

*На правах рукописи*

**ЧАРИПОВА  
БИБИГУЛЬ ТОЛЕГЕНОВНА**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
И ХАРАКТЕР МИКРОБНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ  
У ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ**

14.01.08 – Педиатрия

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор **Ковалев Владислав Викторович**

доктор медицинских наук, доцент **Чистякова Гузель Нуховна**

**Официальные оппоненты:**

**Мальчиков Игорь Александрович** доктор медицинских наук, доцент, ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора, руководитель лаборатории респираторно-вирусных инфекций

**Громада Наталья Евгеньевна** доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, доцент кафедры педиатрии ФПК и ПП

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «12» февраля 2013 г. в 10 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с текстом автореферата – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak.ed.gov.ru](http://vak.ed.gov.ru) и на сайте академии: [www.usma.ru](http://www.usma.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д 208.102.02

доктор медицинских наук, профессор

**Гришина Ирина Федоровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Внедрение в практику здравоохранения 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 при рождении (ЭНМТ) и позволило перейти с 2012 года к новым критериям живорожденности, рекомендуемым Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) – оказание медицинской помощи в полном объеме всем младенцам с весом 500 грамм и гестационным возрастом 22 недели и более (Е.Н.Байбарина, З.Х.Сорока, 2011; Е.Н.Байбарина, Д.Н.Дегтярев, 2011; Р.И.Шалина, Е.Б.Херсонская, Е.М.Карачунская [и др.], 2003; М.Г.Дегтярева, О.А.Ворон, О.А.Бабак, 2006; А.И.Хазанов, 2009; приказ Минздравсоцразвития РФ 1687н от 27.12.2011 г.; Г.В.Яцык, Е.П.Бомбардинова, Н.А.Харитонова, 2008).

Вместе с тем, снижение смертности детей с ЭНМТ привело к росту неонатальной заболеваемости и увеличению числа детей, имеющих тяжелые неврологические исходы. Именно дети с осложнениями периода новорожденности составляют основную группу риска для инвалидизации в детском возрасте, что определяет актуальность проблемы качества последующей жизни детей, потребовавших реанимационной помощи в период новорожденности (Р.И.Шалина, Ю.В.Выхристюк, С.В.Кривоножко, 2004; Г.В.Яцык, Е.П.Бомбардинова, Н.А.Харитонова, 2008).

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 наибольшую подверженность глубоконедоношенных детей к развитию различных патологических состояний (В.И.Кулаков, А.Г.Антонов, Е.Н.Байбарина, 2006; S.P.Verboove-Vanhorick, 1995).

С современных позиций для формирования иммунной системы в постнатальном периоде главенствующую роль среди прочих факторов играет микрофлора кишечника (С.В.Бельмер, А.В.Малкоч, 2004; Е.М.Булатова, Н.М.Богданова, 2007; Ю.А.Копанев, А.Л.Соколов, 2002). Становление микробиоценоза у недоношенных детей зависит от гестационного возраста, особенностей течения неонатального периода и характеризуется различным соотношением микроорганизмов (Ю.С.Акоев, 1999; Н.И.Урсова, 2006).

В связи с этим актуальным является изучение иммунологических параметров у новорожденных с ЭНМТ в условиях постнатальной колонизации условно-патогенной микрофлорой. Отсутствие исследований, посвященных вышеизложенной проблеме у глубоко недоношенных детей определило цель работы.

### **Цель исследования**

На основании изучения клинических и иммунологических параметров, характера микробной колонизации определить прогностические критерии развития перинатальной патологии у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинические особенности детей, родившихся с ЭНМТ, при рождении, в 38-40 недель постконцептуального возраста (ПКВ) и скорректированного одного года жизни.
2. Оценить состояние местного и системного иммунитета у детей с ЭНМТ при рождении и в возрасте доношенного ребенка.
3. Выявить особенности структуры бактериальной колонизации различных локусов новорожденных с ЭНМТ при рождении и до 38-40 недель постконцептуального возраста.
4. Определить прогностические критерии формирования перинатальной патологии у детей с ЭНМТ, предложить алгоритм дополнительного обследования данной категории новорожденных с учетом иммунологических параметров.

### **Научная новизна**

Получены новые данные об особенностях функционирования иммунной системы у новорожденных с ЭНМТ при рождении и по достижению возраста доношенного ребенка.

Определены общие признаки, характерные для всех детей с ЭНМТ – супрессия эритропоэза, лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз, сохраняющиеся с момента рождения и до 38-40 недель ПКВ, повышенная готовность клеток иммунной системы к апоптозу при рождении.

Выявлены особенности иммунной системы детей с ЭНМТ, родившихся в сроке 23-27 недель гестации: при рождении – снижение содержания IL-4 по сравнению с доношенными новорожденными, по достижению 38-40 недель постконцептуального возраста – снижение концентрации неоптерина в периферической крови и секреторного IgA в копрофильтратах по сравнению с детьми контрольной группы. У детей с ЭНМТ, родившихся в сроке 28-31 неделя гестации – снижение абсолютного количества CD4<sup>+</sup>-клеток, иммунорегуляторного

индекса, содержания гаптоглобина, повышение соотношения INF- $\gamma$  и IL-4 продуцирующих клеток в спонтанном и стимулированном тесте по достижению 38-40 недель постконцептуального возраста, по сравнению с доношенными детьми.

Установлено, что у всех детей с ЭНМТ на фоне системной антибактериальной терапии наблюдается общая тенденция колонизации кишечника – преобладание грамположительной кокковой микрофлоры на 5-7 сутки жизни, со сменой на колонизацию грамотрицательными бактериями, доля которых к возрасту 38-40 недель постконцептуального возраста повышается.

### **Практическая значимость**

В результате проведенного исследования определены прогностические критерии формирования перинатальной патологии – вес ребенка при рождении, количество эритроцитов, уровень гемоглобина в венозной крови и концентрация гаптоглобина в пуповинной крови, гестационный возраст ребенка при рождении, концентрации INF- $\gamma$ , С-реактивного белка в пуповинной крови, на основании которых предложены способ оценки жизнеспособности и способ прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении, а также алгоритм дополнительного обследования данной категории новорожденных.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Состояние здоровья детей, родившихся с ЭНМТ, характеризуется высокой частотой формирования неврологической патологии, развития дыхательных нарушений, инфекционных осложнений, тяжесть которых в неонатальном периоде выше у недоношенных меньшего срока гестации.

2. Иммунная система детей с ЭНМТ характеризуется преимущественным снижением факторов неспецифической резистентности на фоне смены структуры микробной колонизации с грамположительной кокковой флоры на грамотрицательную условно-патогенную микрофлору.

3. Оценка жизнеспособности и прогнозирование риска развития бронхолегочной дисплазии у новорожденных с ЭНМТ возможна в раннем неонатальном периоде на основании определения ряда показателей.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого Совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, IV региональном научном форуме «Мать и дитя» (Екатеринбург, 2010), 4-й Всероссийской конференции «Иммунология репродукции» (Пермь, 2010), XIV

Всероссийском научном Форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе: «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (С-Петербург, 2011), II Конгрессе акушеров-гинекологов Урала «Служба охраны здоровья матери и ребенка на пути к модернизации здравоохранения» (Екатеринбург, 2011), IX Российской конференции иммунологов Урала, посвященной 90-летию профессора Л.Я. Эберта (Челябинск, 2011); II Конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Екатеринбург, 2012).

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 8 публикаций в печатных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследований, представленные в диссертации, внедрены в практику отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в учебный процесс ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, а также в практику ГБУЗ СО «ОДКБ №1» Областного перинатального центра и МБУ «ГКБ №14» г. Екатеринбурга. Разработан «Способ оценки жизнеспособности новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении» (приоритетная справка № 2012106928/15 от 27 февраля 2012 года), а также «Способ прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении» (приоритетная справка № 2012126505/15 от 25 июня 2012 года).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 163 источника, в том числе 46 иностранных. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 6 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Для выполнения поставленных задач проведено сравнительное когортное обследование 119 новорожденных детей (дети с ЭНМТ при рождении – 101, здоровые доношенные новорожденные – 18) в период с 2008 по 2011 гг.

