

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МИНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УСТИНОВИЧ Алла Анатольевна

, Особенности становления иммунитета
у недоношенных новорожденных и детей
с внутриутробной гипотрофией в динамике
неонатального периода

14.00.09 — Педиатрия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Минск — 1992

системы у новорожденных с учетом степени недоношенности детей и выраженности проявлений у них внутриутробной гипотрофии, а также проводимого младенцам лечения, является одной из актуальных проблем современной неонатологии.

Цель и задачи исследования.

Изучить особенности становления основных показателей иммунитета у недоношенных детей на протяжении первого месяца жизни при различии в гестационном возрасте, степени тяжести внутриутробной гипотрофии и проводимом лечении, разработать на этой основе рекомендации по поддержанию оптимального для них иммунного гомеостаза.

Для реализации работы были поставлены следующие задачи:

1. Определить состояние клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета у новорожденных I, II и III-IV степеней недоношенности в динамике неонатального периода
2. Выявить влияние внутриутробной гипотрофии на становление основных показателей иммунитета у недоношенных новорожденных на первом месяце жизни.
3. Установить характер взаимосвязей между основными показателями иммунной системы у недоношенных детей на протяжении первого месяца жизни при различном гестационном возрасте.
4. Оценить влияние проводимого антибактериального лечения и пассивной иммунотерапии на основные показатели иммунитета у недоношенных новорожденных.

6. Разработать рекомендации, направленные на оптимизацию иммунного гомеостаза у недоношенных детей в неонатальный период их развития.

Научная новизна.

Впервые проведено комплексное исследование показателей иммунитета у недоношенных новорожденных в динамике неонатального периода с учетом гестационного востраста ребенка и наличия у него внутриутробной гипотрофии. Выявлены особенности становления иммунитета у детей с I, II и III-IV степенями недоношенности. Установлены наличие и характер транзитной иммунологической недостаточности у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 35 недель. Показано, что внутриутробная гипотрофия приводит к определенному дисбалансу показателей иммунного гомеостава у детей, выраженность и длительность течения которого у недоношенных новорожденных зависит от степени ее тяжести.

Впервые изучена кинетика содержания иммуноглобулина Е у новорожденных с учетом степени их недоношенности, тяжести гипотрофии, проводимой антибактериальной и заместительной иммунотерапии. Определено содержание иммуноглобулина Е в коммерческих иммунных препаратах.

Новыми являются полученные данные о влиянии пассивной иммунотерапии и антибактериального лечения на становление показателей иммунитета у недоношенных детей в течение неонатального периода.

Практическая значимость.

Впервые у недоношенных детей апробирован комплекс современных иммунологических методик, позволивший с достаточной долей достоверности оценить характер нарушений в показателях клеточно-гуморального иммунитета у недоношенных новорожденных, связанных со сроком гестации, тяжестью внутриутробной гипотрофии, а также с проводимым лечением. На основании полученных данных разработаны и внедрены в практическую работу оценочные таблицы по основным показателям иммунного статуса у недоношенных детей, отражающие динамику становления иммунитета в неонатальном периоде у новорожденных I, II, III-IV степеней недоношенности и при внутриутробной гипотрофии. Впервые установлены наиболее критические для каждой группы детей возможные периоды возникновения у них иммунологических нарушений, которые нужно учитывать неонатологам при выхаживании недоношенных новорожденных. Новым и практически важным является определение влияния проводимой пассивной иммунотерапии на показатели клеточно-гуморального иммунитета и течение адаптационного периода у недоношенных новорожденных. Впервые изучение динамики $Ig E$ в сыворотке крови недоношенных новорожденных позволило выявить среди них "группы риска" по развитию атопического синдрома, а изучение содержания $Ig E$ в коммерческих иммунных препаратах, проведенное в данной работе, позволяет дифференцированно подходить к их назначению и уменьшить их влияние на уровень сывороточного $Ig E$ у недоношенных детей.

