УДК 612.Д

ТИМОМЕГАЛІЯ ТА ВНУТРІШНЬОУТРОБНІ ІНФЕКЦІЇ

Фролов О.К., Богомаз Т.П., Гиря О.М., Окінська О.І., Каменщик О.В., Пашкова О.Є

Тимомегалія у дітей лишається актуальною проблемою у зв'язку зі значною частотою її зустрічання серед новонароджених та неясністю більшості етіопатогенетичних ланок. Як патологія вона характеризується поліетіологічністю і може бути обумовлена рядом факторів: конституціональними (генетичними), інфекційними та неінфекційними антигенами, порушенням нейро-ендокринної регуляції, пухлинної трансформації тимусу [1]. Однак, не дивлячись на дану поліетіологічність, всі ці фактори єдині своїм головним патогенетичним механізмом: вони приводять до порушення антигенструктурного гомеостазу (АСГ) організму. Тому збільшення тимусу у дітей, в першу чергу, можна розглядати як прояв його основної функції - контроль та регуляція АСГ [2]. Основними компонентами цієї функції є цензорна та морфогенетична роль імунітету. Перша функція проявляється через розпізнавання антигенів та усунення їх, тоді як інша заключається також у розпізнаванні аутоантигенів та регуляції проліферації та диференціювання клітин усіх тканин. Морфогенетична функція Т-лімфоцитів опосереднена через продукти головного комплексу гістосумісності (ГКГ), котрі рано проявляються на клітинах ембріону та диференціюючих лімфоцитах [3]. Отже, тимус відповідальний за правильність реалізації генетичної програми в процесі морфогенезу, регулюючи останній, усунення виникаючої мутації та проникаючі антигени, у тому числі й інфекційні. Останньому факторові належить особлива роль як найбільш частої причини тимомегалії. В свою чергу, внутрішньоутробні інфекції розвиваються на тлі імунологічної недостатності у системі "мати-плацента-плід", в котрій порушена бар'єрна функція плаценти, у тому числі для інфекцій та інвазій. Крім конституційних особливостей взаємодії в даній системі до її порушення найчастіше приводять несприятливі фактори середовища у вигляді негативних соціальних та технологічних факторів.

Інфекційні агенти, будучи антигенами, в свою чергу, самі порушують нормальний ембріогенез і тим самим зрушують АСГ, що приводить до збільшення навантаження на цензорну та морфогенетичну функцію імунітету і на його головного виконавця - тимуса. В результаті останній підлягає компенсаторній гіпертрофії без суттєвих порушень його потенційних можливостей. При цьому тимомегалію у доношених новонароджених можна вважати як наслідок незавершеності, відставання пренатального морфогенезу, в результаті чого максимальний розвиток його відносної маси зрушується не до останнього триместру вагітності, а до народження. В наслідок напруженої функції тимусу в організмі дитини виникає різного ступеню вторинний імунодефіцит та порушення регуляції Т- та В-клітинного імунітету. Тому до комплексу терапії подібних станів слід включати крім протиінфекційних імуномодулюючі препарати, найбільш перспективними з останніх є екзогенні гормони тимусу для допомоги йому у відновленні АСГ.

Однак, незважаючи на досить широке розповсюдження, внутрішньоутробні інфекції у новонароджених дітей та дітей раннього віку не мають чіткої клінічної картини. Тому клінічне диференціювання їх практично неможливе. Часто у зв'язку з торпідністю протікання такі інфекції, як токсоплазмоз, цитомегалія, краснуха та герпес проявляються в основному неврологічною симптоматикою, що і є основною причиною їх госпіталізації. З приводу відсутності етіотропної терапії вживані заходи виявляються недостатньо ефективними. Процес реабілітації дітей зволікається і нерідко формується хронічна патологія ЦНС. Сьогодні уже ні в кого не викликає сумніву, що до комплексу терапії подібних станів слід включати крім протиінфекційної терапії імунопрепарати, причому теоретично найбільш перспективні гормони вилочкової залози. Нами були розроблені критерії відбору дітей до групи ризику за природженими внутрішньоутробними інфекціями. До факторів ризику віднесені: внутрішньоутробна гіпотрофія; затримка психомоторного розвитку; стійкий синдром зригування; фебрильні судороги; геморагічний синдром; гепатолієнальний синдром, аномалії розвитку, включаючи малі; стійке, навіть помірне підвищення трансаміназ, особливо на тлі затяжної жовтухи новонароджених; відносний чи абсолютний моноцитоз зі схильністю до наростання у динаміці; наявність ознак вентрикуліта та ехощільних включень у судинні сплетення жолудочків мозку на нейросонограмах.

