

Чарипова Б.Т., Чистякова Г.Н., Ковалев В.В.,  
Тарасова М.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А.

## Клинико-иммунологическая характеристика детей с экстремально низкой массой тела

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России; г. Екатеринбург

*Charipova B.T., Chistyakova G.N., Kovalev V.V., Tarasova M.N., Remizova I.I., Gazieva I.A.*

### Clinical and immunological characteristics children extremely low birth weight

#### Резюме

По результатам проспективного исследования 51 ребенка с экстремально низкой массой тела выявлено, что факторами риска рождения таких детей является осложненное течение беременности, проявившееся тяжелыми формами преэклампсии и хронической фетоплацентарной недостаточности, патологией эндокринной системы и кроветворных органов. У данной категории недоношенных высокая частота встречаемости тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний, бронхо-легочной дисплазии, ретинопатии, функционирующего открытого артериального протока, высокий процент летальности. На фоне лейкопении и нейтропении у всех детей с экстремально низкой массой тела, отмечено увеличение числа NK-клеток и В-лимфоцитов. У всех недоношенных детей выявлено снижение уровня белков острой фазы, свидетельствующее о дефиците гуморальных факторов. Клетки адаптивного иммунитета обнаруживают полноценный ответ на дополнительную стимуляцию.

**Ключевые слова:** экстремально низкая масса тела, субпопуляции лимфоцитов, внутриклеточные цитокины, белки острой фазы

#### Summary

By results of a prospective study of 51 children with extremely low birth weight risk factors of birth of such children is a complicated course of pregnancy, manifested by severe pre-eclampsia and chronic fetoplacental insufficiency, abnormalities of the endocrine system and blood-forming organs. In this category of preterm high incidence of severe intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy, patent ductus arteriosus-functioning, a high percentage of lethality. Against the background of leukopenia and neutropenia in all children with extremely low birth weight, an increase of NK-cells and B cells. All preterm infants showed a reduction in the level of acute phase proteins, indicating a deficit of humoral factors. Cells of adaptive immunity show a full response to additional stimulation.

**Key words:** extremely low birth weight, subpopulations of lymphocytes, intracellular cytokines, acute phase proteins

#### Введение

Становление нормальных возрастных показателей функционального состояния иммунной системы у глубоко недоношенных детей достаточно пролонгировано в онтогенезе и к моменту рождения еще не является полностью завершенным процессом. Тем не менее, начиная с 22-й недели гестации плод способен к внеутробному существованию в условиях, приближенных к внутриутробной среде. Так, к 23-й неделе гестации происходит полная антигензависимая дифференцировка иммунокомпетентных клеток, плод способен продуцировать IgM, IgG, значимые уровни компонентов комплемента. К 28-й неделе завершается экспрессия CD40 лиганда Т-лимфоцитами, необходимого для активации В-клеток и переключения их на выработку другого класса иммуноглобулинов, после 30-й недели появляются IgA. Вместе с тем незрелость иммунной системы детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) ведет к нарушению эволюционно детерминированного хода постнатальной адаптации в период

массивной антигенной нагрузки при переходе из внутриутробного состояния во внеутробное [1, 2, 3, 4].

Благодаря достижениям в области перинатальных технологий, во всем мире отмечается увеличение числа выживших недоношенных детей с ЭНМТ (до 1000 г), что диктует необходимость исследования особенностей становления и функционирования иммунной системы глубоко недоношенных детей [5, 6].

В связи с этим *целью* работы явилось выявление клинико-иммунологических особенностей детей с экстремально низкой массой тела при рождении.

#### Материалы и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 51 новорожденного с ЭНМТ, родившихся в сроке гестации 23-31 неделя, а также анализ обменных карт беременных, историй родов матерей, историй развития детей. В зависимости от срока гестации все дети были разделены на две группы относительно 26 недель - гестационного сро-

ка, считающегося «зоной предела жизнеспособности» для новорожденных [7]:

1-я группа – новорожденные с экстремально низкой массой тела при рождении, родившиеся в сроке гестации 23 - 26 недель - 16 человек.