Апробация работа

По результатам проведенных исследований издано пособие для врачей-педиатров "Гематологические и иммунологические показатели у детей периода новорожденности", которое внедрено в практическую работу неонатологов родовспомогательных учреждений РБ,

результаты исследований используются в процессе подготовки врачей на кафедре неонатологии Белорусского государственного института усовершенствования врачей.

Основные материалы диссертации докладывались на I Белорусском съезде иммунологов, г. Минск (1990), на научно-практической конференции БелНИИ охраны материнства и детства, г. Минск (1992), на заседании Общества детских врачей, г. Минск (1992).

По теме диссертации опубликовано 6 работ.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 12 рисунками.

Состоит из введения, обзора литературы, изложения материала и методов исследований, трех глав собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, который включает 214 источников, в том числе 103 отечественных и 111 иностранных авторов.

Содержание работы.

Материал и методы исследования.

Для решения поставленных в работе задач обследованы 113 недоношенных новорожденных, в том числе 41 ребенок с внутриутробной гипотрофией.

Недоношенные новорожденные (72 ребенка), степень зрелости которых и антропометрические характеристики соответствовали гестационному возрасту, были разделены на 3 группы с учетом степени недоношенности. I группу составили 34 ребенка I степени недоношенности (гестационный возраст 35-37 недель), II группу - 22 ребенка II степени недоношенности (гестационный возраст 32-34 недели), III группу - 16 детей III - IV степеней недоношенности (гестационный возраст менее 32 недель).

Дети с внутриутробной гипотрофией были разделены на 2 группы в зависимости от, тяжести гипотрофии: недоношенные с внутриутробной гипотрофией I степени (ВГ-I) - 16 детей, родившихся в сроке гестации 35,2±0,28 недель, и 25 детей с внутриутробной гипотрофией II-III степени (ВГ II-III). со средним сроком гестации к моменту родов 35,5±0,21 недель. Контролем для этих детей явились 56 детей II-III степеней недоношенности, их средний гестационный возраст составил 34,8±0,26 недели.

Диагностика внутриутробной гипотрофии осуществлялась на

основании клинических данных (снижения тургора тканей, истончения подкожно-жировой клетчатки, сухости и шелушения кожных покровов) и антропометрических показателей: дефицита массы тела по отношению к его длине, которая оценивалась по таблицам Г. М. Дементьевой (1984). Дефицит массы тела в 1 - 1,5 d свидетельствовал о внутриутробной гипотрофии I степени, в 1,5-2 d - II степени и выше 2d - III степени. Клинические и лабораторные исследования у всех наблюдавшихся детей проводились в динамике неонатального периода по общепринятым критериям.

Анализ клинического течения периода адаптации недоношенных детей проведен также с учетом проводимой антибактериальной и иммунной терапии. Наряду с клиническим обследованием новорожденных, анализировался и учитывался акушерско-гинекологический анамнез, поскольку постнатальная адаптация в значительной степени зависит от условий антенатального развития.

В исследуемые группы не включались дети, родившиеся от матерей с хроническими или появившимися во время беременности очагами генитальной и экстрагенитальной бактериальной инфекции, а также новорожденные с инфекционно-воспалительной патологией.

Исследование показателей иммунной системы у детей проводилось на 5-7, 12-14 и 20-22 дни жизни.

При изучении Т-клеточного звена иммунной системы определялись:

- процентное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов в реакции Е-роsetкообразования (M Jondal et al., 1977);
- процентное и абсолютное содержание регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов Преимущественно с хелперной (Т/и) и супрессорной (Тj.) функцией по выявлению рецепторов к Fc-фрагменту Ig M и Fc-фрагменту Ig G в реакции розеткообразования (L. M. Morretta et al., 1976) с вычислением их соотношения - индекса супрессии (ИС).

Исследование В-системы иммунитета включало определение:

- процентного и абсолютного содержания В-лимфоцитов в реакции ЕАС-роsetкообразования (Р. В. Петров 6 соавт., 1976);
- уровня содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов классов А,М, Q в реакции преципитации методом радиальной иммунодиффузии в агаре (G. Mancini et al., 1965) с использованием моноспецифических антисывороток производства Горьковского НИИ эпидемиологии и микробиологии;

- уровень содержания в сыворотке крови иммуноглобулина Е иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов фирмы "АВВОТ" (США).