Критерий включения в основные группы – масса тела при рождении менее 1000 г. Критерии исключения – несоответствие критерию включения, наличие врожденных пороков развития, генетической патологии, гемолитической болезни.

В ходе исследования в зависимости от срока гестации дети с ЭНМТ были

разделены на две группы относительно 28 недель – гестационного срока, считающегося «зоной крайней незрелости» для новорожденных согласно МКБ-10.

1-ю группу составили 60 новорожденных с экстремально низкой массой тела, родившихся в сроке гестации 23-27 недель;

2-я группа – 41 новорожденный с экстремально низкой массой тела, родившийся в сроке гестации 28-31 неделя.

3-ю группу (группу контроля) составили 18 здоровых доношенных новорожденных детей, родившихся у женщин благоприятного репродуктивного возраста, не имеющих соматических и гинекологических заболеваний, с беременностью, завершившейся неосложненными родами и послеродовым периодом. Все новорожденные группы контроля были приложены к груди матери в родовом зале, находились на грудном вскармливании, выписаны домой на 4-5-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Иммунологические и бактериологические исследования проведены в ходе проспективного анализа у 51 ребенка с ЭНМТ и 18 здоровых доношенных детей.

Экзамениционную группу для проверки эффективности способа оценки жизнеспособности и способа прогнозирования развития БЛД составили 35 недоношенных новорожденных с ЭНМТ при рождении.

Методы исследования. Анамнестический: анализ медицинской документации (индивидуальные обменные карты беременных женщин, истории родов, истории болезни новорожденных, индивидуальные карты развития детей).

Клинические: оценка состояния ребенка при рождении и в период ранней адаптации: показатель по шкале Апгар, антропометрические показатели, анализ структуры заболеваемости в периоде ранней постнатальной адаптации, а также катанестическое обследование в возрасте 15 месяцев жизни с изучением динамики физического, нервно-психического развития, соматической заболеваемости.

Гематологические: уровень гемоглобина, гематокрита, содержание форменных элементов периферической крови определяли на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60-OT18» (Франция).

Биохимические: определение уровня общего белка, глюкозы в сыворотке крови осуществляли с использованием тест-наборов фирмы «Cormeu» (Польша) на автоматическом биохимическом анализаторе «Saphire 400» (Япония). Определение парциального напряжения газов крови и показателей кислотно-основного состояния проводили с использованием автоматической системы «Gem Premier 3100» фирмы «Instrumentation Laboratory Co» (США) и реактивов того же производителя.

Иммунологические: оценку субпопуляционного состава лимфоцитов ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD16/56^+$ ), содержание клеток, экспрессирующих маркеры функционального состояния лимфоцитов  $CD95$ ,  $CD45RA$ ,  $CD45RO$  и внутриклеточные цитокины  $INF-\gamma$ ,  $IL-4$  проводили методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе «FACSCalibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием моноклональных антител того же производителя. Для определения спонтанной и индуцированной продукции цитокинов цельную кровь инкубировали в условиях 5%  $CO_2$ , после чего клетки фиксировали, пермеабелизировали и окрашивали специфическими моноклональными антителами.

Иммуноферментные: уровни медиаторов межклеточного взаимодействия определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с рекомендациями фирм-изготовителей реагентов. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли с помощью тест-систем фирмы «Biomerica» (США); уровни лактоферрина, ферритина,  $IL-4$ ,  $IFN-\gamma$ , секреторного иммуноглобулина А в кале – с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия); содержание неоптерина – с помощью наборов фирмы «IBL» (Германия). Содержание гаптоглобина и церулоплазмينا определяли методом турбодиметрии с помощью наборов фирмы «Sentinel» (Италия). Детекцию результатов исследования проводили на иммуноферментных анализаторах «Victor» фирмы «LKB Wallac» и «Multiskan MCC/340» фирмы «Labsystems» (Финляндия).

Микробиологические: исследование фекалий и трахео-бронхиального аспирата (ТБА) на микрофлору проводили по методике количественного посева Ю. М. Фельдман и соавт. (1984). Для выделения патогенных энтеробактерий использовали питательные среды, рекомендованные приказом № 535 МЗ РФ от 22.04.1985. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью коммерческих биохимических тест-систем фирмы «LACHEMA» (Чехия). Определение чувствительности клинически значимых штаммов осуществляли диск-диффузионным методом согласно МУК 4.2.1890-04. Культивирование образцов крови осуществляли в приборе для быстрого обнаружения бактерий и грибов в клинических образцах крови «ВАСТЕС 9050» (США).

Биофизические: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эхокардиография (ЭхоКГ), нейросонографическое (НСГ) исследование головного мозга проводили по стандартным методикам с помощью ультразвукового сканера «PHILIPS HD 15» (США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с

использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows 98, «Statistica 6.0» с предварительной оценкой нормальности распределения. При нормальном распределении признака данные приводились в виде средней величины и стандартного отклонения. Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента, статистически значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ , в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони (различия считались статистически значимыми, если уровень значимости не превышал 0,01). Так как большинство исследуемых показателей имели распределение, отличающееся от нормального, проводили интерквартильный анализ с вычислением медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (P25%-P75%). Для оценки достоверности различий между количественными признаками критерий Манна-Уитни, качественных – критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Исследование взаимосвязи между параметрами проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (r). Результаты считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,01$ . Корреляционные зависимости были распределены по силе связи: сильная ( $r = 1-0,80$ ), умеренная ( $r = 0,79-0,60$ ) и слабая ( $r < 0,60$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клинико-anamнестическая характеристика детей с ЭНМТ**

Анализ анамнестических данных матерей исследуемых групп выявил наличие различной экстрагенитальной патологии: болезней системы кровообращения у женщин обеих групп, представленных артериальной гипертензией I-III степени (23,3% и 26,8% у женщин 1-й и 2-й групп соответственно,  $p < 0,05$ ), у женщин 1-й группы – патологий эндокринной системы в виде ожирения I-III степени и гиперандрогении ( $p < 0,05$ ), болезней крови, проявившихся, в основном, анемией легкой степени тяжести.

Рождению детей с ЭНМТ предшествовало осложненное течение настоящей беременности и родов: преэклампсия тяжелой степени зарегистрирована у 45% и 41,5% женщин 1-й и 2-й групп соответственно ( $p < 0,01$ ), хроническая фетоплацентарная недостаточность субкомпенсированная – у 28,3% и 36,6%, декомпенсированная – у 16,7% и 48,8% женщин 1-й и 2-й групп соответственно ( $p < 0,01$ ). Средний возраст женщин, родивших детей с ЭНМТ составил более 30 лет ( $31,6 \pm 6,1$  лет и  $32,4 \pm 5,25$  лет в 1-й группе и 2-й группе соответственно против

29,3±4,13 года в контрольной группе), что считается одним из факторов риска рождения недоношенного ребенка.

Наступление настоящей беременности у 16,8% матерей основных групп произошло в результате процедур вспомогательных репродуктивных технологий, при этом у матерей 1-й группы достоверно чаще, чем во 2-й группе ( $p<0,01$ ). У женщин основных групп выявлена повышенная частота оперативного родоразрешения (73,3% и 92,7% в 1-й и 2-й группе соответственно против 27,7% в контрольной группе,  $p<0,01$ ) и патологии плаценты (25% и 14,6% в 1-й и 2-й группе соответственно,  $p<0,01$ ).

Патологическое течение беременности, преждевременные роды, большой удельный вес оперативных родов способствуют рождению ребенка в состоянии гипоксии и осложняют период постнатальной адаптации. Более низкая, чем у доношенных новорожденных, оценка по шкале Апгар у детей основных групп как на 1-й минуте: 3,21±1,06 и 3,6±1,3 балла у детей 1-й и 2-й групп соответственно ( $p<0,01$ ), так и на 5-й минутах жизни: 5,2±0,7 и 5,4±0,7 балла у детей 1-й и 2-й групп соответственно ( $p<0,01$ ), свидетельствовала о большей тяжести перинатальной асфиксии.