2-я группа – новорожденные с экстремально низкой массой тела при рождении, родившиеся в сроке гестации 27 - 31 неделя - 35 человек.

Группу сравнения составили 18 здоровых новорожденных детей, родившихся в сроке гестации 37 - 41 неделя у матерей в возрасте от 20 до 35 лет, не имеющих соматических и гинекологических заболеваний, с физиологически протекавшей беременностью и неосложненными родами. Новорожденные группы сравнения имели при рождении оценку по шкале Апгар от 6 до 9 баллов, массу тела от 2740 до 4320 г, длину тела 49-56 см.

Иммунологические показатели у детей с ЭНМТ определяли в 1-е сутки (пуповинная кровь) и в 38-40 недель постконцептуального возраста (ПКВ), равного возрасту доношенной беременности, у новорожденных группы сравнения – в возрасте 4-х суток жизни.

Количественное определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD45RA, CD45RO, CD95), продукции внутриклеточных цитокинов IL-4 и IFN- $\gamma$  в цельной крови проводили методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе «FACSCalibur» фирмы «Becton Dickinson» (США), с использованием моноклональных антител того же производителя. Методом ИФА определяли уровни белков острой фазы в сыворотке крови: лактоферрина и ферритина (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), неоптерина («IBL», Германия), СРБ («Biomerica», США). Методом турбидиметрии с использованием наборов фирмы «Sentinel» (Германия) определяли уровни церулоплазмينا и гаптоглобина в сыворотке крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0», достоверность различий между группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

Клинические особенности детей с экстремально низкой массой тела при рождении

Возраст женщин, родивших детей с ЭНМТ, составил  $31,25 \pm 5,72$  года в 1-й группе и  $29,97 \pm 5,83$  лет во 2-й группе. Отмечены достоверные различия в частоте встречаемости экстрагенитальной патологии у беременных основных групп со стороны болезней крови и кроветворных органов, которые были представлены, в основном, анемией легкой степени тяжести, в 6,6 раз чаще отмечавшейся у женщин, родивших детей с меньшим гестационным сроком, чем у женщин 2-й группы ( $p < 0,05$ ), у которых достоверно чаще относительно группы сравнения диагностировались болезни системы кровообращения, представленные, в основном, артериальной гипертензией (табл. 1).

Других достоверных различий в экстрагенитальной

патологии не выявлено, однако несколько чаще в группе женщин, родивших детей с меньшим сроком гестации отмечались гинекологические заболевания и патология эндокринной системы, представленная ожирением I–III-й степени и гиперандрогенией.

По данным акушерского анамнеза достоверно чаще у женщин, родивших детей с ЭНМТ, встречалось осложненное течение настоящей беременности. Так, нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК), выявлено в 3,9 и в 6,1 раза чаще у женщин, родивших детей с ЭНМТ в гестационном сроке 23-26 недель и 27-31 недели соответственно относительно группы сравнения. Достоверно чаще (в 3,65 раза) НМПК III степени встречалось у женщин, родивших детей с большим гестационным возрастом по сравнению с женщинами 1-й группы и группы доношенных новорожденных, у которых наблюдалось только НМПК I степени. Ухудшение маточно-плацентарного кровотока приводит к морфофункциональным изменениям в плаценте, вызывая развитие хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН). У матерей 1-й группы и группы сравнения ХФПН была представлена в основном компенсированной и субкомпенсированной формами, тогда как у женщин, родивших детей с ЭНМТ большего срока гестации, достоверно чаще относительно женщин 1-й группы регистрировалась декомпенсированная форма ХФПН (в 7,8 раза).

Преэклампсия различной степени тяжести выявлена у матерей всех групп, наличие тяжелой формы гестоза было характерным для матерей детей с ЭНМТ.