При исследовании фагоцитарной системы нами определялись:

-функциональная активность гранулоцитов в реакции фагоцитоза с убийной суточной культурой *Staphylococcus aureus* 209 р (Д. К. Новиков, а И. Новикова, 1979) с подсчетом процента фагоцитирующих клеток - фагоцитарный показатель (ФП) и среднего числа фагоцитированных частиц на одну фагоцитирующую клетку - фагоцитарное число (ФЧ).

Изучение системы комплемента включало определение:

- общей гемолитической активности классического пути активации комплемента (СН50) сыворотки крови (Т. А. Qaither, ММ. Frank, 1979);

- гемолитической активности С1-С5 компонентов классического пути активации комплемента в сыворотке крови (ДаКозлов с соавт., 1982);

- общей гемолитической активности (ОАА) и гемолитической активности факторов В и D альтернативного пути активации комплемента сыворотки крови (ЛаКовлов, Л.С.Соляков, 1982);

- уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови (МДГеон, 1977).

Клинико-иммунологические исследования проведены на базе отделения 2 этапа выхаживания недоношенных детей 7 городской клинической больницы г. Минска (главный врач - С. Ю. Рябенков), БелНИИ охраны материнства и детства (директор - доц. А. К. Устинович), лаборатории иммунологии детского возраста (научный руководитель - доктор мед. наук, Л. П. Титов) Минского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института.

Полученные цифровые данные обрабатывались методами вариационной статистики с расчетом средней арифметической (М), средней ошибки (т), среднего квадратичного отклонения (б), показателя достоверности Стьюдента (t), определения достоверности различия (Р), коэффициента корреляции (г) с помощью стандартных пакетов-программ на ЭВМ класса "СМ-4". Различия считали достоверными при $P < 0,05$ (П. Ф. Рокицкий, 1973).

Результаты исследования и их обсуждение.

- Преждевременное рождение детей было обусловлено многими

неблагоприятными факторами.

У большинства матерей обследованных детей наблюдалось патологическое течение беременности (угроза прерывания, токсикозы I и II половины, нефропатия, неинфекционные экстрагенитальные заболевания и др.). Роды часто осложнялись частичной отслойкой нормально расположенной плаценты, дородовым излитием околоплодных вод, слабостью родовой деятельности. У матерей, родивших младенцев с проявлениями внутриутробной гипотрофии, осложнения беременности и сочетание осложняющих беременности факторов встречались чаще, чем у матерей, родивших недоношенных детей без гипотрофии, что свидетельствует о более неблагоприятных условиях внутриутробного развития детей этой группы, связанных с наличием у них хронической внутриутробной гипоксии.

Клиническое течение периода адаптации у недоношенных детей находилось в прямой зависимости от их гестационного возраста и тяжести внутриутробной гипотрофии.

Мраморный рисунок кожи, бледность, цианоз, свидетельствующие о нарушении функции сердечно-сосудистой системы, чаще отмечались у глубоконедоношенных детей (87Z) и при тяжелой внутриутробной гипотрофии (73X). Напряжение адаптационных механизмов у глубоконедоношенных детей проявлялось также более высокой убылью массы тела (8,4Z), отсроченным началом ее прибавки и восстановления, более поздним отпадением пуповинного остатка по сравнению с младенцами I степени недоношенности ($P < 0,05$).

Изменения со стороны ЦНС (снижение спонтанной двигательной активности, гипо- или арефлексия, нарушения мышечного тонуса, тремор рук и т. п.) выявлены у 88X детей I степени недоношенности и у всех младенцев при сроке гестации менее 34 недель, а также у всех детей с внутриутробной гипотрофией.

Динамическое комплексное иммунологическое исследование недоношенных новорожденных позволило выявить особенности в становлении основных звеньев иммунной системы у детей при различном гестационном возрасте, степени тяжести внутриутробной гипотрофии, а также проводимом лечении.

