

С. Б. Хацкель,

докт. мед. наук

Специализированный психоневрологический дом ребенка № 12, Санкт-Петербург

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И ИММУНИТЕТ У ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ: ОПЫТ КОРРЕКЦИИ

Нарушения физического и нервно-психического развития у детей нередко вызвано низким энергетическим обменом клетки. Причинами этого могут быть тяжелые металлы, медикаменты и алиментарная недостаточность. К проявлениям энергодефицитного состояния относят частые инфекции и нарушения соединительной ткани [1]. Обычное лечение дефицита энергии мало эффективно и требует специфической «энерготропной» коррекции [2].

Цель работы — изучение внутриклеточного обмена и иммунного статуса детей с задержкой развития, а также энерготропного эффекта белково-анаболической терапии.

Материалы и методы

В домах ребенка обследованы 68 детей 10–18 мес жизни с перинатальными поражениями центральной нервной системы (ЦНС). Все дети родились в срок с массой тела 2550 ± 150 г. Больших пороков развития и наследственных заболеваний у них не было, но число малых аномалий развития ($7,5 \pm 1,5$) указывало на патологию соединительной ткани. Постнатальное развитие детей было крайне замедлено. Дефицит массы тела составил 28–44%, что является признаком белково-энергетической недостаточности [3]. На первом году жизни дети перенесли по 7–12 ОРВИ, инфекций кожи и подкожной клетчатки.

Состояние метаболизма на клеточном уровне изучено методами цитохимии в нейтрофилах периферической крови. Активность миелопероксидазы определена бензидиновым методом Сато, кислот и щелочной фосфатаз — по Бурстону. Содержание гликогена установлено методом Мак-Мануса, применяя ШИК-реакцию. Липиды окрашивали суданом черным. Ферментный профиль нейтрофилов оценен по доле положительно прореагировавших клеток (средний цитохимический коэффициент). Данные анализа сравнили с возрастными нормами [4]. Иммуноглобулины классов *M*, *G* и *A* в сыворотке крови определены методом радиальной иммунодиффузии [5] и сопоставлены с возрастной нормой [6].

Из-за прогрессирующего на фоне реабилитации истощения было решено добавить детям в пищу по 30–50 мл/сут 15% раствора белкового препарата «Энпит» [7]. Для стимуляции синтеза белка и роста тканей организма (мышечной, костной, клеток крови) одновременно с Энпитом применен анаболический стероидный препарат «Ретаболил» (Retabolil). С расчетом на его пролонгированное действие и минимальный андрогенный эффект его вводили внутримышечно 2 раза в мес по 5–7,5 мг в зависимости от массы тела [8]. Лечение длилось 2 мес. При этом не прекращались как базовая нейротропная терапия, так и иные лечебные мероприятия. Лабораторный контроль выполнен до и после лечения. Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При цитохимическом исследовании нейтрофилов на фоне базового лечения были выявлены значительные нарушения ферментного профиля. Так, активность кислотной фосфатазы превысила возрастную норму ($0,95 \pm 0,04$) в среднем на 26%; $p < 0,05$. Активность щелочной фосфатазы также была повышена ($1,01 \pm 0,04$) в среднем на 100%; $p < 0,001$. Следует подчеркнуть, что при значительной вариабельности величин даже минимальные значения активности ферментов превышали возрастную норму. Кислая и щелочная фосфатазы нейтрофилов относятся к группе гидролитических ферментов. Поэтому повышение их активности отражает усиленный катаболизм, характерный для периода прогрессирования дистрофии.

Активность миелопероксидазы у детей была низкой и составила лишь 58% от возрастной нормы ($2,42 \pm 0,06$), $p < 0,001$. Выявленное нарушение указало на угнетение окислительно-восстановительных процессов и, косвенно, на недостаточную фагоцитарную функцию нейтрофилов. Содержание внутриклеточного гликогена в лейкоцитах составило 77% от возрастной нормы ($2,19 \pm 0,06$), $p < 0,001$. Так как глюкоза, которая образуется при расщеплении

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

гликогена, является метаболическим «топливом» клеток, дефицит гликогена свидетельствовал о низкой энергообеспеченности нейтрофилов. Содержание липидов составило 76% от возрастной нормы ($2,41 \pm 0,06$), $p < 0,001$, что указывало на нарушение липидного обмена в организме и дефицит энергии нейтрофилов. Не менее существенным было обнаружение мелкодисперсности липосодержащих гранул, указывающих на повреждение структуры липидов.