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), выявленная в 3,28 раза чаще у матерей, родивших детей в сроке гестации 23-26 недель относительно женщин 2-й группы, связана, по-видимому, с гормональными нарушениями, в частности, избытком андрогенов, диагностированном чаще у женщин 1-й группы. Беременность 7,8% матерей основных групп сформировалась в результате прохождения процедур вспомогательных репродуктивных технологий.

Маловодие и многоводие регистрировалось чаще у женщин, родивших детей с ЭНМТ различных сроков гестации (в 2,2 и 2,7 раза в 1-й и 2-й группах соответственно) относительно женщин группы сравнения.

Прогрессирующее течение преэклампсии, ХФПН, отслойка плаценты потребовали досрочного экстренного родоразрешения женщин основных групп в интересах матери и плода способом операции кесарева сечения, количество которых было достоверно выше в 1-й и 2-й группах относительно матерей группы сравнения (в 2,7 и 3,4 раза соответственно). В группе сравнения родоразрешение женщин способом операции кесарева сечения проводилось в плановом порядке.

Длительность безводного периода в родах более 12 часов достоверно чаще (в 8,77 раза) регистрировалась у женщин, родивших детей в гестационном сроке 23-26 недель, что связано с преждевременным разрывом плодного пузыря (ПРПП), достоверно чаще (в 15,3 раза) отмечавшемся у женщин этой группы.

Таблица 1. Структура эстрагенитальной, акушерской патологии и характер течения родов матерей обследуемых групп

| Анте-, интранатальные факторы риска  | 1-я группа, матери детей, родившихся в сроке гестации 23–26 недель (n=16) |       | 2-я группа, матери детей, родившихся в сроке гестации 27–31 неделя (n=35) |       | Группа сравнения, матери доношенных детей (n=18) |       |
|--|---|-------|---|-------|--|-------|
|  | абс.  | %     | абс.  | %     | абс.   | %     |
| Болезни крови и кроветворных органов (класс III по МКБ 10) и болезни системы кровообращения (класс IX по МКБ 10) | 12  | 75    | 12**  | 34,28 | 4  | 22,22 |
| Класс IV по МКБ 10. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ                 | 4   | 25    | 4   | 11,42 | 0  | 0     |
| Класс XIV по МКБ 10. Болезни мочеполовой системы   | 11  | 68,75 | 18  | 51,42 | 7  | 38,88 |
| Нарушение маточно-плацентарного кровотока  | 7   | 43,75 | 24* **  | 68,57 | 2  | 11,11 |
| Преэклампсия   | 7*  | 43,75 | 22*   | 62,85 | 9  | 49,99 |
| ХФПН   | 9   | 56,25 | 31* **  | 88,57 | 6  | 33,33 |
| Оперативные роды, в т.ч. -экстренное кесарево сечение  | 12*   | 75    | 33*   | 94,28 | 5  | 27,77 |
| Длительный безводный период более 12 часов   | 4**   | 25    | 1   | 2,85  | 1  | 5,55  |
| Преждевременный разрыв плодного пузыря   | 7**   | 43,75 | 1   | 2,85  | 3  | 16,66 |

Примечание: \* - статистически достоверные различия между основными группами и группой сравнения,  $p \leq 0,05$ ;

\*\* - статистически достоверные различия между 1 и 2 группами,  $p \leq 0,05$

Таблица 2. Антропометрические параметры и распределение недоношенных детей в группах в зависимости от срока гестации при рождении

| Показатели               | 1-я группа, дети, родившиеся в сроке гестации 23 - 26 недель (n=16) | 2-я группа, дети, родившиеся в сроке гестации 27 - 31 неделя (n=35) | Группа сравнения, доношенные дети (n=18) |
|--------------------------|---|---|--|
| Срок гестации (нед)      | 25,31±0,87*   | 28,34±1,1*  | 38,88±1,23                               |
| Масса (г)                | 766,3±192,1*  | 818,3±126,2*  | 3525,55±388,24                           |
| Рост (см)                | 32,5±4,29*  | 32,2±2,93*  | 51,94±1,76                               |
| Оценка по Апгар, 1-я мин | 3,5±1,03*   | 3,57±1,33*  | 7,16±0,70                                |
| Оценка по Апгар, 5-я мин | 5,5±0,81*   | 5,45±0,65*  | 8,27±0,46                                |