Отмечена высокая частота встречаемости синдрома задержки развития плода (СЗРП) в основных группах. У детей с ЭНМТ, родившихся в сроке 28-31 неделя, данный синдром зарегистрирован в 2 раза чаще по сравнению с 1-й группой. Симметричная форма СЗРП (пропорциональное уменьшение всех размеров тела плода по отношению к средним параметрам для данного срока беременности) также преобладала в 4 раза чаще у детей большего гестационного возраста.

Многоплодие наблюдалось в обеих основных группах, при этом в группе детей, родившихся в сроке гестации 23-27 недель, в 3 раза чаще встречались дети из двоен и троен.

В структуре заболеваемости детей с ЭНМТ обеих групп преобладала сочетанная патология. У доношенных детей данная патология не диагностирована. На момент рождения у каждого ребенка (100%) имел место респираторный дистресс-синдром (РДС) различной степени тяжести, потребовавший проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у 99% детей в течение длительного времени (от 1 до 51 суток) (рис.1). К концу раннего неонатального периода у всех детей с ЭНМТ сформировалось гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы различной степени тяжести.

По данным нейросонографии, 100% недоношенных 1-й группы и более 80% детей 2-й группы в первые сутки жизни имели признаки церебральной ишемии (ЦИ) III степени, глубокой морфологической незрелости, у 14,63% детей, родившихся с большим сроком гестации, диагностирована церебральная ишемия II степени.

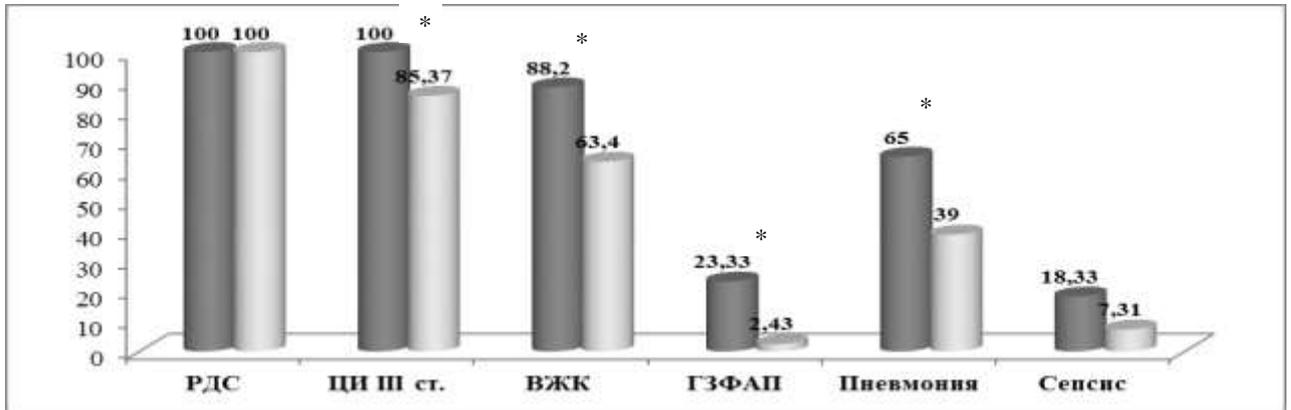


Рис. 1. Структура заболеваемости детей с ЭНМТ в раннем неонатальном периоде (%).

Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС – церебральная ишемия в сочетании с внутрижелудочковым кровоизлиянием (ВЖК) I - III степени – диагностировалось у детей со сроком гестации 23-27 недель в 1,4 раза чаще, чем у недоношенных с большим гестационным сроком. Дети с ЭНМТ меньшего гестационного возраста при рождении чаще имели более тяжелые патоморфологические изменения ЦНС в виде массивных внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК II-III степени).

Гемодинамически значимый функционирующий открытый артериальный проток (ГЗФАП) 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 не выявлено.

К возрасту доношенного ребенка у детей с ЭНМТ сохранялось ишемически-геморрагическое поражение ЦНС на том же уровне, что и при рождении (рис.2).

У всех детей с ЭНМТ диагностирована анемия недоношенных, потребовавшая проведения трансфузии эритроцитарной массы, в среднем  $2,42 \pm 1,05$  раз в 1-й группе и  $1,61 \pm 1,2$  раза – во 2-й группе.

При клинико-рентгенологическом обследовании, бронхолегочная дисплазия (БЛД) тяжелой степени в 3 раза чаще диагностировалась у детей с меньшим гестационным сроком ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты согласуются с данными других авторов, отмечающих, что БЛД реализуется преимущественно у недоношенных детей, находящихся на ИВЛ, заболеваемость обратно пропорциональна гестационному возрасту (М.В. Фомичев, 2007).

Значимые различия выявлены в частоте встречаемости ретинопатии – заболевания, развивающегося исключительно у недоношенных детей, при этом, чем менее зрелым рождается ребёнок, тем выше частота патологии. Так, ретинопатия II степени в 2,4 раза чаще выявлялась у детей с большим гестационным возрастом, тогда как ретинопатия тяжелой III степени имела место у каждого четвертого ребенка, родившегося в сроке 23-27 недель (в 7 раз чаще, чем во 2-й группе,  $p < 0,01$ ).



Рис. 2. Структура заболеваемости детей с ЭНМТ в 38-40 недель ПКВ (%).

Продолжительность нахождения на ИВЛ у детей 1-й группы была в 3,3 раза выше, чем у новорожденных 2-й группы ( $p < 0,01$ ). Подавляющее большинство новорожденных с ЭНМТ нуждалось в пролонгированной респираторной поддержке вследствие выраженной морфофункциональной незрелости легких и развития РДС.

Прежде чем перейти на самостоятельное дыхание, всем детям требовалась респираторная поддержка методом СРАР от 2-х до 29 суток в обеих группах.

Продолжительность пребывания в ОРИТН детей, родившихся в гестационном возрасте 23-27 недель, в 2 раза превышала аналогичный показатель детей 2-й группы ( $p < 0,01$ ). В то же время, длительность нахождения на втором этапе выхаживания в отделении ранней реабилитации новорожденных практически не отличалась между группами. Общая продолжительность пребывания в стационаре у детей с ЭНМТ меньшего гестационного возраста была в 1,3 раза выше, чем у новорожденных 2-й группы.

Среди всех детей с ЭНМТ количество умерших в возрасте от 3 до 93 суток составило 21,78% (22 ребенка). В группе детей меньшего гестационного срока летальный исход за период наблюдения был зафиксирован в 3,07 раза чаще, чем во 2-й группе ( $p < 0,01$ ).

Причинами летального исхода явились: поражение центральной нервной системы в форме ВЖК III степени с гемотампонадой (11,1% и 25% детей 1-й и 2-й групп соответственно), БЛД (5,5% и 25% детей 1-й и 2-й групп соответственно),

сепсис (44,4% и 25% детей 1-й и 2-й групп), инфекции, специфичные для перинатального периода (P39.9 по МКБ-10) (38,88% и 25% детей 1-й и 2-й групп соответственно). Летальный исход в результате сепсиса отмечался достоверно чаще у детей меньшего гестационного возраста.

Проведено катamnестическое обследование 18 детей с ЭНМТ при рождении в скорректированном возрасте 1 года (15 месяцев жизни): – 9 детей, родившихся с гестационным возрастом менее 28 недель (1-я группа, 9 детей, родившихся в сроке гестации более 28 недель (2-я группа).

В возрасте 15 месяцев у 88,9% детей 1-й группы и у 100% пациентов 2-й группы наблюдался дефицит массы тела, т.е. величина их массы располагалась в области низких и очень низких величин.

