

*Чистякова Г.Н., Чарипова Б.Т., Тарасова М.Н.,
Билимова С.И., Газиева И.А., Ремизова И.И.*

Особенности клинической и иммунологической адаптации, характер микробной колонизации у детей с экстремально низкой массой тела

ФБГУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург

Chisjakova G.N., Charipova B.T., Tarasova M.N., Bilimova S.I., Gazieva I.A., Remisova I.I.

Features clinical and immunological adaptation, nature of microbial colonisation among children with extreme low birth weight

Резюме

Проведено обследование 101 ребенка с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) от момента рождения до 38-40 недель постконцептуального возраста. Установлена более высокая частота развития патологий у детей, родившихся в 23-27 недель гестации. Иммунная система недоношенных с ЭНМТ 23-31 недели гестации на момент рождения характеризовалась преимущественным нарушением параметров неспецифической резистентности и факторов врожденного иммунитета. Постнатальная колонизация кишечника детей с ЭНМТ грамотрицательной условно-патогенной микрофлорой способствует формированию иммунологических сдвигов.

Ключевые слова: экстремально низкая масса тела, иммунная система, колонизация кишечника

Summary

Were studied 101 children with extreme low birth weight (ELBW) starting from the moment of birth until 38-40 weeks of adjusted age. It is determined that the immune system of premature infants with ELBW of 23-31 terms of gestation at the moment of birth was characterized by the primary violation of parameters of nonspecific resistance and factors of inherent immunity. Postnatal colonization of intestines of children with ELBW by gram-negative opportunistic microflora leads to formation of immunological shifts

Keywords: extreme low birth weight, immune system, colonization of intestines

Введение

Внедрение в практику здравоохранения большого количества новых технологий выхаживания новорожденных, обеспечивающих повышение качества диагностики, прогноза и лечения патологических состояний плода и новорожденного, привело к существенному снижению смертности недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении и позволило перейти с 2012 года к новым критериям живорожденности, рекомендуемым Всемирной организацией здравоохранения. Вместе с тем, снижение смертности новорожденных с ЭНМТ привело к росту неонатальной заболеваемости и увеличению числа детей с осложнениями периода новорожденности, имеющих тяжелые неврологические исходы и составляющих основную группу риска для инвалидизации в детском возрасте [1, 2]. Этиологическими факторами высокой заболеваемости детей, родившихся раньше срока, является функциональная неполноценность таких жизненно важных систем, как, центральная нервная система (ЦНС), дыхательная,

сердечно-сосудистая, иммунная, что обуславливает подверженность глубоко недоношенных детей к развитию различных патологических состояний [3, 4].

Рядом исследователей показано, что у глубоко недоношенных детей темпы созревания иммунной системы и факторов неспецифической защиты отстают от таковых у доношенных сверстников, поскольку становление нормальных возрастных показателей функционального состояния иммунной системы достаточно пролонгировано в онтогенезе и к моменту рождения недоношенного ребенка еще не является полностью завершенным процессом. В отличие от доношенных новорожденных, у глубоко недоношенных детей иммунокомпетентные клетки имеют признаки незрелости, свойственные клеткам плода, и, следовательно, являются функционально неполноценными для адекватной защиты ребенка в период массивной антигенной нагрузки при переходе из внутриутробного состояния во внеутробное [5, 6]. Кроме того, серьезное влияние гестационный возраст новорожденных оказывает на количественные и функциональные па-

раметры системы цитокинов, являющихся медиаторами межклеточных взаимодействий [7, 8, 9, 10, 11]. С современных позиций для формирования иммунной системы в постнатальном периоде главенствующую роль среди прочих факторов играет микрофлора кишечника [12, 13].

В настоящее время встречаются единичные сообщения о состоянии микробной колонизации у детей с ЭНМТ, нет единого мнения относительно характера и сроков становления микрофлоры у недоношенных детей [14, 15]. В связи с этим актуальным на сегодняшний день является изучение формирования защитных иммунных реакций у детей с ЭНМТ при рождении в условиях постнатальной колонизации условно-патогенной микрофлорой.

