

PARTICULARITĂȚI ALE IMUNITĂȚII PREMATURULUI

PARTICULARITIES OF THE IMMUNITY OF THE PREMATURE BABY

Bratu Elena¹, medic rezident, **Rotaru-Cojocari Diana**¹, medic rezident, **Cotoman Aliona**^{1,2}, pediatru pneumolog, doctorand, **Pînzari Ludmila**², medic neonatolog, șef secție prematuri, **Selevestru Rodica**¹, dr. med., asist. univ., **Svetlana Șciuca**^{1,2}, dr. hab. med., prof. univ.

¹ *Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului*

Rezumat

Acțiunea factorilor nocivi din timpul sarcinii cresc riscul nașterii premature. Indicele morbidității și mortalității la prematuri este mai înalt comparativ cu nou-născuții la termen.

Sistemul imunitar la prematuri este slab dezvoltat, astfel, prematurul este ușor expus la infecții generalizate. Imunodeficiența la ei este mai frecvent secundară, indusă de maladiile suportate și/sau de metodele de tratament folosite. În cadrul evaluării de laborator, la prematuri a fost evidențiată deficiența imună umorală din conținutul imunoglobulinelor A, M, G. Aceste modificări sunt în strânsă corelație cu predispunerea prematurului la diferite tipuri de infecții

Cuvinte cheie: copil prematur, sistemul imun, imunodeficiență

Summary

Preterm birth occurs under the influence of various factors during intrauterine life. These premature newborns have an increased risk of morbidity and mortality compared to those born on time.

The premature immune system is poorly developed, so the newborn is easily exposed to generalized infections. Immunodeficiency in them is more frequently secondary to the prematurely-mediated diseases and/or the used treatment methods. An analysis of a clinical case, with bibliographic sources from the literature, is presented. In the laboratory evaluation the immune deficiency of immunoglobulin A, M, G was highlighted. These changes are taken into account together with the risks of the different types of infections that the prematurity carries.

Key words: premature child, immune system, immunodeficiency

Introducere

În Republica Moldova în anul 2010 au fost înregistrați 44100 de nou-născuți vii, din care 11,93% (la 100 de nou-născuți vii) au fost născuți prematur. La nivel mondial, peste 1 milion de copii decedează anual din cauza complicațiilor ce țin de nașterea prematură. Se disting nașteri premature: foarte precoce (sub 28 săptămâni gestaționale complete), precoce (28-32 săptămâni gestaționale complete) și tardive (33-37 săptămâni gestaționale complete) [8].

Copiii nou-născuți prematuri au un risc crescut de morbiditate și mortalitate, comparativ cu cei născuți la termen, astfel nașterea prematură, chiar și la vârste gestaționale mai mari, rămâne o complicație obstetricală cu importante implicații perinatale [9]. În cazul nașterii premature precoce și foarte precoce, nou-născuții prezintă grade ridicate de fragilitate și vulnerabilitate din cauza procesului incomplet de maturare a diferitelor sisteme. Afecțiunile pulmonare la prematuri se întâlnesc în proporție de 95% din cazuri [11].

Este cunoscut faptul că copilul moștenește imunitatea mamei (IgG) care îl va proteja pe acesta până la vârsta de 6-9 luni, când sistemul propriu de imunitate va fi mai bine dezvoltat, la prematuri imunodeficiența este indusă și de faptul că IgG de la mamă trec la făt maximal în ultimul trimestru de sarcină (28-42 s.g.) [10].

Sistemul imunitar la prematur înregistrează diferite dereglări de dezvoltare care pot rămâne asimptomatice sau pot

avea manifestări clinice de la ușoare la fatale. Aceste deficiențe de dezvoltare pot afecta principalele verigi ale sistemului imun, T și B limfocitele, fagocitele, celulele NK, precum și sistemul complimentului, imunoglobulinele, citokinele. Imunodeficiența la prematuri este mai frecvent secundară, fiind indusă de maladiile suportate de prematur și/sau metodele de tratament folosite, fiind mult influențată și de factorii nocivi din mediul ambiant [4].

Statutul imun la copiii născuți la termen este determinat în mare măsură de reacțiile imune înnăscute, care, de asemenea, în perioada neonatală, la sugar sunt imature [6].

Succesul serviciului obstetrical și neonatal au permis reducerea profundă a mortalității perinatale în ultimii ani. Creșterea ratei de supraviețuire a sugarilor prematuri determină un număr tot mai mare de copii cu afecțiuni cronice și invaliditate pe termen lung. Consecințele pentru dezvoltarea imunității și funcția de naștere prematură sunt în mare parte necunoscute.