У всех недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ, по достижению 15 месяцев скорректированного возраста имелись изменения со стороны нервной системы. Инвалидность среди наблюдаемых нами глубоконедоношенных детей была оформлена у 2 (22,22%) пациентов, родившихся с ЭНМТ в гестационном возрасте менее 28 недель, в виде сочетания детского церебрального паралича и двусторонней ретинопатии.

### Результаты иммунологического и бактериологического исследования

При анализе показателей пуповинной крови у детей с ЭНМТ выявлена лейкоцитопения, сопровождавшаяся нейтропенией и относительным лимфоцитозом, более выраженным у детей меньшего срока гестации (табл. 1).

Таблица 1

### Иммунологические параметры детей обследуемых групп на 1-е сутки жизни

Показатели	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=26)	3-я группа (n=18)	p
	Me (25-75)	Me (25-75)	Me (25-75)	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,8 (5,05-6,75)	6,2 (4,85-11,45)	12,84 (10,26-13,83)	p <sub>1-2</sub> >0,1 p <sub>1-3, 2-3</sub> <0,01
Нейтрофилы, %	24 (11-31)	24 (17-32,5)	59 (53-62)	p <sub>1-2</sub> >0,1 p <sub>1-3, 2-3</sub> <0,01
Лимфоциты, %	80 (74-85,5)	72 (69,25-75,25)	36 (32,5-45)	p <sub>1-2, 1-3, 2-3</sub> <0,01
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,52 (3,64-4,91)	4,26 (3,67-6,79)	4,58 (4,28-5,1)	p <sub>1-2, 1-3, 2-3</sub> ≥0,05
CD3, 10 <sup>9</sup> /л	2,81 (2,09-3,71)	2,78 (1,94-3,19)	2,95 (2,72-3,33)	p <sub>1-2, 1-3, 2-3</sub> ≥0,05
CD19, 10 <sup>9</sup> /л	0,67 (0,59-1,24)	0,89 (0,53-1,15)	0,5 (0,33-0,7)	p <sub>1-2, 2-3</sub> >0,1 p <sub>1-3</sub> =0,049
CD4, 10 <sup>9</sup> /л	1,74 (1,47-2,66)	1,91 (1,2-2,05)	1,84 (1,61-2,11)	p <sub>1-2, 1-3, 2-3</sub> ≥0,05
CD8, 10 <sup>9</sup> /л	0,94 (0,53-1,06)	1,04 (0,82-1,68)	0,93 (0,72-1,44)	p <sub>1-2, 1-3, 2-3</sub> >0,1
CD16/56, 10 <sup>9</sup> /л	0,72 (0,56-1,1)	1,34 (0,41-1,85)	0,78 (0,48-0,96)	p <sub>1-2, 1-3, 2-3</sub> ≥0,05
CD4/CD8	2,28 (1,78-2,8)	1,74 (1,41-2,12)	2,11 (1,28-2,42)	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>1-3, 2-3</sub> >0,1

Примечание. p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – уровень значимости различий между группами детей: 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 23 - 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Содержание основных популяций Т-лимфоцитов у детей с ЭНМТ при рождении соответствовало показателям здоровых новорожденных, что согласуется с данными литературы для доношенных и плодов к 21-23-й неделе гестации (A.Durandy, 1987).

У детей основных групп выявлено увеличение количества В-лимфоцитов, которое может быть связано как с необходимостью усиленной продукции собственных иммуноглобулинов в связи с недостаточным трансплацентарным поступлением материнских IgG при глубокой недоношенности, так и с компенсаторной реакцией на дефицит гуморальных факторов.

В пуповинной крови новорожденных с ЭНМТ отмечалось достоверное повышение количества активированных лимфоцитов, несущих маркер готовности клеток к апоптозу - CD95<sup>+</sup> (0,38\*10<sup>9</sup>/л и 0,51\*10<sup>9</sup>/л в 1-й и 2-й группах соответственно, против 0,18\*10<sup>9</sup>/л у детей группы контроля).

Содержание Т-лимфоцитов, спонтанно синтезирующих IFN- $\gamma$ , в пуповинной крови обследованных детей достоверно не отличалось (табл. 2). У новорожденных 23-27 недель гестации наблюдалось повышение относительного числа IL-4-продуцирующих клеток, вследствие чего значение соотношения регуляторных субпопуляций Th1 и Th2 у детей этой группы было снижено относительно 2-й группы.

Таблица 2

### Уровни медиаторов межклеточного взаимодействия в пуповинной крови детей обследуемых групп

Показатели	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=26)	3-я группа (n=18)	p
	Me (25-75)	Me (25-75)	Me (25-75)	
Про- и противовоспалительные цитокины				
CD3+IFN- $\gamma$ + / CD3+IL-4+ спонтанный, у.е.	1,18 (1,09-1,42)	2,85 (2,78-3,02)	0,78 (0,59-1,01)	<b>p<sub>1-2, 1-3, 2-3</sub>&lt;0,01</b>
IFN- $\gamma$ сывороточный, пг/мл	11,5 (5,31-15,42)	5,5 (1,17-9,75)	21,96 (16,24-55,28)	p <sub>1-2</sub> $\geq$ 0,05 <b>p<sub>1-3, 2-3</sub>&lt;0,05</b>
IL-4 сывороточный, пг/мл	1,69 (0,38-2,3)	2,65 (2,11-3,85)	2,78 (2,33-3,25)	<b>p<sub>1-2, 1-3</sub>&lt;0,01</b> p <sub>2-3</sub> $>$ 0,1
Белки острой фазы				
Лактоферрин, нг/мл	5,22 (8,75-215,65)	77,98 (11,05-191,7)	1949 (1398-2398)	p <sub>1-2</sub> $>$ 0,1 <b>p<sub>1-3, 2-3</sub>&lt;0,01</b>
Гаптоглобин, мг/дл	2,81 (0,6-2,96)	2,24 (0,55-3,66)	4,79 (4,47-6,07)	p <sub>1-2</sub> $>$ 0,1 <b>p<sub>1-3, 2-3</sub>&lt;0,01</b>
Ферритин, нг/мл	34,64 (21,53-98,65)	24,07 (11,65-56,39)	225 (137,85-335,9)	p <sub>1-2</sub> $>$ 0,1 <b>p<sub>1-3, 2-3</sub>&lt;0,01</b>
СРБ, мг/л	0,32 (0,21-0,47)	0,25 (0,2-0,3)	0,1 (0,1-0,1)	p <sub>1-2</sub> $>$ 0,1 <b>p<sub>1-3, 2-3</sub>&lt;0,01</b>
Неоптерин, нмоль/л	26,27 (21,77-29,83)	23,31 (11,42-26,27)	24,29 (21,14-25,38)	p <sub>1-2, 1-3, 2-3</sub> $\geq$ 0,05

Примечание. p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – уровень значимости различий между группами детей: 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 23 - 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Однако, содержание противовоспалительного IL-4 в пуповинной крови детей меньшего гестационного возраста было практически в 2 раза ниже относительно аналогичных показателей детей 2-й группы и группы контроля. Несмотря на отсутствие отличий в относительном количестве Th1-лимфоцитов, у детей основных групп отмечено более чем пятикратное снижение уровня IFN- $\gamma$  в пуповинной крови по сравнению с доношенными новорожденными, что характеризует снижение функциональной активности IFN- $\gamma$ -продуцирующих Т-лимфоцитов у недоношенных с ЭНМТ.

Поскольку системе интерферонов ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) принадлежит ведущая роль в надзоре за постоянством гомеостаза, позволяющая влиять на весь комплекс защитных реакций организма, снижение концентрации IFN- $\gamma$ , который является важнейшим фактором неспецифической резистентности, обуславливает тяжесть течения адаптационного процесса. При проведении корреляционного анализа выявлена обратная зависимость между гестационным возрастом при рождении и соотношением лимфоцитов, синтезирующих IFN- $\gamma$  и IL-4 ( $r=-0,89$  при  $p=0,04$ ) в 1-й группе, а также прямая зависимость между сроком гестации и сывороточным уровнем IL-4 ( $r=0,79$  при  $p=0,02$ ) во 2-й группе. В пуповинной крови новорожденных с ЭНМТ отмечалось снижение уровня противовоспалительных белков острой фазы: лактоферрина, гаптоглобина, ферритина по сравнению с таковыми в группе доношенных детей. Вместе с тем, повышенное содержание провоспалительного СРБ в пуповинной крови детей основных групп, свидетельствует об активации врожденного иммунитета по типу острофазного ответа.