Примечание: \* - статистически достоверные различия между основными группами и группой сравнения,  $p \leq 0,05$

Независимо от срока гестации, не было выявлено достоверных различий весо-ростовых параметров между группами недоношенных новорожденных с ЭНМТ (табл. 2).

Анализ клинического состояния новорожденных на первой минуте жизни показал, что тяжелое состояние при рождении отмечалось у всех недоношенных основных групп. К пятой минуте жизни наблюдалось улучшение состояния детей с ЭНМТ в обеих группах, тем не менее, уровень оценки по шкале Апгар оставался низким.

В структуре заболеваемости детей с ЭНМТ обеих групп при рождении преобладала сочетанная патология. У всех детей (100%) имел место респираторный дистресс-синдром (РДС) различной степени тяжести, что потребовало проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (табл. 3).

Все недоношенные дети с ЭНМТ, родившиеся в сроке 23-26 недель, имели гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, представленное церебральной ишемией III степени, тогда как 8,5% детей, родившихся в сроке гестации 27-31 неделя, имели более легкую степень церебральной ишемии.

Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС регистрировалось у 75% и 62,85% детей основных групп. Следует отметить, что внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I степени выявлены преимущественно у детей с синдромом задержки развития плода (СЗРП), а ВЖК II-III степени были чаще у детей с гестационным возрастом 23-26 недель. У двух детей основных групп на фоне ВЖК III степени сформировалась окклюзионная гидроцефа-

Таблица 3. Структура заболеваемости детей с ЭНМТ за период пребывания в стационаре

| Патология  | 1-я группа, дети, родившиеся в сроке гестации 23 - 26 недель (n=16) |       | 2-я группа, дети, родившиеся в сроке гестации 27 - 31 неделя (n=35) |       | Группа сравнения, доношенные дети (n=18) |
|--|---|-------|---|-------|--|
|  | абс   | %     | абс   | %     |  |
| Ранний неонатальный период   |   |       |   |       |  |
| Респираторный дистресс-синдром   | 16  | 100   | 35  | 100   | 0  |
| Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС-перебальная ишемия II-III степени | 16  | 100   | 25  | 100   | 0  |
| Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС - ВЖК I-III степени             | 12  | 75    | 22  | 62,8  | 0  |
| Внутриутробный сепсис  | 0   | 0     | 1   | 2,85  | 0  |
| Внутриутробная пневмония   | 11  | 68,75 | 22  | 62,85 | 0  |
| Врожденная ЦМВ инфекция  | 1   | 6,25  | 3   | 8,57  | 0  |
| Гемодинамически значимый открытый артериальный проток                    | 4*  | 25    | 1   | 2,85  | 0  |
| Поздний неонатальный и постнеонатальный периоды                          |   |       |   |       |  |
| Гидроцефалия   | 8   | 50    | 16  | 45,71 | 0  |
| Бронхо-легочная дисплазия  | 11  | 68,75 | 13  | 37,14 | 0  |
| Менингит   | 3   | 18,75 | 1   | 2,85  | 0  |
| Анемия недоношенных  | 12  | 75    | 27  | 77,14 | 0  |
| Ретинопатия недоношенных   | 10*   | 56,25 | 27  | 77,14 | 0  |

Примечание: \* - статически достоверные различия между 1 и 2 группами,  $p \leq 0,05$

лия, потребовавшая оперативного вмешательства.