У младенцев I степени недоношенности относительное и абсолютное количества Т-лимфоцитов оставались неизменными на протяжении первого месяца жизни, тогда как при II степени недоношенности наблюдалось достоверное, по сравнению со 2 неделей жизни, повышение относительного количества Т-клеток к концу неонаталь-

ного периода, а у глубоконедоношенных детей на 3 - 4 неделях жизни отмечалось увеличение абсолютного числа Т-лимфоцитов. При этом относительное количество Т-лимфоцитов к концу раннего неонатального периода у недоношенных II степени было ниже, чем у недоношенных I степени, а у глубоконедоношенных детей наблюдалось снижение как относительного, так и абсолютного числа Т-клеток.

Выявлена неоднотипность динамики субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-супрессоров) у недоношенных детей различного срока гестации в течение неонатального периода

У детей с I степенью недоношенности отмечалось повышение абсолютного количества Т-супрессоров к концу неонатального периода ($P < 0,05$), а у глубоконедоношенных новорожденных, наряду с повышением абсолютного числа Т-супрессоров ($P < 0,05$), происходило снижение относительного количества хелперной фракции Т-лимфоцитов ($P < 0,05$). При недоношенности II степени у детей наблюдалось снижение к концу неонатального периода относительного количества Т-хелперов ($P < 0,01$), а также относительного и абсолютного числа Т-супрессоров ($P < 0,05$; $P < 0,02$). Вместе с тем, значительных достоверных различий между количеством Т-клеточных субпопуляций в исследованных группах недоношенных детей не наблюдалось.

У детей всех исследованных групп в неонатальный период их развития мы наблюдали динамическое повышение абсолютного и относительного содержания В-лимфоцитов в периферической крови, более выраженное на второй неделе жизни у глубоконедоношенных детей.

У недоношенных детей с ВГ I и ВГ II - III степеней на первой неделе жизни, по сравнению с детьми без гипотиреоза, была повышена супрессорная активность Т лимфоцитов, о чем свидетельствует сниженный у них индекс супрессии ($P < 0,02$).

К концу неонатального периода у детей с ВГ I степени наблюдается сниженный уровень В-лимфоцитов в крови ($P < 0,001$), сохранялось повышение относительного числа Т-супрессоров и тенденция к снижению индекса супрессии, что указывает на уменьшение хелперного потенциала (Б. И. Шальнев с соавт., 1988).

У недоношенных с ВГ II-III степеней в этот период времени

был выражен относительный лимфоцитоз ($67,2 \pm 3,42 - 68,8 \pm 2,5U$; $P < 0,05$) и в частности увеличена гетерогенная О-клеточная популяция лимфоцитов ($P < 0,01$). Относительное увеличение количества клеток с отсутствием способности к розеткообразованию является прогностически неблагоприятным фактором, свидетельствующим о снижении резервных возможностей клеточного звена иммунной системы.

Нами выявлена определенная зависимость динамики концентрации Ig G от степени недоношенности. Установлена значительно более низкая концентрация Ig G у глубоконедоношенных детей к концу раннего неонатального периода по сравнению с более зрелыми детьми ($P < 0,001$) и тенденция к снижению его содержания на 2 неделе жизни (рис. 1).

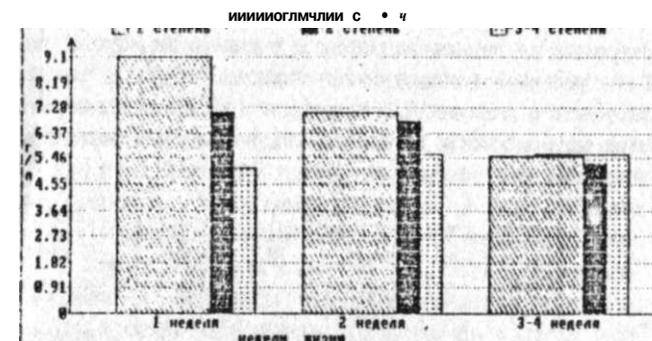


Рис.1. Динамика концентрации Ig G у новорожденных различного гестационного возраста в неонатальном периоде.