Состояние иммунной системы детей с ЭНМТ при рождении характеризуется снижением факторов неспецифической резистентности (количества нейтрофилов, лактоферрина, IFN- $\gamma$ ), что оказывает негативное влияние на процесс естественной микробной колонизации кишечника в раннем периоде адаптации. По данным литературы, на протяжении первых 5-6 дней жизни ребенка происходит вытеснение штаммов микроорганизмов, полученных от матери в процессе родов, и интенсивная колонизация кишечника госпитальными штаммами условно-патогенных микроорганизмов (Алакаева И.Б., 2009).

При бактериологическом исследовании фекалий на 5-7 сутки жизни у 45,5% недоношенных 1-й группы и у 47,4% новорожденных 2-й группы на фоне антибактериальной терапии отсутствовала полостная кишечная микрофлора. Колонизация кишечника у детей обеих групп была представлена преимущественно

кокковой флорой – коагулазонегативными стафилококками (*S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*) и энтерококками (*Enterococcus faecium*) и определена у 36,5% и 31,6% детей 1-й и 2-й групп соответственно. Энтеробактерии (*K. pneumoniae*, *E. coli*) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*) колонизировали кишечник 18% детей 23-27 недель гестации и 15,7% недоношенных 2-й группы.

Характер микробной колонизации кишечника у детей с ЭНМТ менялся в течение наблюдаемого периода (рис.3). Так, стерильные фекалии на 12-33 сутки жизни выявлены у меньшего, по сравнению с 5-7 сутками, количества детей – 18,2% и 4,5% новорожденных 1-й и 2-й групп. В возрасте 12-33 суток доля грамположительных кокков в колонизации кишечника у детей 1-й группы снизилась до 32%, тогда как у детей 2-й группы повысилась, составив 41%. Колонизация кишечника энтеробактериями и неферментирующими грамотрицательными бактериями имела противоположную тенденцию, увеличиваясь к 12-33 суткам жизни до 31,6% и 40,9% соответственно. Сочетание коагулазонегативных стафилококков и энтеробактерий (микст-флора) в кишечнике детей меньшего гестационного возраста появлялось с 12-х суток и составляло 18,2%, тогда как у детей большего срока гестации доля микст-флоры увеличивалась с 5,3% в возрасте 5-7 суток до 13,6% в 12-33 суток жизни.

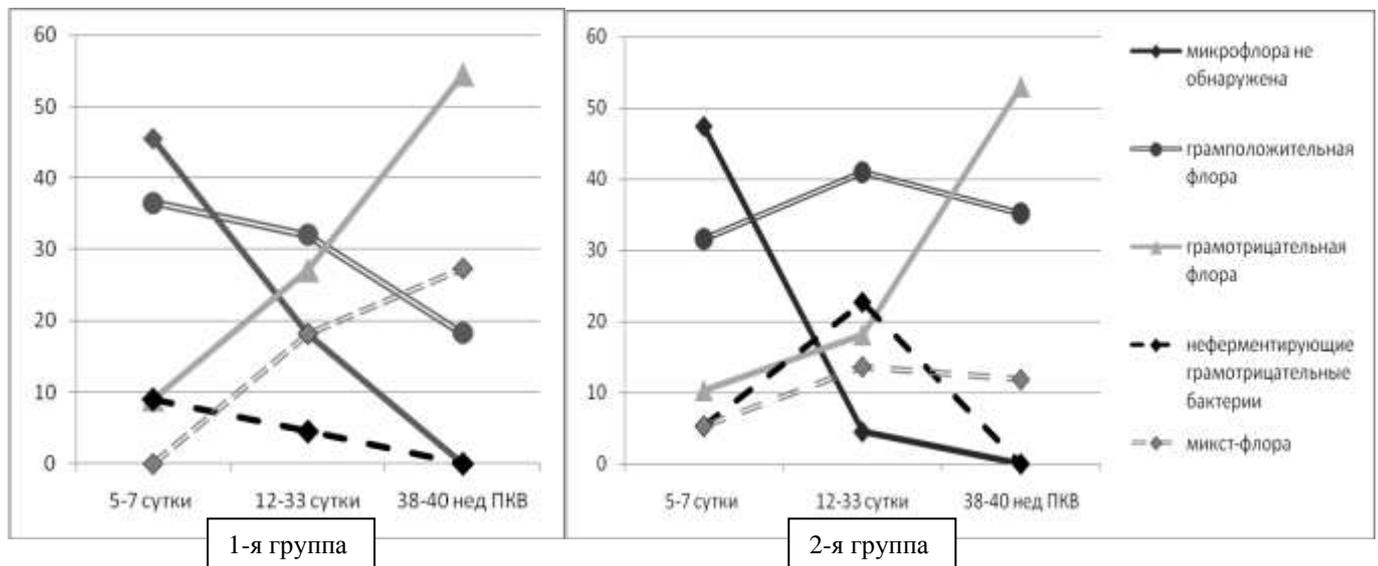


Рис. 3. Динамика микробной колонизации кишечника у детей с ЭНМТ (% выявления микроорганизмов).

У детей с ЭНМТ обеих групп, на фоне системной антибактериальной терапии, наблюдалась общая направленность колонизации кишечника с преобладанием

грамположительной кокковой флоры в течение 5-33 суток жизни, обусловленным селекцией резистентных к применяемым антибактериальным препаратам кокков.

На фоне микробной колонизации кишечника преимущественно грамположительной флорой были выявлены особенности становления иммунитета у недоношенных с ЭНМТ. В поддержании иммунологического равновесия организма существенная роль принадлежит местному иммунитету желудочно-кишечного тракта.

В нашем исследовании, в копрофильтратах детей меньшего срока гестации выявлены низкие уровни секреторного IgA – основного фактора, характеризующего местный иммунитет кишечника (рис. 4).

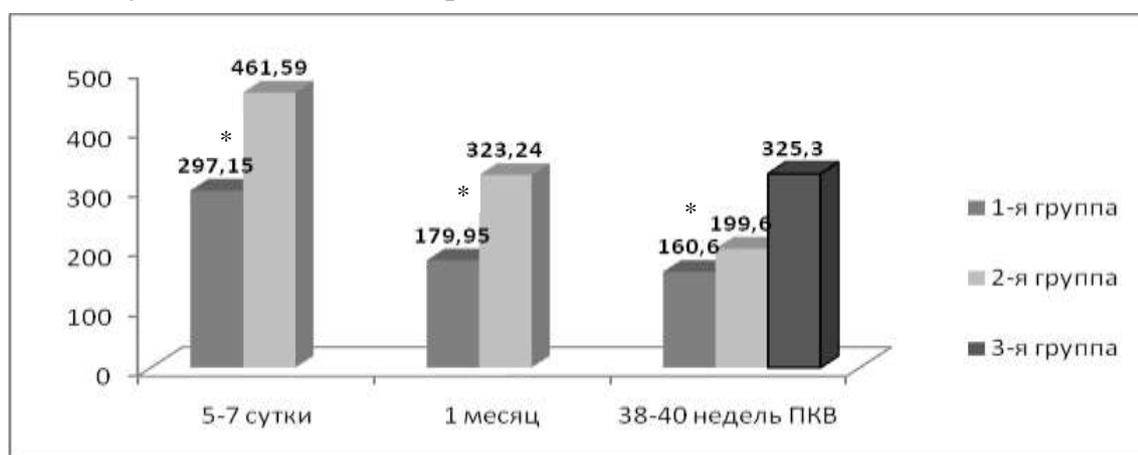


Рис. 4. Уровни sIgA в копрофильтратах детей обследуемых групп (мг/л).