В связи с этим, *цель работы* – выявить клинико-иммунологические особенности адаптации и оценить характер микробной колонизации у детей с экстремально низкой массой тела при рождении

Материал и методы

Проведено клинико-иммунологическое обследование 101 ребенка с ЭНМТ. В зависимости от срока гестации все дети были разделены на две группы относительно 28 недель - гестационного срока, считающегося «зоной крайней незрелости» для новорожденных согласно МКБ-10. 1-ю группу составили дети с гестационным возрастом 23-27 недель (n=60). 2-ю группу – дети с гестационным возрастом 28-31 неделя (n=41). Группу контроля составили 18 доношенных новорожденных.

Уровни IgA в копрофильtrate и содержание лактоферрина, ферритина, IFN- γ , IL-4 определяли методом ИФА с помощью реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Уровни неоптерина и С-реактивного белка (СРБ) оценивали с использованием реагентов фирм «IBL» (Германия) и «Biomerica» (США), содержание гаптоглобина – турбидиметрическим методом с использованием тест-систем фирмы «Sentinel» (Италия). Количественное определение популяций лимфоцитов, оценку продукции внутриклеточных цитокинов IFN- γ и IL-4 в цельной крови проводили методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе «FACSCalibur» («Becton Dickinson», США). Забор крови у детей с ЭНМТ осуществляли в 1-е сутки жизни (пуповинная кровь) и в 38-40 недель постконцептуального возраста (ПКВ), у новорожденных группы сравнения – на 1-е и 4-5-е сутки жизни. Бактериологическое исследование фекалий на факультативно-анаэробную микрофлору проводили по методике количественного посева Ю.М. Фельдман и соавт. на 5-7 сутки, 12-33 сутки и в 38-40 недель ПКВ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0», проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни (различия считали достоверными при уровне значимости не более 0,05, различия оценивали на уровне тенденций при $p < 0,1$). Исследование взаимосвязи между параметрами проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (r).

Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что рождению детей с ЭНМТ предшествовало неудовлетворительное состояние здоровья матерей, проявившееся различной экстрагенитальной патологией в виде болезней системы кровообращения, эндокринными нарушениями у женщин обеих групп, болезнями крови у матерей 1-й группы, очагов хронической инфекции мочеполовой системы у женщин 2-й группы. Осложненное течение настоящей беременности в виде преэклампсии тяжелой степени, с формированием ХФПН субкомпенсированной и декомпенсированной форм, НМПК III степени, повышенная частота оперативного родоразрешения и патологии плаценты, было характерно для всех женщин, родивших детей с ЭНМТ. В группе матерей, родивших детей меньшего гестационного возраста, достоверно чаще встречалось бесплодие, в связи с чем наступление настоящей беременности происходило с помощью процедур вспомогательных репродуктивных технологий, на фоне которых формировалась истинно-цервикальная недостаточность.

Вследствие досрочного родоразрешения, гестационный возраст и антропометрические параметры новорожденных с ЭНМТ были достоверно ниже, чем у доношенных новорожденных. Наименьшие значения показателей имели дети 1-й группы.

Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составляла 3 балла, к 5-й минуте уровень оценки по шкале Апгар оставался низким.

Отмечена высокая частота встречаемости синдрома задержки развития плода в основных группах, у детей большего гестационного возраста данный синдром зарегистрирован в 2 раза чаще, по сравнению с 1-й группой.

В структуре заболеваемости детей с ЭНМТ обеих групп при рождении преобладала сочетанная патология (табл. 1). У всех детей с ЭНМТ имел место респираторный дистресс-синдром различной степени тяжести, что потребовало проведения искусственной вентиляции легких.

Все недоношенные дети с ЭНМТ 1-й группы имели гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в виде церебральной ишемии III степени. Только 15% детей 2-й группы имели более легкую степень церебральной ишемии. Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС регистрировалось практически у всех детей с ЭНМТ. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) II-III степени были чаще у детей с меньшего гестационного возраста.