Rezultate și discuții

În secția de prematuri a IMSP Institutul Mamei și Copilului continuă intervenții de monitorizare a termocontrolului, suportul nutrițional, alimentația naturală, suportul respirator și îngrijirile legate de tratamentul și profilaxia infecțiilor la copilul de sex feminin, născută la 17.08.2017, termenul de gestație la naștere - 29 săptămâni de gestație (s.g.). Copilul este de la a V-a

sarcină (I, II sarcină – copii sănătoși, apoi III, IV sarcină – avort medicamentos la 3 s.g.). Sarcina curentă a decurs patologic cu gestoza, evoluție severă de la 6 s.g., cu tratament staționar pentru menținerea sarcinii, hematom retroplacentar, risc de avort spontan, placenta *praevia*, pierdere ponderală. Mama este la evidență cu infecții nefrouinare repetate, tratate cu suplimente alimentare. A fost născută cu greutate foarte mică la naștere (GFMN) – 1400 gr., talia – 30 cm și perimetrul cranian – 29 cm. Scorul Apgar la 1 minut și după 5 minute după naștere de 5/6 puncte.

Tegumentele pale-subicterice, subțiri, mucoase curate, turgorul păstrat; forma craniului normocefalică, suturile craniene suprapuse. Hipotonus muscular, activitate motorie scăzută, poziția în pătuc semiflexie; reflexe fiziologice: Babkin pozitiv, Robinson, Moro, Bauer, apărare, sprijin, mers automat, apucare, sugere, glutiție – slab pozitive, hiperestezie – negativ. FR – 55/min, SpO₂ – 68-70% (după O₂ terapie – 89-91%). Auscultativ pulmonar – murmur atenuat, raluri crepitante, stridor. FCC – 142, TA – 90/49 mmHg, zgomote cardiace sonore, ritmice, sufluri prezente.

Analiza generală a sângelui: Hb – 132 g/l, er – 4,1x10¹²/l, Ht – 0,36%, tr – 240x10¹²/l, leucocite – 28,0x10⁹/l, nesegm. – 22%, eoz – 2%, limf – 22%, M – 13%. Analiza biochimică: glucoza – 5,3 mmol/l, proteina generală – 48 g/l, ureea – 8 UI/l, bilirubina totală – 180 μmol/l, PCR – neg, Na – 131 mmol/l, K – 5,3 mmol/l, Ca – 2,2 mmol/l.

Inflamația intrauterină este asociată cu un risc crescut de septicemie cu debut precoce și are probabil consecințe adverse pe termen lung asupra sistemului imunitar. Intervențiile medicale necesare au un impact suplimentar asupra dezvoltării și funcției imunitare [4].

Măsurile de inițiere a resuscitării nou-născutului au fost în volum deplin, s-au administrat 2 doze de surfactant intratraheal. Copilul a fost plasat la presiune continuu pozitivă în căile aeriene (CPAP). Agravarea stării generale cu SaO₂ egală cu 65-70%, creșterea acidozei respiratorii au contribuit la inițierea ventilării artificiale pulmonare (VAP) cu regim de hiperventilare. Ulterior copilul este menținut la CPAP timp îndelungat, conform indicațiilor medicale, condiționate de afectarea bronhopulmonară severă cu sindrom detres respirator, sepsis neonatal.

Răspunsul imun înăscut al sugarilor prematuri este redus în capacitatea sa de a răspunde în mod adecvat la infecții din cauza deficiențelor în proteină și răspunsurile celulare la infecție. Producția limitată de imunoglobuline serice de către făt, astfel încât trebuie să se bazeze pe aprovizionarea maternă [10]. Copilul nu a primit alimentație naturală, este alimentat artificial cu formulă de lapte adaptată hidrolizată.

Anticorpii-IgG specifici sunt transferați prin placentă din circulația maternă în cantități mari după 32 de săptămâni de gestație. Transferul crește odată cu vârsta fetală; astfel încât sugarii prematuri au niveluri scăzute de IgG matern care circulă. Nivelurile scăzute de IgG determină o lipsă de opsonizare, ceea ce duce la deficiențe în fagocitoză [10].

Testele imunității umorale la copilul dat prezintă valori reduse: IgA – 0,3 mg/ml, IgM – 0,2 mg/ml, IgG – 2,2 mg/ml, IgE – 35,8 ME/ml.

IgM și IgE la prematurii cu hipoplazie de timus au un nivel redus care clinic se manifestă prin infecții recurente. Concentrația IgA cu nivel scăzut la prematuri este datorată dezvoltării insuficiente a sistemului respirator și a tractului

gastrointestinal [10]. Sistemul imunitar la prematuri este slab dezvoltat și astfel nou-născutul este ușor expus la infecții care pot avea urmări grave, iar la cei sever prematuri (născuți până la 32 s.g.), în marea majoritate a cazurilor apare necesitatea administrării antibioticelor (însă rolul medicamentelor este unul minor în lipsa sistemului imunitar), spre deosebire de nou-născutul la termen, la care germeii infecțioși sunt mențiți să fortifice sistemul imunitar [1].