Известно, что транспорт материнского Ig G через плаценту начинается с 12 недели гестации и его активация наблюдается после 32 недели внутриутробной жизни (К. Н. Прозоровская, 1981; U. Anderson, 1986; H. Chapel. M. Haeney, 1991 и др.). Этим можно объяснить более низкий уровень Ig G у детей с гестационным сроком менее 32 недель. Выявленное нами постепенное снижение концентрации сывороточного Ig G к концу неонатального периода у детей I и II степеней недоношенности и отсутствие снижения его уровня, изначально более низкого у глубоконедоношенных детей, вероятно, связано с 3-х недельным сроком периода полураспада

материнского Ig Q (T. Berg et al. .1967; M. Nyvarlnen et al. .1973; W. Friedrlch, E. Llnke.1988).

Кроме того, сохранение определенной концентрации Ig Q в крови у детей сочетается, по данным наших исследований, с количественным повышением содержания в крови в динамике неонатального периода В-лимфоцитов, что подтверждает способность к синтезу антител у недоношенных детей независимо от срока их гестации (R. van Furth et al. ,1966; A. R. Lawton, It Cooper,1979; M.Соорег. R.Buckley, 1982).

Динамическое повышение уровня В-клеток, более выраженное у глубоконедоношенных детей, можно расценить как компенсаторно-приспособительную реакцию гуморального иммунитета для поддержания противинфекционной защиты организма недоношенного ребенка.

У детей с ВГ II - III степеней происходило более интенсивное снижение концентрации Ig Q в сыворотке крови, чем у детей с ВГ I степени и в контрольной группе (P<0,01), рис.2, что согласуется с данными М Г. Вьясковой (1985) об ускоренном катаболизме материнского Ig Q у детей, перенесших перинатальную патологию.

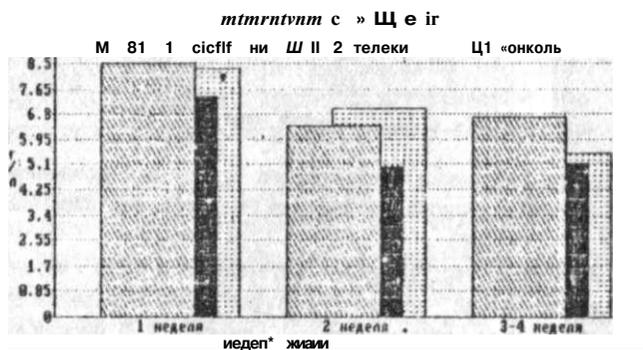


Рис. 2. Динамика концентрации Ig Q у недоношенных детей с внутриутробной гипотрофией в неонатальном периоде.

Начало снижения уровня Ig Q у недоношенных с ВГ II - III степеней происходило со 2 недели жизни и сочеталось в эти дни с уменьшением относительного числа В-лимфоцитов (10,36+0,78Z -

13,66+0,712 P<0.05).

Концентрация Ig A и M на протяжении неонатального периода у детей обследованных групп была на одном уровне и не зависела от гестационного возраста и степени тяжести гипотрофии.

Иммуноглобулин E является чувствительным индикатором реакций клеточного иммунитета и, как никакой другой иммуноглобулин, строго контролируется Т-клетками (V. Kbnig.1988), играя центральную роль в аллергических реакциях немедленного типа (F. Anfosso et al. ,1987). В связи с этим, определение уровня Ig E в крови пуповины широко используют в качестве одного из параметров при скрининге атонических заболеваний (R. R. Chandra et al. ,1985; ML.Colombo et al. ,1986; J. Klnpen et al. .1989). Прогностическое (в плане атопии) значение имеет также повышенная концентрация Ig E у новорожденных в неонатальном периоде (Y. Vandenplas, L. Sacre.1986; K. Hjalte.1987).