Функционирующий открытый артериальный проток встречался у каждого 4 ребенка 1-й группы. У детей меньшего гестационного возраста достоверно чаще, чем у детей 2-й группы диагностировалась пневмония. Достоверных различий в развитии сепсиса у детей основных групп выявлено не было.

В динамическом наблюдении к возрасту доношенного ребенка у детей с ЭНМТ сохранялось ишемически-

Таблица 1. Структура заболеваемости детей с ЭНМТ за период пребывания в стационаре

Нозологическая форма	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=41)		3-я группа (n=18)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Заболеваемость в ранний неонатальный период							
Респираторный дистресс-синдром	60	100	41	100	0	0	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС -церебральная ишемия II ст. -церебральная ишемия III ст.	0	0	6	14,63	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} \leq 0,001$
	60	100	35	85,37	0	0	
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС -внутрижелудочковое кровоизлияние I ст. -внутрижелудочковое кровоизлияние II ст. -внутрижелудочковое кровоизлияние III ст.	13	21,66	16	39	0	0	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$ $p_{1-2} = 0,07$ $p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$ $p_{1-2, 1-3, 2-3} \leq 0,001$
	24	40	9	21,95	0	0	
	16	26,66	1	2,43	0	0	
Гемодинамически значимый открытый артериальный проток	14	23,33	1	2,43	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} \leq 0,001$
Пневмония	39	65	16	39	0	0	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$
Сепсис	11	18,33	3	7,31	0	0	$p_{1-2} = 0,061$ $p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$
Заболеваемость в 38-40 недель ПКВ							
Анемия недоношенных	29	48,33	31	75,6	0	0	$p_{1-2} = 0,087$ $p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$
Бронхолегочная дисплазия -средней ст. -тяжелой ст.	9	15	3	7,31	0	0	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$
	21	35	5	12,19	0	0	
Ретинопатия недоношенных I ст. II ст. III ст.	2	3,33	6	14,63	0	0	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$
	14	23,33	23	56,1	0	0	
	10	16,66	1	2,43	0	0	

Примечание. $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$ – уровень значимости различий между группами: 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 23 - 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28-31 неделя, 3 – группа контроля.

геморрагическое поражение ЦНС в виде ВЖК различной степени на том же уровне, что и при рождении.

Кроме того, в этом возрасте у детей с ЭНМТ обеих групп диагностирована анемия недоношенных, что потребовало проведения трансфузии эритроцитарной массы. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) тяжелой степени достоверно чаще встречалась у детей меньшего гестационного срока. Ретинопатия различной степени тяжести диагностирована у более 50% детей с ЭНМТ, при этом ретинопатия тяжелой III степени была у каждого четвертого ребенка меньшего срока гестации.

В связи с более выраженной тяжестью состояния детей с ЭНМТ, родившихся в гестационном возрасте 23-27 недель, продолжительность пребывания их в отделении реанимации и интенсивной терапии (30,7±13,8 суток в 1-й группе против 15,7±13,4 суток во 2-й группе), а также длительность нахождения на искусственной вентиляции легких (20,6±12,2 суток в 1-й группе против 6,3±5,03 суток во 2-й группе) достоверно превышала аналогичные показатели 2-й группы.

Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия и интенсивную терапию, 22 (21,78%) ребенка с

ЭНМТ умерло в возрасте от 3 до 93 суток. Летальный исход был зафиксирован чаще в группе детей, родившихся с меньшим гестационным возрастом, чем у недоношенных 28-31 недели гестации. Летальный исход в раннем неонатальном периоде был зафиксирован у половины детей основных групп. 22% детей меньшего гестационного возраста умерли в позднем неонатальном периоде. В структуре причин летального исхода у детей 1-й группы доминировали сепсис и внутриутробные инфекции, специфические для перинатального периода. Во 2-й группе в качестве причины смерти зафиксированы с одинаковой частотой поражение центральной нервной системы в форме ВЖК III степени с гематопагодой, БЛД, сепсис, внутриутробные инфекции, специфические для перинатального периода. Следует отметить, что летальный исход в результате развития сепсиса у детей меньшего гестационного возраста отмечался достоверно чаще, чем у новорожденных 2-й группы.