Незрелость легочной ткани в группе детей со сроком гестации 23-26 недель, привела к формированию высокой легочной гипертензии и длительному функционированию открытого артериального протока (ОАП) [8], частота встречаемости которого в этой группе детей была выше в 8,7 раза по сравнению с детьми большего гестационного возраста.

Бронхо-легочная дисплазия (БЛД) – заболевание преимущественно недоношенных детей, находящихся на ИВЛ, достоверно чаще встречалась у детей меньшего гестационного срока относительно детей, родившихся в сроке гестации 27-31 неделя (в 1,64 раза и 1,94 раза БЛД средней и тяжелой степени соответственно).

Отмечена высокая частота патологий инфекционного генеза у недоношенных детей с ЭНМТ, достоверных различий в развитии которых у детей основных групп выявлено не было. Однако, у детей меньшего гестационного возраста инфекционный менингит диагностировался в 6,6 раз чаще чем у детей второй группы. Внутриутробный сепсис стафилококковой этиологии был выявлен у одного ребенка 2-й группы.

Анемия недоношенных диагностирована у детей с ЭНМТ обеих групп, что потребовало проведения трансфузии эритроцитарной массы.

Значимые различия выявлены в частоте встречаемости ретинопатии – заболевания, развивающегося исключительно у недоношенных детей, при этом частота заболевания в популяции варьирует и тем выше, чем менее зрелым рождается ребенок [9]. Так, ретинопатия II степени в 2,4 раза чаще выявлялась у детей с большим гестационным возрастом, тогда как ретинопатия тяжелой III степени была

у каждого третьего ребенка, родившегося в сроке 23-26 недель, что в 5,47 раз чаще, чем во 2-й группе.

Средняя продолжительность искусственной вентиляции легких, нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) у детей с меньшим гестационным возрастом достоверно превышала аналогичные показатели недоношенных детей, рожденных в сроке 27-31 неделя (в 2,2 и 1,6 раза соответственно). Средний возраст детей 1-й группы при выписке из стационара в 1,3 раза превышал данный показатель у детей 2-й группы.

Летальный исход у детей, родившихся в возрасте 23-26 недель гестации, зафиксирован в 1,46 раз чаще, чем у детей второй группы. По времени смерти в 1-й группе летальность в раннем неонатальном периоде была в 2,2 раза выше, чем во 2-й группе. У детей, родившихся в сроке 27-31 неделя, преобладала летальность после неонатального периода.

В структуре причин летального исхода у детей 1-й группы доминировали внутриутробные инфекции, специфичные для перинатального периода, поражение центральной нервной системы в форме ВЖК III степени с гемотампонадой, сепсис. Во 2-й группе в качестве причины смерти преобладал сепсис (33,3%).

Особенности иммунитета недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении

При анализе стартовых показателей пуповинной крови у детей с экстремально низкой массой тела выявлена лейкопения, более выраженная (в 1,7 раза) у детей, родившихся в сроке гестации 27-31 неделя, за счет снижения числа зрелых форм клеток, вследствие дефектного лейкопоэза в костном мозге в условиях внутриутробного неблагополучия