Дефицит sIgA, который препятствует прикреплению бактерий к слизистой кишечника и обеспечивает формирование местного иммунитета, в течение всего периода наблюдения на фоне проводимой пассивной иммунизации, характеризует недостаточную сформированность локального иммунитета и снижение местной защиты у детей меньшего гестационного возраста.

По достижении гестационного возраста доношенного ребенка у детей с ЭНМТ сохранялась лейкоцитопения, сопровождавшаяся выраженной нейтропенией на фоне повышения доли лимфоцитов (рис. 5).

Количество Т-клеток у детей с ЭНМТ не отличалось от аналогичного показателя доношенных новорожденных. Выявленное у детей с ЭНМТ увеличение количества НК-клеток относительно доношенных новорожденных свидетельствует о повышенном цитотоксическом потенциале и является практически единственным фактором клеточной неспецифической антиген-независимой защиты в условиях сниженного количества нейтрофилов.

Численность В-лимфоцитов у детей с ЭНМТ обеих групп по достижении

возраста доношенного ребенка, как и в момент рождения, превышала количество этих клеток в крови доношенных детей, свидетельствуя об активации В-клеточного звена иммунитета.

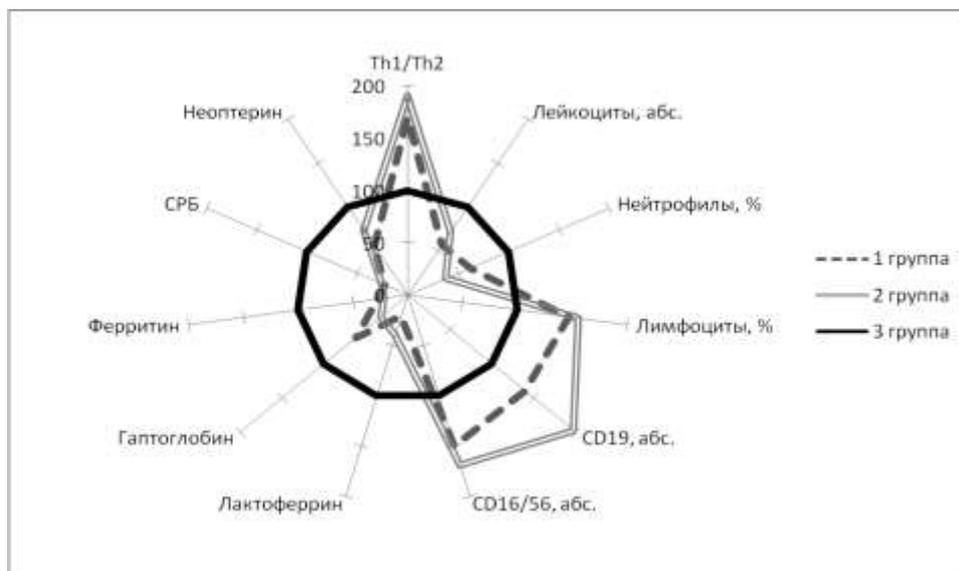


Рис. 5. Иммунологические параметры и медиаторы межклеточного взаимодействия у детей с ЭНМТ в 38-40 недель ПКВ.

У детей 28-31 недели гестации сохранялся более выраженный Th1-зависимый иммунный ответ от момента рождения до 38-40 недель ПКВ, т.к. соотношение IFN- $\gamma$  и IL-4 продуцирующих лимфоцитов у детей с большим сроком гестации оставалось высоким по сравнению с аналогичным показателем у детей 1-й группы и доношенных новорожденных. Соотношение количества Th1- и Th2-продуцирующих лимфоцитов после стимуляции было выше у детей 28-31 недели гестации, за счет снижения количества лимфоцитов, продуцирующих IL-4 в ответ на индукцию митогеном.

К гестационному возрасту доношенного ребенка у детей с ЭНМТ содержание СРБ было достоверно снижено по сравнению с параметрами контрольной группы (0,3 (0,23-0,4) мг/л в 1-й группе и 0,37 (0,25-2,25) мг/л во 2-й группе против 2,4 (1,22-4,9) мг/л в 3-й группе,  $p_{1-3}=0,003$ ,  $p_{2-3}=0,017$ ). Наряду с этим, у детей меньшего гестационного возраста отмечалось снижение уровня ферритина (104,59 (80,29-222,1) нг/мл) и лактоферрина (147,5 (18,88-306,47) нг/мл), который, наряду с лизоцимом, является основным компонентом специфических гранул нейтрофилов и секретируется при активации этих клеток, одновременно защищая нейтрофилы от окислительного повреждения с помощью механизма ингибирования перекисного окисления липидов. У новорожденных 2-й группы концентрация гемоглобина, участвующего в связывании антигенов микроорганизмов, была понижена относительно группы сравнения (1,77 (0,63-3,59) мг/дл против 5,44 (3,2-7,85) мг/дл,

$p_{2-3}=0,0005$ ). Являясь связующим звеном между иммунной системой и механизмами антигеннеспецифической резистентности, острофазовые белки обладают многочисленными регуляторными эффектами в отношении иммунокомпетентных клеток, поэтому диссонанс выработки отдельных белков острой фазы может явиться не только следствием, но и причиной ряда системных и локальных осложнений у детей с ЭНМТ.

К возрасту 38-40 недель ПКВ доля кокковой микрофлоры кишечника у недоношенных 1-й и 2-й групп снизилась в 1,76 и 1,16 раз соответственно. Снижение количества кокковой микрофлоры сочеталось с дефицитом sIgA и повышением доли условно-патогенных энтеробактерий, отмеченным у всех детей с ЭНМТ. Колонизация кишечника энтеробактериями и неферментирующими грамотрицательными бактериями к 38-40 неделям ПКВ имела место у 54,5% и 53% недоношенных основных групп. Доля кишечной микст-флоры у детей 23-27 недель гестации увеличилась до 27,3%, а у детей 2-й группы – снизилась до 11,8%.

По достижении возраста доношенного ребенка у детей с ЭНМТ обнаружена отрицательная корреляционная связь между наличием в фекалиях грамположительных кокков и содержанием лимфоцитов с фенотипом CD4+, а также с уровнем острофазных белков, что свидетельствует о значении кокковой флоры в формировании гуморального иммунного ответа (рис. 6). 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.

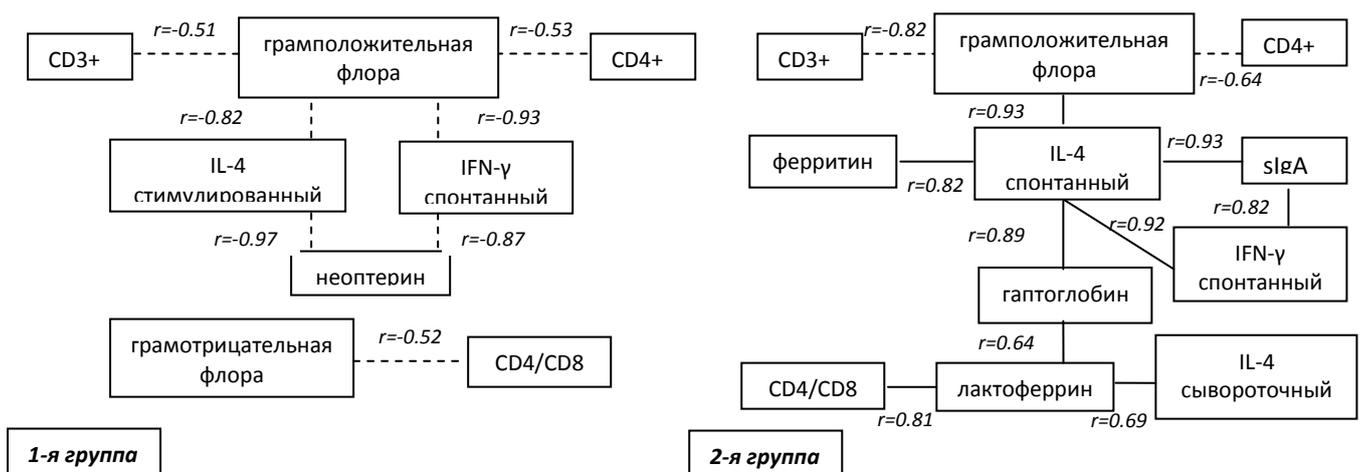


Рис. 6. Корреляционные связи между иммунологическими параметрами и наличием микрофлоры у детей с ЭНМТ в 38-40 недель ПКВ.