Проведенные иммунологические исследования показали, что количество основных популяций Т-лимфоцитов у детей с ЭНМТ при рождении соответствовало показателям здоровых новорожденных, что со-

Таблица 2. Параметры иммунитета у детей с ЭНМТ на 1-е сутки жизни

Показатели	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=41)	3-я группа (n=18)	P
	Me (25-75)	Me (25-75)	Me (25-75)	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,8 (5,05-6,75)	6,2 (4,85-11,45)	12,8 (10,26-13,83)	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3, 2-3} < 0,05$
Лимфоциты, %	80 (74-85,5)	72 (69,25-75,25)	36 (32,5-45)	$p_{1-2, 1-3, 2-3} < 0,001$
Нейтрофилы, %	27 (12,1-36,1)	27,2 (19,2-37,5)	64,9 (52,7-70,6)	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3, 2-3} < 0,05$
CD3, $10^9/\text{л}$	2,81 (2,09-3,71)	2,78 (1,94-3,19)	2,95 (2,72-3,33)	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,1$
CD4, $10^9/\text{л}$	1,74 (1,47-2,66)	1,91 (1,2-2,05)	1,84 (1,61-2,11)	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,1$
CD8, $10^9/\text{л}$	0,94 (0,53-1,06)	1,04 (0,82-1,68)	0,93 (0,72-1,44)	$p_{1-2} = 0,072$ $p_{1-3, 2-3} > 0,1$
CD4/CD8	2,28 (1,78-2,8)	1,74 (1,41-2,12)	2,11 (1,28-2,42)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3, 2-3} > 0,1$
CD19, $10^9/\text{л}$	0,67 (0,59-1,24)	0,89 (0,53-1,15)	0,5 (0,33-0,7)	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3} = 0,058$ $p_{2-3} < 0,05$
CD16/56, $10^9/\text{л}$	0,72 (0,56-1,1)	1,34 (0,41-1,85)	0,78 (0,48-0,96)	$p_{1-2, 1-3, 2-3} \geq 0,1$
CD95, $10^9/\text{л}$	0,38 (0,27-0,6)	0,51 (0,2-0,66)	0,18 (0,11-0,2)	$p_{1-2} = 0,829$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$
CD3 ⁺ IFN- γ , %	3,95 (1,74-8,03)	3,18 (1,89-6,09)	3,41 (1,96-6,97)	$p_{1-2, 1-3, 2-3} \geq 0,1$
CD3 ⁺ IL-4 ⁺ , %	2,65 (1,39-4,96)	1,25 (0,68-2,08)	3,99 (3,18 -6,68)	$p_{1-2, 1-3} \geq 0,1$ $p_{2-3} = 0,07$
CD3 ⁺ IFN- γ /CD3 ⁺ IL-4 ⁺ , у.е.	1,42 (1,2-1,51)	2,85 (2,78-3,02)	0,78 (0,59-1,02)	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$ $p_{1-3} = 0,06$
IFN- γ сывороточный, пг/мл	11,5 (5,31-15,42)	5,5 (1,17-9,75)	21,96 (16,2-55,28)	$p_{1-2} = 0,057$ $p_{1-3, 2-3} < 0,05$
IL-4 сывороточный, пг/мл	1,69 (0,38-2,3)	2,65 (2,11-3,85)	2,78 (2,33-3,25)	$p_{1-2, 1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,1$
Лактоферрин, нг/мл	5,22 (8,75-215,65)	77,98 (11,0-191,7)	1949 (1398-2398)	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$
Гаптоглобин, мг/дл	2,81 (0,6-2,96)	2,24 (0,55-3,66)	4,79 (4,47-6,07)	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$
Ферритин, нг/мл	34,64 (21,5-98,65)	24,07 (11,6-56,39)	225 (137,8-335,9)	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$
СРБ, мг/л	0,32 (0,21-0,47)	0,25 (0,2-0,3)	0,1 (0,1-0,1)	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3, 2-3} < 0,001$
Неоптерин, нмоль/л	26,27 (21,8-29,83)	23,31 (11,4-26,27)	24,29 (21,14-25,4)	$p_{1-2, 1-3, 2-3} \geq 0,05$