Таблица 4. Иммунологические параметры у детей с ЭНМТ

| Показатель                    | 1-е сутки жизни   |   | 38-40 неделя ПКВ  |   | Группа сравнения, доношенные дети (n=18) |
|-------------------------------|---|---|---|---|--|
|                               | 1-я группа, дети, родившиеся в сроке гестации 23 - 26 недель (n=16) | 2-я группа, дети, родившиеся в сроке гестации 27 - 31 неделя (n=35) | 1-я группа, дети, родившиеся в сроке гестации 23 - 26 недель (n=16) | 2-я группа, дети, родившиеся в сроке гестации 27 - 31 неделя (n=35) |  |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л | 9,51±8,1  | 5,64±3,14 **  | 7,25±1,91*  | 7,48±2,39*  | 17,91±5,28                               |
| Лимфоциты, %                  | 61,31±18,63   | 65±13,67  | 59,2±10,46*   | 60,88±8,61*   | 23,66±5,80                               |
| Гранулоциты, %                | 16,83±16,75   | 14,75±6,46  | 24,08±9,36*   | 24,05±8,51*   | 61,74±6,21                               |
| CD 3, 10 <sup>9</sup> /л      | 3,15±1,43   | 2,82±1,54   | 2,17±0,42*  | 2,32±0,91*  | 2,95±1,24                                |
| CD 4, 10 <sup>9</sup> /л      | 2,24±1,25   | 1,8±0,90  | 1,48±0,35 *   | 1,25±0,59* **   | 2,09±1,04                                |
| CD 8, 10 <sup>9</sup> /л      | 0,75±0,38   | 1,06±0,65   | 1,1±1,15  | 0,96±0,49   | 0,85±0,44                                |
| CD 19, 10 <sup>9</sup> /л     | 0,86±0,46   | 0,90±0,52   | 1,37±0,73*  | 1,14±0,66*  | 0,4±0,16                                 |
| CD16+56, 10 <sup>9</sup> /л   | 1,03±0,84   | 1,01±0,77   | 0,64±0,41*  | 0,55±0,26*  | 0,28±0,26                                |
| CD 45RA, 10 <sup>9</sup> /л   | 2,9±1,21  | 2,53±1,48   | 2,65±1,73   | 2,05±0,86   | 2,52±1,44                                |
| CD 45 RO, 10 <sup>9</sup> /л  | 0,23±0,13   | 0,17±0,09   | 0,21±0,16*  | 0,17±0,14*  | 0,41±0,75                                |
| CD 95, 10 <sup>9</sup> /л     | 0,29±0,16   | 0,21±0,12   | 0,2±0,13*   | 0,17±0,08*  | 0,356±0,2                                |
| IFN-γ спонт., %               | 6,04±6,08   | 4,52±4,45   | 4,5±3,5*  | 5,09±3,03*  | 2,63±31,64                               |
| IL-4 спонт., %                | 4,53±4,29   | 1,83±1,45   | 2,94±3,26   | 3,68±2,19*  | 1,14±0,64                                |
| IFN-γ /IL-4 спонт.            | 1,52±0,58 **  | 2,69±1,32   | 2,3±1,45  | 3,21±2,48   | 2,37±0,93                                |
| IFN-γ актив, %                | 7,25±5,3  | 7,96±6,99   | 12,11±4,25**  | 6,77±3,72   | 6,73±3,6                                 |
| IL-4 актив, %                 | 4,52±3,47**   | 2,81±1,82   | 8,65±6,6**  | 3,2±2,4   | 4,28±1,78                                |
| IFN-γ /IL-4 актив,            | 1,84±1,21**   | 2,86±1,24   | 1,73±0,94   | 2,58±1,22   | 1,78±0,99                                |
| Белки острой фазы             |   |   |   |   |  |
| Лактоферрин                   | 30,71±43,1 **   | 121,41±180,52   | 173,20±149,63*  | 275,6±249,8*  | 869,54±682,03                            |
| Ферритин                      | 59,68±77,50   | 76,53±114,51  | 132,25±160,21*  | 127,05±139,7*   | 473,87±276,38                            |
| Церулоплазмин                 | 9,72±5,88   | 12,44±7,40  | 21,41±12,61   | 24,37±18,29   | 26,60±11,41                              |
| Гаптоглобин                   | 1,73±1,12 **  | 2,99±1,98   | 6,39±6,0  | 2,66±1,86* **   | 9,40±10,67                               |
| СРБ                           | 0,44±0,51   | 0,34±0,26   | 2,25±5,17   | 1,35±2,17*  | 3,42±2,19                                |
| Неоптерин                     | 26,80±11,75   | 22,40±8,68  | 18,02±6,30*   | 25,41±13,60*  | 36,64±16,46                              |

Примечание: \* - статистически достоверные различия между основными группами и группой сравнения,  $p \leq 0,05$ ; \*\* - статистически достоверные различия между 1 и 2 группами,  $p \leq 0,05$

чия (нарушение маточно-плацентарного кровообращения при ФПН, гестозе и др.) (табл. 4). Кроме того, лейкопения у детей с ЭНМТ сопровождалась выраженной нейтропенией.