Микрофлора кишечника у 38,9% доношенных новорожденных была

представлена *E. coli* в ассоциации с коагулазонегативными стафилококками, у остальных детей этой группы – грамположительными кокками. Следует отметить, что у 61% доношенных детей наблюдалась кокковая колонизация кишечника аналогично недоношенным 1-й и 2-й групп с момента рождения до 33 суток жизни. В группе доношенных детей выявлена отрицательная связь между колонизацией кишечника условно-патогенными энтеробактериями и количеством нейтрофилов и положительная – с уровнем НК-клеток, что свидетельствует об участии факторов врожденного иммунитета в процессах становления нормофлоры и элиминации условно-патогенных микроорганизмов.

Кокковая колонизация кишечника у детей с ЭНМТ с 33-х суток замещалась условно-патогенными энтеробактериями и неферментирующими грамотрицательными бактериями (типичными представителями внутрибольничной инфекции), которые приобретали резистентность к используемым антибиотикам в ходе терапии, т.к. изначально эти штаммы были чувствительны к цефалоспориновым антибиотикам.

На основании результатов проведенного клинического и лабораторного обследования детей с ЭНМТ с использованием дискриминантного анализа были выявлены наиболее информативные параметры и разработано правило оценки жизнеспособности новорожденных детей с ЭНМТ. В основе способа лежит определение в первые сутки жизни показателей гематологического исследования венозной крови (количества эритроцитов, уровня гемоглобина), концентрации гаптоглобина в сыворотке крови из вены пуповины с учетом массы ребенка при рождении и последующее вычисление прогностического индекса (PI) по формуле:  $PI = 0,004 \times MT + 0,971 \times Эр - 0,013 \times Гем - 0,418 \times Гапт - 4,344$ , где

MT – масса новорожденного при рождении (в граммах);

Эр – количество эритроцитов в венозной крови ( $\times 10^9/л$ );

Гем – уровень гемоглобина в венозной крови (г/л);

Гапт – концентрация гаптоглобина в сыворотке пуповинной крови (мг/дл).

При PI более 0 жизнеспособность новорожденного ребенка с ЭНМТ оценивается как высокая, а при PI менее 0 жизнеспособность недоношенного с ЭНМТ оценивается как низкая.

Бронхолегочная дисплазия – специфическое осложнение состояния новорожденных преимущественно с ЭНМТ, проявляется зависимостью от кислорода и диагностируется в возрасте 28 суток и старше (Н.Н. Володин, 2007). Для раннего доклинического прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии

у недоношенных с ЭНМТ методом дискриминантного анализа выявлены информативные признаки и разработано правило. На основе параметров, определяемых в первые сутки жизни: гестационного возраста ребенка при рождении, концентрации интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови из вены пуповины проводится вычисление прогностического индекса (D) по формуле:  $D = (-0,234 \times \text{ГВ}) + (0,191 \times \text{IFN}) + (2,238 \times \text{СРБ}) + 4,136$ , где ГВ – гестационный возраст недоношенного при рождении (в неделях),

IFN – концентрация интерферона- $\gamma$  в сыворотке пуповинной крови (пг/мл),

СРБ – концентрация С-реактивного белка в сыворотке пуповинной крови (мг/л).

При D менее 0 - отсутствие прогностических признаков развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных с ЭНМТ, а при D более 0 прогнозируют развитие бронхолегочной дисплазии.

Проверка эффективности работы представленных правил на экзаменационной выборке, состоящей из 35 недоношенных с ЭНМТ, показала, что специфичность метода оценки жизнеспособности недоношенных с ЭНМТ составляет 87,8%, чувствительность – 80,0%, диагностическая эффективность метода – 84,3%. Специфичность метода раннего доклинического прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных с ЭНМТ составляет 81,8%, чувствительность – 80,0%, диагностическая эффективность метода – 87,5%.

Разработанные способы позволили наряду со стандартными протоколами обследования включить дополнительные исследования новорожденных с ЭНМТ при рождении для определения детей групп высокого риска (рис. 7).

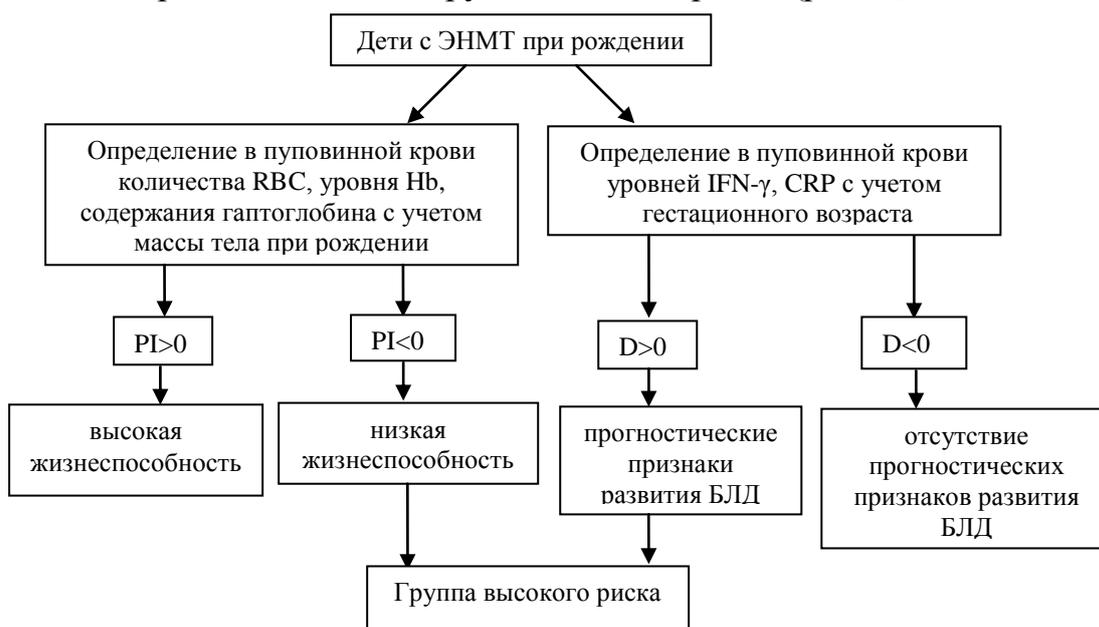


Рис. 7. Алгоритм дополнительного обследования детей с ЭНМТ при рождении для прогнозирования развития осложнений неонатального периода.

Алгоритм позволяет в первые часы жизни таких детей объективно оценить тактику реанимационных мероприятий, своевременно назначить адекватную терапию и скорректировать схему наблюдения.

## ВЫВОДЫ

1. Дети с ЭНМТ меньшего гестационного возраста (23-27 недель) характеризуются более высокой частотой развития в неонатальном периоде внутрижелудочковых кровоизлияний III степени (26,7%), церебральной ишемии III степени (100%) бронхолегочной дисплазии тяжелой степени (35%), пневмонии (65%) менингита (25%), гемодинамически значимого открытого артериального протока (23,3%), ретинопатии III степени (16,7%), высоким летальным исходом в течение первых 3-х месяцев жизни и сохранением тяжелых органических поражений головного мозга к возрасту 15 месяцев.

2. Недоношенные новорожденные с ЭНМТ при рождении характеризуются преимущественным снижением факторов неспецифической резистентности иммунитета, проявившемся лейкопенией, нейтропенией, снижением содержания острофазных белков (лактоферрина, ферритина, гаптоглобина), уровня провоспалительного цитокина IFN- $\gamma$  на фоне повышенной экспрессии молекул готовности к апоптозу (CD95) и увеличения концентрации С-реактивного белка. Соотношение INF- $\gamma$ - и IL-4-продуцирующих Т-лимфоцитов смещено в сторону Th-1 пути.