По данным 6. Pascual с соавт. (1985), уровень Ig E увеличивается у больных с дефектами клеточного иммунитета и при нарушении антителообразования.

Высокие показатели содержания в крови Ig E нельзя рассматривать только как свидетельство предрасположенности к аллергии и аллергическим реакциям. Этот иммуноглобулин в значительной мере участвует в гуморально-клеточной противинфекционной защите (З.М Марченко с соавт. ,1984; W. Ktinlg et al. ,1988). Исследованиями, проведенными в институте охраны материнства и детства МЗРБ доказано, что уровень Ig E более 3,5 МБ/мл на 3 сутки жизни у недоношенных детей является прогностически неблагоприятным фактором в отношении развития у детей в постнатальном периоде гнойно-воспалительных заболеваний (А. М Петрова с соавт. ,1990).

Нами установлено динамическое снижение уровня Ig E в сыворотке крови недоношенных I и II степеней (рис. 3).

У глубоконедоношенных детей мы выявили повышенную концентрацию Ig E на 3-4 неделях жизни (P<0,05). Более высокий уровень Ig E отмечался также в этот период у детей с наличием ВГ II - III степеней (3,42+0,48 ME/мл; P<0,01).

Таким образом, полученные нами данные дают основание для включения глубоконедоношенных детей и недоношенных с тяжелой внутриутробной гипотрофией в группу риска по развитию у них атонического синдрома .

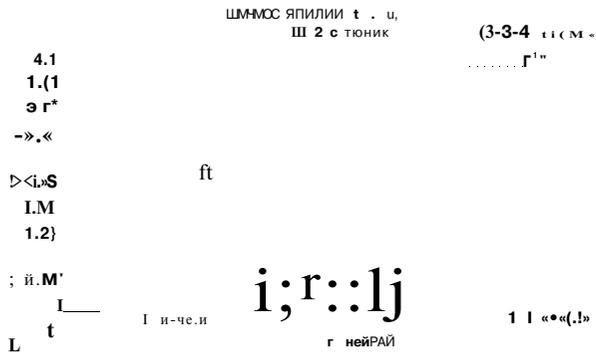


Рис. 3. Динамика концентрации IgE у новорожденных различного гестационного возраста в неонатальном периоде.

Уровни циркулирующих иммунных комплексов у детей I и III-IV степеней недоношенности на первом месяце жизни не изменялись, а у младенцев II степени недоношенности отмечено их повышение к концу второй недели жизни ($P < 0,001$). Концентрации ЦИК у глубоконедоношенных детей были ниже, чем при II степени недоношенности на протяжении всего периода наблюдения ($P < 0,01$; $P < 0,001$).

Определение функционального статуса и реактивных возможностей нейтрофилов занимает важное место в расшифровке дефектов иммунитета. Широкое использование фагоцитарных показателей в общеклинической диагностике дает возможность определить дестабилизацию внутренней среды организма, т.к. нейтрофил меняет свой функциональный облик, фокусируя разнообразные нарушения гомеостаза (А. И. Маянский, Д. Н. Маянский.1983; А. И. Маянский,1980).

Проведенное нами динамическое изучение показателей фагоцитоза (ФП, ФЧ) у недоношенных детей установило их значительную вариабельность. У детей I степени недоношенности в динамике неонатального периода фагоцитарный показатель и фагоцитарное число находились на одинаковом уровне. У новорожденных II степени недоношенности наблюдалось снижение ФЧ к концу неонатального периода и этот показатель был почти в 2 раза ниже, чем у детей I степени недоношенности ($B.5K,07y.e.; P < 0,02$). У глубоко-

недоношенных детей низкое значение ФЧ отмечалось к концу I недели жизни ($4,95 \pm 1,45y.e.; P < 0,02$).

Приведенные результаты наших исследований фагоцитоза у недоношенных детей с учетом их гестационного возраста указывают на относительную зрелость фагоцитарных реакций у новорожденных детей. Снижение фагоцитарного числа у детей II и III-IV степеней недоношенности свидетельствует о нарушении поглотительной способности нейтрофилов (Т. В. Виноградова с соавт., 1984), что оказывает определенное влияние на противомикробную защиту (С. Д. Дуглас, П. Г. Кун.1983).