У новорожденных обеих основных групп установлены высокие уровни CD16+56+, что свидетельствует о цитотоксическом потенциале клеток. На фоне снижения количества нейтрофилов у новорожденных с ЭНМТ высокое содержание NK-клеток, выступает практически единственным фактором клеточной неспецифической антиген-независимой защиты. Выявленное незначительное содержание коммитированных (CD45RO) клеток в обеих группах отражает незрелость иммунной системы недоношенных детей. Уменьшение в 1,5 раза уровня экспрессии маркера готовности к апоптозу (CD95), выявленное у детей с ЭНМТ гестационного возраста 27-31 неделя по сравнению с доношенными новорожденными, может указывать на снижение процессов негативной активации у детей этой группы. Численность лимфоцитов, спонтанно продуцирующих IFN- $\gamma$  и IL-4 у детей с ЭНМТ 1-й группы незначительно превышала значение аналогичного параметра новорожденных 2-й группы, при этом у детей с ЭНМТ меньшего срока гестации наблюдалась менее выраженная относительно 2-й группы поляризация иммунного ответа по Th-1 пути

(в 1,5 раза). Содержание CD3 лимфоцитов, синтезирующих в ответ на стимуляцию IL-4 у детей с гестационным возрастом 23-26 недель достоверно (в 1,6 раза) превышало значение аналогичного параметра детей 2-й группы.

При оценке уровней белков острой фазы у детей с ЭНМТ, родившихся в сроке гестации 23-26 недель, на первые сутки отмечено достоверное снижение в 3,9 и 1,73 раза уровней белков антиоксидантного действия лактоферрина и гаптоглобина относительно детей с большим гестационным возрастом.

По достижении срока доношенной беременности у всех детей с ЭНМТ сохранялись лейко- и нейтропения. По сравнению с показателями доношенных новорожденных, у детей с ЭНМТ абсолютное количество T- лимфоцитов и T-хелперов было достоверно снижено, при этом более выраженное (в 1,2 раза) снижение T-хелперов наблюдалось у детей большего гестационного срока, что отражает нарушение механизма запуска антиген-зависимого иммунного ответа.

Наряду с этим, содержание CD16+56+ у детей с ЭНМТ было достоверно выше (в 2,3 и 1,96 раза), что свидетельствует о сохранении повышенного эффекторного потенциала неспецифической резистентности. Кроме того, у детей основных групп выявлено увеличение количества

В-лимфоцитов (в 3,4 и 2,85 раза в 1-й и 2-й группах соответственно), которое может быть связано с необходимостью усиления продукции собственных иммуноглобулинов в связи с недостаточным трансплацентарным поступлением материнских IgG при глубоко недоношенной беременности.

У детей с ЭНМТ, родившихся в сроке гестации 23-26 недель, наблюдалось повышенное относительно 2-й группы и доношенных новорожденных количество Т-лимфоцитов, синтезирующих в ответ на стимуляцию IFN- и IL-4. Соотношение количества IFN- и IL-4 продуцирующих лимфоцитов у детей с ЭНМТ, родившихся в сроке гестации 27-31 недели, было в 1,5 и 1,45 раза выше, чем у детей 1-й группы и доношенных новорожденных, что свидетельствует о более выраженном Th-1 воспалительном ответе у детей этой группы.