Примечание. $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$ – уровень значимости различий между группами: 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 23 – 27 неделя, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа контроля.

гласуется с данными литературы для доношенных и плодов к 21-23-й неделе гестации [5, 16] (табл. 2).

В то же время, количество лимфоцитов, готовых к апоптозу (CD95), у недоношенных детей было достоверно повышено, что указывает на особенность развития клеточного иммунитета в антенатальном периоде.

Количество В-лимфоцитов у недоношенных новорожденных превышало параметры доношенных, что связано с усилением продукции собственных иммуноглобулинов в связи с недостаточным трансплацентарным поступлением материнских IgG при глубоко недоношенной беременности. Повышенный уровень С-реактивного белка свидетельствовал о наличии воспалительного процесса.

Наряду с этим, на момент рождения, дети с ЭНМТ характеризовались преимущественным снижением факторов неспецифической резистентности, проявившимся нейтропенией, низкими уровнями острофазных белков, сывороточного интерферона, что оказывало негативное влияние на процесс естественной микробной колонизации кишечника в раннем периоде адаптации.

По данным литературы, здоровым новорожденным и детям первых месяцев жизни свойственно развитие иммунного ответа по Th-2 пути, отражающего превалирование продукции противовоспалительных цитокинов [9, 10]. При исследовании внутриклеточного синтеза цитокинов IFN- γ и IL-4, у детей с ЭНМТ выявлено смещение в сторону Th1-зависимого пути, указывающего на провоспалительную направленность иммунных реакций.

Известно, что уравновешенный баланс Th1/Th2 хелперов определяется, в том числе, бактериальной колонизацией кишечника нормофлорой [13, 14]. В результате бактериологического исследования фекалий детей с ЭНМТ выявлено, что на 5-7 сутки жизни практически у 50% детей обеих групп отсутствовала кишечная микрофлора, у остальных преобладала грамположительная флора, которая была представлена коагулазонегативными стафилококками (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus haemolyticus*) и энтерококками (*Enterococcus faecium*). Энтеробактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichiae coli*) и неферментирующие грамотрицательные бактерии, представленные

Stenotrophomonas maltophilia и *Pseudomonas aeruginosa*, колонизировали кишечник детей основных групп примерно в 20% случаев.

В возрасте 12-33 суток у всех детей с ЭНМТ на фоне системной антибактериальной терапии наблюдалась общая тенденция колонизации кишечника – преобладание грамположительной кокковой флоры, обусловленное селекцией резистентных к применяемым антибактериальным препаратам кокков. Колонизация кишечника энтеробактериями и неферментирующими бактериями, в том числе в составе микст-флоры, увеличивалась к 12-33 суткам жизни.

Секреторный IgA является основным фактором, характеризующим местный иммунитет. При исследовании IgA в копрофильтратах, у детей меньшего срока гестации выявлены низкие уровни данного Ig в течение всего периода наблюдения (снижение относительно недоношенных 2-й группы в 1,5 раза, относительно группы контроля – в 2 раза). Низкий уровень sIgA на фоне проводимой всем детям с ЭНМТ пассивной иммунизации может свидетельствовать о функциональном неполноценном ответе клеток, синтезирующих IgA у детей с ЭНМТ меньшего срока гестации. Дефицит IgA, который препятствует прикреплению бактерий к слизистой кишечника и обеспечивает формирование местного иммунитета, характеризует недостаточность локального иммунитета и снижение местной защиты у детей меньшего гестационного возраста.