У всіх випадках у хворих була різного ступеню вираженості симптоматика, яка свідчить про ураження центральної нервової системи.

Скориставшись вказаними критеріями, ми, створивши «групу ризику», провели комплексне обстеження дітей на виявлення можливих внутрішньоутробних інфекцій. Обстеживши 310 новонароджених та 250

дітей раннього віку, ми встановили, що внутрішньоутробні інфекції - досить розповсюджена патологія у цього контингента хворих. Так, наявність IgM та IgG, низькоавідних до цитомегаловірусів, була виявлена у 18,99% обстежуваних, до вірусу герпеса та краснухи - у 9%, а до збудника токсоплазмозу - у 18%. Таким чином, пошкодженість новонароджених групи ризику збуджувачами внутрішньоутробних інфекцій склала більше 54%. Хламідійна інфекція у обстежуваних підтвердилась приблизно у 35% випадків. У ранньому віці лабораторне визначення у крові перелічених антитіл свідчить про наявність активно поточної герпетичної, цитомегаловірусної або краснушної інфекції у дитини, яка не є вказівкою на її внутрішньоутробне походження.

Питання про час зараження хворого раннього віку вирішується з урахуванням комплексу клінічних даних, в першу чергу особливостей протікання хвороб у неонатальному періоді. При внутрішньоутробному зараженні дитини цитомегалією на відміну від постнатальних форм імунна відповідь відрізняється більш подовженим періодом синтезу IgM, відотрочується період повного переходу на вироблення антитіл, що відносяться до класу IgG. Уроджений токсоплазмоз у групі дітей грудного віку зустрічається з такою ж частотою, як і у новонароджених. Це цілком істотно в зв'язку з тим, що в країні немає системи діагностики, лікування та реабілітації даного захворювання. Неспецифічна терапія, яку проводять новонародженим з невстановленим діагнозом уродженого токсоплазмозу, пригнічує життєдіяльність інтеркуррентної флори, забезпечує противірусний захист, але не впливає на прогресивне протікання токсоплазмозу.

Для того, щоб оцінити роль вилочкової залози в імунній відповіді дітей з внутрішньоутробними інфекціями, ми проаналізували на наявність тимомегалії 200 рентгенограм дітей з етіологічно встановленою внутрішньоутробною вірусною інфекцією. Серед них доношених було 93 чол., недоношених новонароджених - 76 і дітей раннього віку - 31 чол. Збільшення вилочкової залози, тобто тимомегалія була знайдена нами у 77 (82,8%) доношених, 13 (17,1%) недоношених і у 27 (87,1%) дітей раннього віку. Отримані результати істотні і свідчать про напруження імунітету у дітей з внутрішньоутробною інфекцією, однак імунні реакції у доношених новонароджених і дітей раннього віку є недосконалими, не забезпечуючи бажаної санації організму. Те, що тимомегалія виявлена не в 100% випадків, пояснюється наявністю у дітей супутної патології, застосуванням у комплексі лікувальних засобів факторів, що мають тимолітичною дією. Динамічне спостереження за цими дітьми повністю підтверджує вищенаведену думку. Методом ультразвукового сканування по мірі покращення їх загального стану відмічалось наростання розмірів тимусу. Рідкість тимомегалії у недоношених новонароджених з внутрішньоутробними інфекціями є підтвердженням висловленого нами раніше положення про те, що у недоношених новонароджених тимомегалія у більшості випадків є ознакою відповідності новонародженого його гестаційного віку та відображення відсутності пошкоджень у антенатальному періоді.

На відміну від вірусних внутрішньоутробних інфекцій відроджений токсоплазмоз характеризувався визначеною рідкістю розвитку тимомегалії. Нами збільшення вилочкової залози було встановлене тільки у 14,3% дітей з цим захворюванням. Цей факт потребує осмислення, але, найвірогідніше, пов'язаний зі специфічністю збуджувача та особливостями імунної відповіді на інвазію токсоплазмами.