Вместе с тем, в сравнении с доношенными новорожденными у всех детей с ЭНМТ при достижении срока доношенной беременности, выявлено сниженное содержание белков острой фазы как провоспалительного, так и антиоксидантного действия (лактоферрина, церулоплазмина, СРБ и ферритина) в сыворотке крови.

Продукция обладающих антиоксидантным действием белков лактоферрина, церулоплазмина и гаптоглобина у детей с ЭНМТ 23-26 недель гестации возросла, свидетельствуя об обеспечении компенсаторных реакций у детей этой группы при анемии.

Уровень неоптерина, синтез которого связан с активацией клеточного иммунитета, у недоношенных детей был достоверно снижен, что обусловлено нарушением функциональной активности клеток врожденного иммунитета.

## Выводы

Факторами риска рождения детей с ЭНМТ, выявленными в результате проспективного исследования, явилось осложненное течение беременности, проявившееся тяжелыми формами преэклампсии и ХФПН. Характерной особенностью матерей, родивших детей в сроке гестации 23-26 недель, являются анемия, болезни эндокринной системы, преждевременный разрыв плодного пузыря в процессе родов. У данной категории недоношенных достоверно чаще встречаются тяжелые формы ВЖК, БЛД, ретинопатии, функционирующий ОАП, более высокий процент ле-

тальности. Для матерей, родивших детей в сроке гестации 27-31 неделя, были характерны НМПК II-III степени, декомпенсированная форма ХФПН. В клинической картине недоношенных с ЭНМТ, родившихся от этих женщин, преобладают легкие формы гипоксически-геморрагического поражения ЦНС в виде церебральной ишемии, ВЖК I степени.

Несмотря на лейкопению и нейтропению, иммунная система детей с ЭНМТ обладает высоким цитотоксическим потенциалом. Клетки адаптивного иммунитета обнаруживают полноценный ответ на дополнительную стимуляцию. У детей, родившихся с меньшим сроком гестации, отмечена менее выраженная поляризация иммунного ответа по Th-1 пути. Вместе с тем, нарушение белково-синтетической функции печени, установленное на основании снижения уровня белков острой фазы, свидетельствует о дефиците гуморальных факторов. В целом иммунная система недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ, обнаруживает готовность к внеутробному существованию с 23-й недели беременности, однако таким детям требуется особый режим выхаживания в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. ■

*Чарипова Б.Т. – заочный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Чистякова Г.Н. – д.м.н., доцент, руководитель отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Ковалев В.В. – д.м.н., проф., директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Тарасова М.Н. – к.б.н., научный сотрудник отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Ремизова И.И. – к.б.н., старший научный сотрудник отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Газиева И.А. – к.б.н., старший научный сотрудник отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Чарипова Бибикуль Толеговновна: 620028 г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. Тел.: (343) 371-63-50, e-mail: bibig05@rambler.ru*

## Литература:

1. Коваль Г. С. Клеточный и гуморальный иммунитет у детей очень низкой массы тела при рождении в первые три месяца жизни. Педиатрия 1995; 1: 85-88.
2. Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006; 4: 8-11.
3. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству 2006; 848 с.
4. Verboove-Vanhorick S.P. Low birth-weight infants. Social Paediatrics edited by B.Lindstrom. N.Spenier, Oxford University Press 1995; 380-393.
5. Володин Н. Н. Национальное руководство по неонатологии. 2007; 709 с.
6. Шалина Р.И., Выхристюк Ю.В., Кривоножко С.В. Перинатальные исходы у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004; 3: 4: 57-63
7. Jaideep Singh et al. Resuscitation in the "gray zone" of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes. Pediatrics. September 2007; 120(3): 519-526.
8. Виноградова И.В., Краснов М.В., Иванова Н.Н. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Медицинский альманах 2009; 4: 103-106.
9. Краснов М.В., Виноградова И.В., Самойлова А.В. Современные технологии в выхаживании детей с низкой и экстремально низкой массой. Практическая медицина 2008; 31: 22-26.