В условиях антибиотикотерапии и пассивной иммунизации у детей с ЭНМТ к гестационному возрасту доношенного ребенка наблюдалась трансформация микрофлоры: кокковая флора кишечника вытеснялась условно-патогенными микроорганизмами, снижение колонизации грамположительной флорой выявлено у детей меньшего гестационного возраста. Доминирование

условно-патогенной флоры в составе биоценоза кишечника новорожденных с ЭНМТ по достижении ими 38-40 недель ПКВ обуславливало особенности реализации иммунного ответа этих детей на антигенную нагрузку.

Несмотря на сохранение лейкопении и нейтропении, иммунная система детей с ЭНМТ по достижении возраста доношенного ребенка обладала высоким цитотоксическим потенциалом, связанным с повышением NK-клеток (рис. 1).

Вместе с тем, нарушение белково-синтетической функции печени, о котором свидетельствовало снижение уровня белков острой фазы, приводит к дефициту гуморальных факторов и обуславливает компенсаторное увеличение количества В-клеток, наблюдаемое с момента рождения.

Уровень неоптерина, синтез которого связан с активацией иммунитета, у недоношенных меньшего срока гестации был достоверно снижен, характеризую общую снижение факторов врожденного иммунитета.

Особенностью гуморального иммунитета у детей с ЭНМТ являлось сохранение Th1-зависимого иммунного ответа.

Вовлеченность процесса микробной колонизации в формирование иммунного ответа у детей с ЭНМТ подтверждается большим количеством корреляционных связей. По достижении возраста доношенного ребенка у детей с ЭНМТ обнаружена отрицательная корреляционная связь уровней острофазных белков с грамположительными кокками, свидетельствующая об участии кокковой флоры в формировании гуморального иммунного ответа. Отрицательная связь между выявлением условно-патогенных энтеробактерий и иммунорегуляторным индексом CD4/CD8, обнаруженная у детей 1-й группы, может свидетельствовать об участии популяции хелперов в элиминации этих условных патогенов.

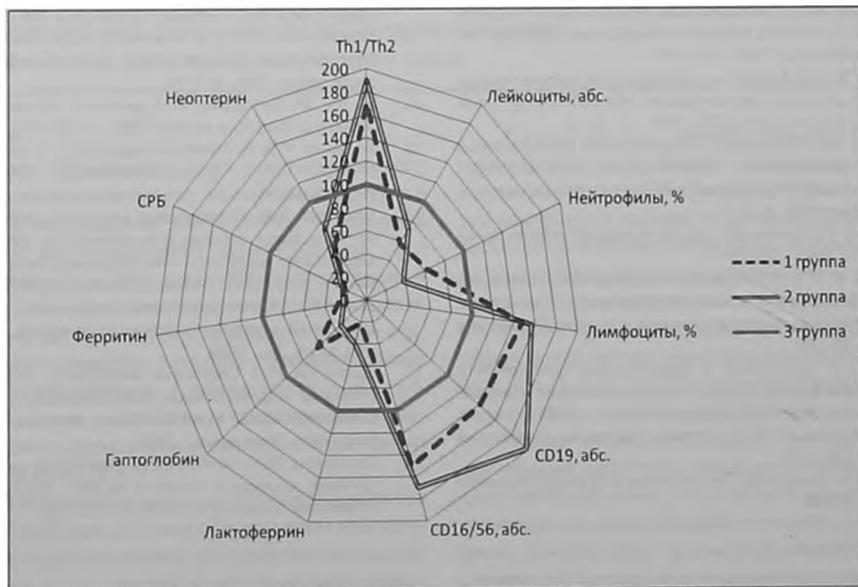


Рис. 1. Параметры иммунитета у детей с ЭНМТ в 38-40 недель ПКВ.