Prematurul este un copil născut cu deficit imunitar, imaturitatea mecanismelor imunității (imunitatea activă și pasivă) explică rezistența insuficientă a prematurilor la diferite infecții, incidența infecțiilor la acești copii, conform OMS, este de până la 24%, iar jumătate dintre ei pot deceda [5].

Cercetările în domeniu remarcă faptul că imunitatea deficitară a prematurului este, de obicei, tranzitorie și în 75% din cazuri în jurul vârstei de 2 ani un copil născut prematur are un sistem imunitar similar cu cel al copiilor născuți la termen [7]. Imunitatea la prematuri are un ritm încetinit de maturizare, acest lucru, fiind condiționat de nivelul mai mic al hormonului de stres, comparativ cu nivelul acestuia la nou-născutul la termen [2].

Predispunerea mare a prematurului la infecții este datorată imaturității atât a factorilor de barieră (pielea prematurului este slab dezvoltată, având o suprafață mare raportată la greutate, și este asemănătoare cu o plagă deschisă, iar absența glandelor sebacee, a căror secreție este bogată în acizi grași cu o puternică acțiune antibacteriană, agravează și mai mult situația, secreția lacrimală este insuficientă, astfel ochii devin și ei o poartă de infecție, mucoasa bucală și cea digestivă este imatură, plăcile Payer sunt slab dezvoltate), cât și a celulelor specializate (T și B limfocite) și țesutului limfoid. Acest lucru induce nemijlocit afectarea celulelor imunocompetente și dereglează proliferarea, diferențierea și îndeplinirea corectă a funcțiilor acestora [7].

Cele mai frecvente imunodeficiențe ale prematurului sunt în strânsă legătură cu infecțiile recidivante, trenante și severe, fie de etiologie bacteriană, virală sau fungică [1].

La termenul de 26 de s.g. intrauterin, la USG a fost suspectată o imunodeficiență primară prin hipoplazia timusului la copilul prezentat.

Timusul, organ al imunopoezei, începe să se dezvolte în a 6-a săptămână de viață intrauterină, cu proliferarea înaltă celulară (T-limfocitele) în timus la 30 s.g.. Din totalitatea celulelor sintetizate în timus, doar 2-5% părăsesc organul în stare matură. Totodată, la un prematur născut după 30 s.g., cu o dezvoltare normală a timusului, numărul total de limfocite T sunt în normă sau aproape de valori normale [3].

Atunci, însă, când intervine o hipoplazie de timus, are loc o dezvoltare anormală a T limfocitelor, cu o imposibilitate de a rezista la infecții și microbi patogeni, instalându-se un deficit imun dominat. Este scăzut numărul total de T limfocite și au de suferit funcțiile T-dependente ale sistemului imunitar, iar limfocitele B, celulele plasmatică și nivelul de imunoglobuline pot fi aproape de valori normale, dar cu capacitatea de răspuns umoral dereglată, deoarece lipsește aportul T-helperilor [3].

Concluzie

Copilul prezentat suportă impactul factorilor nocivi, care condiționează nașterea prematură cu multiple morbidități infecțioase severe, pe fundal de imaturitate a sistemului imunitar, demonstrată prin reducerea tuturor indicilor de imunitate umorală, nivelului imunoglobulinelor clasa A, G și M.

Bibliografie

1. Bonhoeffer J, C-A Siegrist, and P T Heath. Immunisation of premature infants. Arch Dis Child. 2006 Nov; 91(11): 929–935
2. Bucala R. MIF re-discovered: pituitary hormone and glucocorticoid-induced regulator of cytokine production // Cytokine & Growth Factor, 1996,v.7, P. 19-24
3. Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity // Trends Immunol. -2014;35:299–310
4. Jacqueline M. Melville, Timothy J. M. Moss. The immune consequences of preterm birth. Front Neurosci. 2013; 7: 79
5. Katz J, Lee AC, Kozuki N, Lawn JE. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. Lancet. 2013 Aug 3;382(9890):417-425
6. Marodi L. Innate cellular immune responses in newborns. Clin. Immunol. 2006. 118, 137–144
7. Pertseva VA, et al. Features of humoral immunity of preterm new-borns depending on the features of neonatal period // Russian Med, J. – 2011. - №31. – p.1990-1994
8. Stratulat Petru, Rotaru Dorina, Anisei Angela. Protocolului clinic național (PCN 218). Nutriția și alimentația enterală a prematurului. Chișinău 2014. p.45
9. Tomashek K.M., Shapiro-Mendoza C.K., Davidoff M.J., et al. Differences in mortality between late-reterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002 J Pediatr 151:450, 2007
10. van den Berg J. P., Westerbeek E. A. M., van der Klis F. R. M., Berbers G. A. M., van Elburg R. M. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. Early Hum. Dev. 87, 67–72
11. Vohr B.R., Allen M., Extreme Prematurity-the continuing dilemma. N engl J Med. 2005. 352:71