У недоношенных детей с ВГ I степени фагоцитарный показатель на 3 - 4 неделях жизни был ниже, чем в контрольной группе ($P < 0,001$). У детей с тяжелой внутриутробной гипотрофией снижение ФП наблюдалось на I неделе жизни и к концу неонатального периода (рис. 4).

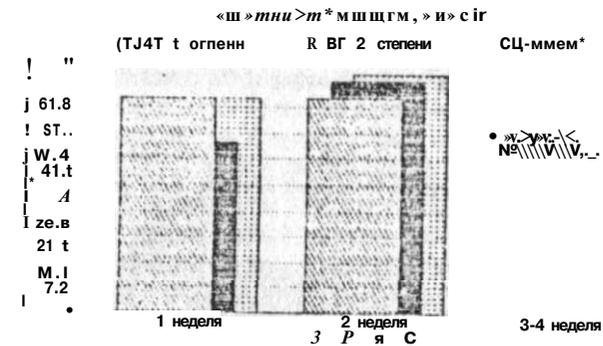


Рис. 4. Динамика фагоцитарного показателя у недоношенных детей с внутриутробной гипотрофией в неонатальном периоде.

Кроме того, у детей с ВГ I степени на 3 - 4 неделях жизни наблюдалось значительное снижение фагоцитарного числа до $3.5010,44 y.e.$ ($P < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о снижении возможности адекватной реакции нейтрофилов у недоношенных детей, внутриутробное развитие которых происходило в неблагоприятных условиях.

Одним из важнейших факторов защиты организма является система комплемента, осуществляющая сложные координационные

взаимодействия основных звеньев иммунного гомеостаза (В. Ч. Новикова, Г. Е Полякова. 1979; Л. М. Вавилова. Т. а Голосова, 1990 и ДР.).

Нами изучены показатели комплементарной активности сыворотки крови и количества эффективных молекул классического и альтернативного путей активации комплемента у недоношенных детей, что позволило установить определенные закономерности динамики показателей основного вена гуморального иммунитета, определяющего неспецифическую защиту организма.

Выявлено динамическое повышение общей гемолитической активности системы комплемента у детей I степени недоношенности на протяжении всего неонатального периода

У детей со сроком гестации 32-34 недели комплементарная активность сыворотки крови оставалась на одном уровне и достоверно не отличалась от таковой у недоношенных I степени. Динамика содержания CH50 у глубоконедоношенных детей характеризовалась снижением комплементарной активности к 3-4 неделям жизни, тогда как на 1 неделе жизни этот показатель был повышен (рис. 6).

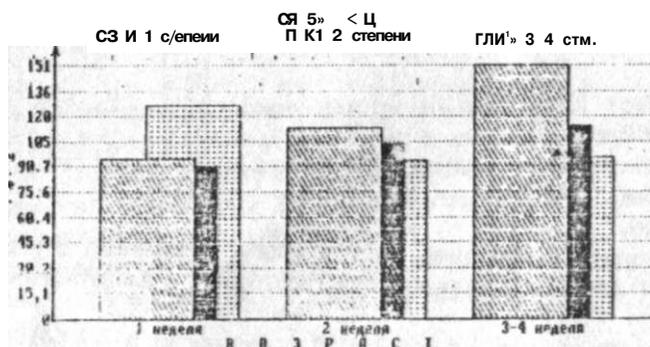


Рис. 6. Динамика CH50 у новорожденных различного гестационного возраста в неонатальном периоде. k

Повышенный уровень CH50 у младенцев III - IV степеней недоношенности в раннем неонатальном периоде, по-видимому, является адаптационной реакцией организма для поддержания опсонизирующей способности сыворотки крови в условиях снижения фагоци-

тарных реакций. Не исключена возможность высокой антигенемии у глубоконедоношенных детей, что способствует также повышению титра комплемента (а Н. Калиничева с соавт., 1986; Е. С. Леонова с соавт., 1987). Снижение уровня комплемента к концу неонатального периода у глубоконедоношенных детей свидетельствует об истощении резервных возможностей организма и сниженном уровне бактерицидной активности сыворотки крови.