Імунний статус новонароджених дітей з вірусними новонародженими інфекціями характеризувався в періоді новонароджуваності високим змістом у плазмі Ig класу М у межах 0,4 - 1,2 г/л, низькою кількістю IgG (від 2,7 г/л до 6,8 г/л) і великою варіабельністю у відношенні кількості IgA (від 0,05 до 0,8 г/л). Разом з тим у венозній крові хворих визначалися понижені кількості Е-розеткотвірних лімфоцитів, їх процентний зміст коливався у межах 12-42% (29,7 - 4,7%) від загальної кількості лімфоцитів.

Кількість ЄАС -розеткообразних лімфоцитів відповідала віковій нормі - 7-13% (в середньому 1,2-0,7%). Патогенетична причетність тимусу до виявленого імунодефіциту підтверджена даними про приріст кількості Е-РОК, серед лімфоцитів хворих дітей після їх інкубації з препаратами вилочкової залози in vitro. Нами були використані чотири вітчизняних препарати: тималін, тимоптин, тимоген, Т-активін, котрі проявляли неоднакову активність по індукції відновлення рецепторів до еритроцитів барана лімфоцитами хворих. Найбільша ефективність виявлена у відношенні Т-активіну і тимоптину. У той же час кожен з досліджуваних препаратів у окремих хворих викликав подальше падіння кількості клітин, що мали рецептори до еритроцитів барана. Ці факти свідчать про те, що добір препарату для замінюючої терапії повинен здійснюватися індивідуально, що виключатиме можливу імуносупресивну дію медикаменту та поглиблення існуючого імунодефіциту.

Таким чином, патогенетична терапевтична тактика тимомегалії в основному визначається ступенем порушення функції тимусу, глибини вторинного імунодефіциту. Тому ефективна імунореабілітація дитини з тимомегалією можлива за об'єктивної оцінки функціональної активності Т-клітинного імунітету. Однак функціональні методи, що застосовуються нині в клінічній імунології, можуть забезпечити лише емпіричний підхід до аналізу стану імунної системи, так як всі вони відносяться до пробіркових методів, моделюючих імунологічну ситуацію поза організмом. Тому їх результати лише характеризують потенційну можливість лімфоцитів до функції без реального відображення їх активності

в організмі на момент дослідження. Тому екстраполяція даних на організмовий рівень не завжди адекватна. Кількісні методи клінічної імунології також, як абсолютна кількість лімфоцитів і зокрема Т- і В-лімфоцитів, слабо характеризують стан імунної системи і можуть відображати її клінічний стан тільки при значних зрушеннях.

Нами розроблений патогенетичний підхід до аналізу стану імуногенезу, тестуючий його основні ланки: активацію, проліферацію, дозрівання та міграцію лімфоцитів. Він включає методи, засновані на виявленні у циркулюючих лімфоцитах остаточних ознак їх попередньої активації у ході антигеннезалежного або антигензалежного диференціювання в центральних та периферичних органах імунної системи. Виявлені 4 таких ознаки: асоціююча здібність акроцентричних хромосом; діаметр лімфоцитів, авідність Т-лімфоцитів до еритроцитів барана (ЕБ) та рівень люмінесценції клітин флуорохромованих акридиновим оранжевим (АО). Відповідно до даних ознак активації лімфоцитів розроблені функціональні методи, що дають інформацію про стан імунної системи на момент обстеження: цитогенетичний, цитоморфометричний, авідний розетковий та люмінесцентний. Кожен з цих методів тестує відповідні класи активованих лімфоцитів: 1) без асоціацій акроцентричних хромосом та з двома асоціюючими акроцентриками; 2) з діаметром клітин до 6,0 мкм; 3) ті, що прикріпили понад 8 ЕБ; 4) з високою, понад 5,0 умовних одиниць інтенсивністю флуоресценції у максимумі довжини світлової хвилі 640 нм.

Таким чином, комплексне застосування розробленого нами патогенетичного підходу до аналізу імунної системи дитини з традиційними методами дозволяє препаративно вивчити окремі етапи імуногенезу, стан тимусу з метою індивідуалізації імунореабілітаційної терапії при тимомегалії у дітей з внутрішньоутробною інфекцією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ткаченко Ю.П. Нейроендокринний та імунний статус дітей раннього віку з тимомегалією (клініко-експериментальне дослідження) // Автореф.дис.докт.мед.наук.- Київ. - 1994.-45с.

2. Клиническая иммунология и аллергология. В 3 томах. Т.1.Пер. с нем. / Под ред. Йегера М. - 2-е изд. Переработанное и дополненное.- М.: Медицина, 1190.- 528с.

3. Говалло В.И. Иммунология репродукции.- М.:Медицина, 1988.- 321с.