Таким образом, дети с ЭНМТ меньшего гестационного возраста (23-27 недель), по сравнению с недоношенными, родившимися в сроке гестации 28-31 неделя, характеризуются более высокой частотой развития в неонатальном периоде внутрижелудочковых кровоизлияний III степени, церебральной ишемии III степени, бронхолегочной дисплазии тяжелой степени, внутриутробной пневмонии, гемодинамически значимого открытого артериального протока, ретинопатии III степени, с высоким летальным исходом в течение первых 3-х месяцев жизни.

Иммунная система недоношенных новорожденных с ЭНМТ при рождении характеризуется преимущественным снижением факторов неспецифической резистентности, проявившемся лейкопенией, нейтропенией, снижением содержания острофазных белков (лактоферрина, ферритина, гаптоглобина), уровня провоспалительного цитокина IFN- γ на фоне повышенной экспрессии молекул готовности к апоптозу (CD95) и увеличения концентрации С-реактивного белка. Соотношение INF- γ и IL-4 продуцирующих Т-лимфоцитов смещено в сторону Th-1 пути. По достижении возраста доношенного ребенка наряду с сохранением лейкопении и нейтропении, сниженным содержанием острофазных белков (лактоферрина, ферритина и СРБ), у всех детей с ЭНМТ отмечается увеличение количества В-лимфоцитов и НК-клеток. Особенностью неспецифического гуморального иммунитета детей с ЭНМТ являлось сохранение Th1-зависимого иммунного ответа. У детей, родившихся в сроке гестации 23-27 недель, на фоне выявленных признаков, имеет место снижение концентрации неоптерина, у детей, родившихся в сроке гестации 28-31 неделя – снижение уровня гаптоглобина.

У всех детей с ЭНМТ на 5-7 сутки жизни имеет место колонизация кишечника грамположительными кокками. В условиях антибиотикотерапии и пассивной иммунизации к гестационному возрасту доношенного ребенка наблюдается трансформация микрофлоры: кокковая флора кишечника вытесняется условно-патогенными микроорганизмами, причем в большей степени у детей, родившихся с меньшим сроком гестации, что сопряжено с нарушением как локального (снижение sIgA в копрофильtrate), так и системного (снижение неоптерина в крови) иммунитета.■

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

Литература:

1. Шалина Р.И. Перинатальные исходы у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2004; 4: 57-63.
2. Язык Г.В. Проблемы и перспективы выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела. Вестник Российской АМН 2008; 12: 41-44.
3. Кулаков В.И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006; 4: 8-11.
4. Verboove-Vanhorick S.P. Low birth-weight infants. Social Pediatrics 1995; 380-393.
5. Брагина Н. К. Субпопуляции лимфоцитов пуповинной и периферической крови новорожденных: анализ с использованием моноклональных антител. Педиатрия 1989; 9: 96-100.
6. 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.
7. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов. Педиатрия 2007; 3: 125-127.
8. Ветра Я.Я. Цитокины. Гематология и трансфузиология 2000; 4: 45-49.
9. Володин Н.Н. Иммунология интранатального периода: проблемы и перспективы. Педиатрия 2001; 4: 4-8.
10. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Цитокины и воспаление 1997; 2: 7-14.
11. Mazor M. Cytokines and preterm labour. Fetal and Maternal Medicine review 1995; 7: 207-233.
12. Бельмер С.В. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования. Лечащий врач 2004; 9: 49-52.
13. Булатова Е.М. Становление кишечной микрофлоры в постнатальном периоде и ее значение в формировании адаптивного иммунного ответа и иммунологической толерантности. Вопросы современной педиатрии 2007; 3: 53-61.
14. Акоев Ю.С. Функциональные особенности недоношенных детей в раннем онтогенезе: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук, М., 1999.
15. Антипова И.П. Состояние микробного биоценоза кишечника недоношенных новорожденных детей при различных видах вскармливания: автореф. дис. ... канд. мед. наук, Ярославль, 2005.
16. Алакаева И.Б. Особенности гемопоэза во внутриутробном периоде и влияние на него внутриутробных инфекций. Педиатрия 2009; 4: 122-125.