Под влиянием высокобелкового питания и стимуляции анаболизма у больных детей отмечено улучшение ферментного статуса нейтрофилов (рис. 1). Так, активность миелопероксидазы возросла после окончания лечения ($p < 0,05$), однако она не достигла нормы, то есть нарушения окислительно-восстановительных процессов в нейтрофилах периферической крови сохранились. Признаком улучшения обеспеченности нейтрофилов энергией явилось снижение вариабельности содержания гликогена и увеличение его уровня до возрастной нормы ($p < 0,05$), также в нейтрофилах возросло содержание липидов. Их динамика была достоверно положительной. В то же время, структура липосодержащих гранул осталась столь же деформированной, как и до белково-анаболической терапии.

До введения Энпита и Ретаболила уровень *IgM* составил $2,72 \pm 0,28$ г/л при норме $0,54 \pm 0,23$ г/л, *IgG* – $3,00 \pm 0,23$ г/л при норме $6,61 \pm 2,96$ г/л, *IgA* – $0,21 \pm 0,02$ г/л при норме $0,37 \pm 0,18$ г/л, $p < 0,001$. Высокий уровень иммуноглобулина *M* при низком содержании в сыворотке крови иммуноглобулинов классов *G* и *A* позволил определить дисиммуноглобулинемию 2-го типа у большинства больных детей.

По окончании лечения спектр иммуноглобулинов изменился. Уровень *IgM* снизился до $0,96 \pm 0,14$ г/л ($p < 0,05$), но еще не достиг возрастной нормы. При индивидуальном расчете оказалось, что до лечения нормальный уровень *IgM* был у 4% детей, после лечения – у 57%. Содержание иммуноглобулина класса *G* повысилось в среднем до $4,42 \pm 0,29$, $p < 0,05$. При этом он нормализовался у 76% детей. Уровень *IgA* поднялся до $0,39 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,05$) и достиг нормы у 94% обследованных. Воздействие белково-анаболической терапии на иммунитет детей представлен на рис. 2.

Под влиянием высокобелкового питания и стимуляции анаболизма у детей существенно возросли среднесуточные прибавки массы тела и уменьшился ее дефицит. В последующие месяцы дети реже болели интеркуррентными инфекциями.

У детей раннего возраста с перинатальными повреждениями ЦНС, прогрессирующим расстройством питания и высокой инфекционной заболеваемостью выявлены глубокие нарушения внутриклеточного метаболизма и гуморального иммунитета. Цитохимическое исследование показало метаболические изменения в нейтрофилах крови детей, в том числе энергетического обмена. Следствием этого может быть угнетение фагоцитарной функции нейтрофилов и повышенная инфекционная заболеваемость. В частности, повышение активности фосфатаз косвенно указало на текущие инфекционно-воспалительные процессы разной этиологии. Низкая активность лизосомального фермента миелопероксидазы свидетельствовала об угнетении окислительно-восстановительных процессов и фагоцитарной функции нейтрофилов. Нарушения внутриклеточного обмена свидетельствовали также о катаболической направленности обмена веществ в организме больных детей.

Среди причин, объясняющих задержку развития детей, можно отметить неблагоприятные условия их внутриутробного развития. К ним относятся хроническая гипоксия и алкогольная интоксикация плода, алиментарный дефицит у пьющих матерей и матерей-одиночек. Все эти факторы, а также токсикозы, респираторные и гинекологические инфекции беременных привели к раннему антигенному стимулированию и увеличению уровня иммуноглобулина *M*. Этому же способствовали частые бактериальные заболевания детей в постнаталь-

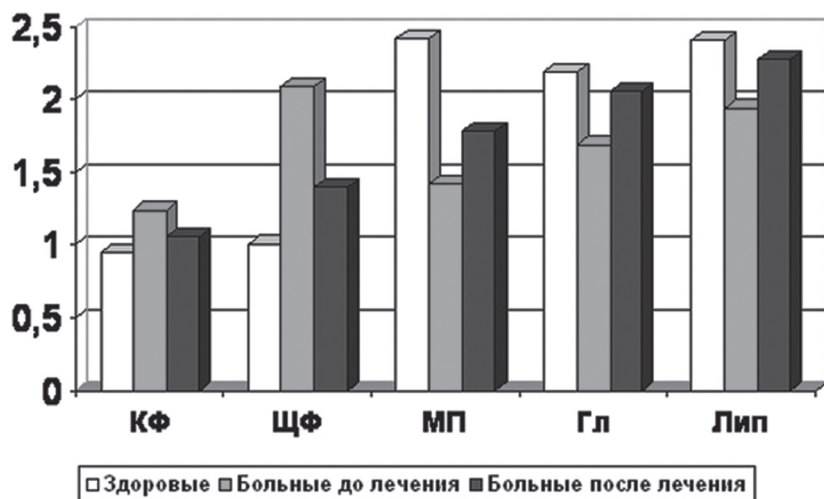


Рис. 1. Динамика показателей внутриклеточного обмена; средний цитохимический коэффициент определен при подсчете 100 нейтрофилов в мазках крови [4].
 КФ – кислая фосфатаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; МП – миелопероксидаза;
 Гл – гликоген; Лип – липиды

