действие иммуноглобулинов обусловлено наличием в их составе большого количества антител, направленных против широкого спектра возбудителей инфекционных заболеваний.

Основными механизмами действия иммуноглобулинов являются: нейтрализация антигена за счет имеющегося в препаратах естественного титра антител против стандартного набора патогенов и вырабатываемых ими токсинов; нейтрализация циркулирующих антител по механизму идиотип-антиидиотипического взаимодействия; блокада классического пути активации комплемента; модуляция продукции провоспалительных цитокинов.

Препараты иммуноглобулинов – это эндогенные высокомолекулярные белки. Основной путь их введения – внутривенный, при котором биодоступность иммуно-

глобулинов приближается к 100%. Продолжительность действия препаратов – 3–4 нед; период полувыведения ($T_{1/2}$) – более 20 дней.

В условиях массивной антигенемии антитела расходуется в больших количествах с высокой скоростью, что сопровождается быстрым падением их концентрации в сыворотке крови. Вследствие развития дефицита антител возникает необходимость повторного введения этих препаратов гораздо ранее, чем через 20 дней от предыдущей инфузии.

Распределение отдельных компонентов в составе иммуноглобулинов для внутривенного введения неравнозначно. IgG легко проникают через тканевые барьеры (включая плаценту) и распределяются в экстраваскулярном пространстве. Равновесие достигается в течение 3–5 дней. IgM и IgA преимущественно остаются в кровотоке.

Метаболизм иммуноглобулинов для внутривенного введения идет по двум основным путям. Большую часть иммуноглобулинов, связанных с антигеном, поглощают тканевые макрофаги или фагоциты селезенки и подвергают внутриклеточному протеолизу в лизосомах.

Свободные (неиспользованные) иммуноглобулины и часть циркулирующих комплексов попадают в почки, где их расщепляют соответствующие протеазы. Конечный продукт расщепления – смесь аминокислот, которые повторно утилизируются и используются для синтеза эндогенных белков.

В основу классификации препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения положены особенности антител, содержащихся в их составе.

Выделяют следующие группы иммуноглобулинов для внутривенного введения:

- стандартные (поливалентные) иммуноглобулины, содержащие преимущественно антитела класса G различных специфичностей;
- препарат, обогащенный антителами классов M и A и содержащий антитела класса G;
- гипериммунные препараты, имеющие значительно более высокие концентрации специфических антител класса G против определенных инфекционных возбудителей по сравнению с таковыми в препаратах поливалентных иммуноглобулинов.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению в педиатрии следующие препараты (табл. 9.3).

В неонатологии и педиатрии препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения обязательны к применению в составе комплексной терапии:

- первичных иммунодефицитов;
- иммунных цитопений.

Среди других показаний к использованию **стандартных иммуноглобулинов** для внутривенного введения существует два основных направления:

- заместительная терапия для обеспечения иммунной защиты детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями бактериальной и смешанной этиологии при наличии сниженных уровней антител или их функциональной недостаточности, в том числе у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении;
- регуляция или модуляция иммунитета при заболеваниях, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы, например, иммунные тромбоцитопении (аллоиммунные, трансплацентарные, гаптенные), неонатальная миастения.