3. 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 NK-клеток. Особенностью 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 28-31неделя – снижение уровня гаптоглобина.

4. У всех детей с ЭНМТ на 5-7 сутки жизни имеет место колонизация кишечника грамположительными кокками. В условиях антибиотикотерапии и пассивной иммунизации к возрасту доношенного ребенка наблюдается смена микрофлоры: кокковая микрофлора кишечника вытесняется условно-патогенными микроорганизмами, в большей степени у детей, родившихся с меньшим сроком гестации, что сопряжено со снижением sIgA в копрофильтратах и неоптерина в

крови.

5. Прогностическими критериями, отражающими жизнеспособность новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, являются: масса тела ребенка при рождении, количество эритроцитов, уровень гемоглобина венозной крови и концентрация гаптоглобина в сыворотке крови из вены пуповины. Информативными признаками, позволяющими прогнозировать в раннем неонатальном периоде развитие бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с ЭНМТ, являются: гестационный возраст ребенка при рождении, концентрации IFN- $\gamma$  и С-реактивного белка в пуповинной крови.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям, родившимся с экстремально низкой массой тела, рекомендуется дополнительное определение в венозной крови количества эритроцитов, уровня гемоглобина, в сыворотке пуповинной крови гаптоглобина, с целью вычисления прогностического индекса. При значении индекса более 0 жизнеспособность новорожденного ребенка с ЭНМТ оценивается как высокая, при значении менее 0 жизнеспособность недоношенного с ЭНМТ оценивается как низкая.

2. Для оценки риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных с экстремально низкой массой тела при рождении, необходимо проводить определение в пуповинной крови концентрации интерферона- $\gamma$ , С-реактивного белка, с целью вычисления прогностического индекса. При значении индекса менее 0 - отсутствие прогностических признаков развития бронхолегочной дисплазии, при значении более 0 прогнозируют развитие бронхолегочной дисплазии у недоношенных с ЭНМТ.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клиническая характеристика детей с экстремально низкой массой тела при рождении / **Б.Т. Чарипова**, Г.Н. Чистякова, М.Н. Тарасова, И.И. Ремизова // **Уральский медицинский журнал**. – 2010. - № 5 (70). – С. 147-151.
2. Определение маркеров функционального состояния лимфоцитов у новорожденных с экстремально низкой массой тела / **Б.Т. Чарипова**, Г.Н. Чистякова, М.Н. Тарасова, И.И. Ремизова // **Вестник Уральской медицинской академической науки**. – 2010. - № 2/1 (29). – С. 230.
3. **Чарипова Б.Т.** Оценка некоторых интегральных индексов у детей с

- экстремально низкой массой тела при рождении / Б.Т. Чарипова, М.Н. Тарасова // **Российский иммунологический журнал**. – 2010. – Т.4 (13), №4. – С. 425-426.
4. **Чарипова Б.Т.** Оценка некоторых параметров клеточного иммунитета у детей с экстремально низкой массой тела / Б.Т. Чарипова, Г.Н. Чистякова, М.Н. Тарасова // **Медицинская иммунология**. – 2011. – С. 442-443.
5. Клинико-иммунологическая характеристика детей с экстремально низкой массой тела / **Б.Т. Чарипова**, Г.Н. Чистякова, В.В. Ковалев, М.Н. Тарасова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева // **Уральский медицинский журнал**. - 2011. - № 12(90). – С.145-151.
6. Выживаемость и актуальные практики при выхаживании новорожденных экстремально низкой массой тела / Н.В. Башмакова, А.М. Литвинова, Г.В. Якорнова, **Б.Т. Чарипова**. // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2012. - №1(12). – С.4-7.
7. Чистякова Г.Н. Особенности параметров иммунитета у детей с экстремально низкой массой тела разного срока гестации / Г.Н. Чистякова, **Б.Т. Чарипова** // **Российский иммунологический журнал**. - 2012. - Т. 6, № 2. - С. 198-199.
8. Особенности клинической и иммунологической адаптации, характер микробной колонизации у детей с экстремально низкой массой тела / Г.Н. Чистякова, **Б.Т. Чарипова**, М.Н. Тарасова, С.И. Билимова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова // **Уральский медицинский журнал**. – 2012. - № 11 (103). – С. 107-112.
9. Чарипова Б.Т. Уровни некоторых маркеров функционального состояния лимфоцитов у новорожденных с экстремально низкой массой тела / Б.Т. Чарипова // **Мать и дитя : материалы IV Регионального научного форума**. – Екатеринбург, 2010. – С. 319-320.
10. Клинико-лабораторные особенности детей с экстремально низкой массой тела различных сроков гестации / Б.Т. Чарипова, М.Н. Тарасова, Г.Н. Чистякова, В.В. Ковалев // **Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии : материалы III Всероссийского образовательного конгресса**. – Москва, 2010. – С. 187-189.
11. Чарипова Б.Т. Параметры клеточного иммунитета у детей с экстремально низкой массой тела / Б.Т. Чарипова, М.Н. Тарасова // **Успешная репродукция: путь от врача к пациенту : материалы Итоговой юбилейной науч. сессии кафедры акуш. и гин. ФПК ГОУ ВПО УрГМА Росздрава и ФГУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России**. – Екатеринбург, 2010. – С. 140-142.
12. Уровни экспрессии маркеров функционального состояния лимфоцитов (CD95, CD45RA, CD45R0) у детей с экстремально низкой массой тела при рождении и до

38-недельного постконцептуального возраста / Б.Т. Чарипова, Г.Н. Чистякова, В.В. Ковалев, М.Н. Тарасова // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы IX Российского конгресса. – Москва, 2010. – С. 216-217.

13. Чарипова Б.Т. Определение специфических белков у детей с экстремально низкой массой тела / Б.Т. Чарипова, Г.Н. Чистякова, М.Н. Тарасова // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине, посвященного 85-летию академика РАМН В.А. Таболина, и VI Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины.- Москва 2011. – С. 166.

14. Чарипова Б.Т. Динамика изменения концентрации С-реактивного белка и гаптоглобина у детей с экстремально низкой массой тела / Б.Т. Чарипова, Г.Н. Чистякова, М.Н. Тарасова // Клиническая лабораторная диагностика .-2011 -. № 11 .- С. 23.

15. Особенности острофазного ответа у детей с экстремально низкой массой тела / Б.Т. Чарипова, Г.Н. Чистякова, М.Н. Тарасова, И.А. Газиева // Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий : материалы III Международной научно-практической конференции.- Екатеринбург 2012 г.- С.269-270.

16. Особенности постнатальной иммунологической адаптации новорожденных с экстремально низкой массой тела / Г.Н. Чистякова, Б.Т. Чарипова, М.Н. Тарасова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева // Мать и дитя : материалы XII Всероссийского научного форума. - Москва 2011. – С. 485-486

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД	Бронхолегочная дисплазия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВЖК	Внутрижелудочковые кровоизлияния
ГЗФАП	Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИФА	Иммуноферментный анализ
НСГ	Нейросонография
ОРИТН	Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПКВ	Постконцептуальный возраст
РДС	Респираторный дистресс-синдром
СРБ	С-реактивный белок

СЗРП	Синдром задержки развития плода
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЦИ	Церебральная ишемия
ЦНС	Центральная нервная система
ЭНМТ	Экстремально низкая масса тела
CPAP	Постоянное положительное давление в дыхательных путях
IFN- $\gamma$	Интерферон-гамма
Ig	Иммуноглобулин
IL	Интерлейкин

**ЧАРИПОВА  
БИБИГУЛЬ ТОЛЕГЕНОВНА**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
И ХАРАКТЕР МИКРОБНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С  
ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ**

14.01.08 – Педиатрия

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии  
ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России от 29.11.2012