ном периоде. Незрелость новорожденных с низкой массой тела и перинатальное поражение ЦНС, отсутствие грудного вскармливания у детей-сирот явились вероятными факторами, которые тормозили созревание иммунокомпетентной системы в постнатальном онтогенезе. Следствием этого было недостаточное образование иммуноглобулинов классов G, A и частые инфекции. Дальнейшая задержка созревания иммунокомпетентной системы обусловлена преобладанием катаболических процессов в периоде прогрессирования белково-энергетической недостаточности.

Применение высокобелковой диеты в сочетании с анаболическим препаратом привели к улучшению ферментного профиля нейтрофилов. Липиды, как и гликоген, являются главным энергетическим резервом клетки, который расходуется в процессе иммунной и фагоцитарной активности. Повышение их содержания следует расценить как положительный эффект лечения. Однако полной нормализации внутриклеточного метаболизма, особенно липидов, не достигнуто из-за генерализованного нарушения обмена веществ у обследованных детей. Полученные данные подтверждают рациональность использования цитохимического исследования нейтрофилов для индивидуальной оценки трофического статуса детей раннего возраста, а также эффективность сочетанного применения Энпита и Ретаболила в качестве средств метаболической и энерготропной терапии.

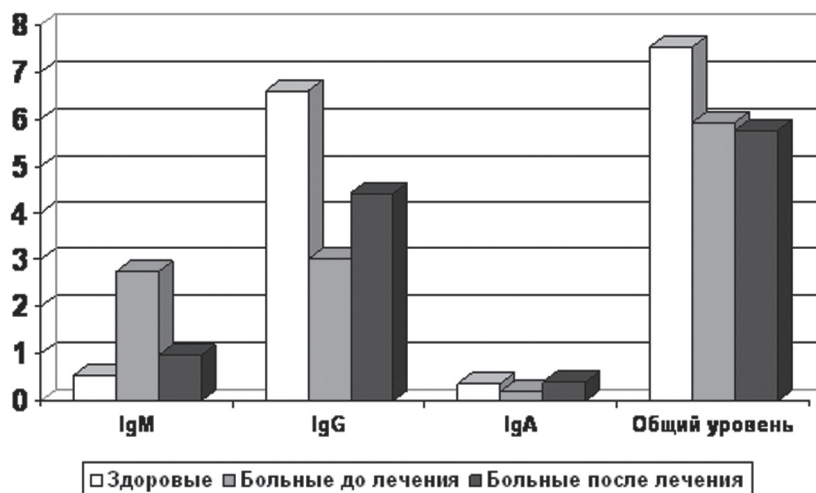


Рис. 2. Динамика уровня иммуноглобулинов, г/л

Выводы

Содержание кислой и щелочной фосфатаз в нейтрофилах периферической крови у детей с хроническим расстройством питания повышено, уровень миелопероксидазы, гликогена и липидов — снижен.

Спектр иммуноглобулинов характеризуется дисиммуноглобулинемией с высоким содержанием в сыворотке крови IgM и низким уровнем IgG и IgA.

Возможными причинами энерго- и иммунодефицитного состояния детей-сирот являются экопатогенные факторы, которые воздействовали в пренатальном периоде онтогенеза (гипоксия, алкоголь, алиментарный дефицит и материнские инфекции).

Высокобелковое питание в сочетании с препаратом анаболического действия способствует активации внутриклеточного метаболизма, а также клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. При этом улучшается трофический статус детей и снижается инфекционная заболеваемость.

Литература

1. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рац. фармакотерапия. 2007. № 2. С. 40–47.
2. Измайлова Т.Д., Петричук С.В., Шищенко В.М., Писарева И.В. От здоровой клетки к здоровому организму (современные подходы к оценке и коррекции состояния ряда энергообеспечивающих систем организма в норме и патологии) // Леч. врач. 2005. № 4. С. 66–69.
3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10. Т. 1 (ч. 1, 2); Т. 2, 3. М.: Медицина, 2003.
4. Цитохимические исследования лейкоцитов: Метод. рекомендации // Под ред. В. Б. Лецкого. Л., 1973.
5. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemystry. 1965. Vol. 2. P. 235–254.
6. Воронцов И. М., Мазурин А. В. Пропедевтика детских болезней. СПб.: Фолиант, 2009.
7. Использование энпитов и низколактозных смесей в педиатрической практике: Метод. рекомендации. М.: МЗ СССР, 1988.
8. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств / Под ред. Г. Л. Вышковского. М.: РЛС-2006, 2005.