Компоненты классического и альтернативного путей активации системы комплемента у недоношенных детей практически не имели достоверных различий в неонатальном периоде. Отмечалось только снижение C2 к концу I недели жизни у детей II степени недоношенности. Низкий уровень фактора D2, являющегося одним из наиболее мощных хемотаксинов, может оказать влияние на фагоцитарную способность нейтрофилов, снижение уровня которой, по нашим данным, происходило у недоношенных детей со сроком гестации 32 - 34 недели к концу неонатального периода.

У детей с ВГ I степени в динамике неонатального периода наблюдалось повышение общей гемолитической активности комплемента (P<0,05), которая достоверно не отличалась от нормальных величин. При тяжелой ВГ у недоношенных новорожденных уровень комплемента в сыворотке крови к концу раннего неонатального периода и на 3 - 4 неделях жизни был снижен (P<0,06).

У детей этой группы низкий уровень CH50 сочетался с уменьшением количества фагоцитирующих нейтрофилов, что свидетельствует о снижении опсонизирующей функции сыворотки крови и является прогностически неблагоприятным фактором относительно развития у ребенка инфекционных заболеваний (С. Д. Дуглас, П. Г. Кун, 1983 и др.). Подтверждает вышеизложенное низкий уровень C6 (Г<0,05) и снижение факторов ОАЛ, В и D, характеризующих нарушение альтернативного пути активации системы комплемента и приводящих к высокой восприимчивости организма к вирусно - бактериальным инфекциям.

Анализ корреляций между основными показателями иммунной системы у новорожденных различного гестационного возраста показал, что у детей I степени недоношенности происходит становление физиологических взаимосвязей между показателями клеточного иммунитета, начиная с раннего неонатального периода, с присоединением к концу второй недели жизни корреляционных взаимосвязей клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунной

системы. При недоношенности 11 степени на первой неделе жизни устанавливается большее количество корреляций между показателями иммунитета, что можно расценить как адаптационную реакцию, направленную на поддержание у них в этот период иммунного гомеостаза. У глубоко недоношенных новорожденных корреляционные связи начинают появляться, в основном, только с конца второй недели жизни, что свидетельствует о наличии дизадаптационного синдрома иммунной системы у этих детей в раннем неонатальном периоде.

Анализ показателей иммунитета у недоношенных детей при проведении им пассивной иммунотерапии препаратами свежемороженой плазмы и коммерческим иммуноглобулином показал, что у них в первые 2 недели жизни наблюдалось более низкое количество В-лимфоцитов в периферической крови, а также повышенный уровень в ней иммуноглобулинов классов А, В, Е. При этом степень отклонений этих показателей от нормальных была более значительной в раннем неонатальном периоде и сочеталась со снижением количества в крови Т-лимфоцитов ($p < 0,05$). Подтверждают вышеизложенное выявленные корреляционные связи между количеством вводимых иммунных препаратов и числом В-клеток ($r = -0,48$; $P < 0,05$).

Достоверных различий по основным показателям иммунитета у детей, получавших и не получавших иммунные препараты к концу неонатального периода не установлено, что свидетельствует об отсутствии депрессивного влияния иммунокоррекции на клеточно-гуморальное звено иммунитета.

Примененный нами корреляционный анализ для определения влияния длительности антибактериальной терапии и количества вводимых детям антибиотиков на показатели иммунитета позволил установить, что введение двух и более антибиотиков повышало фагоцитарную активность нейтрофилов в первые 2 недели жизни, что подтверждается прямой корреляцией между ФЧ и количеством вводимых антибиотиков ($r = +0,70$; $P < 0,01$). Однако, более длительный курс антибактериальной терапии приводит к снижению ФЧ к концу неонатального периода ($r = -0,48$; $P < 0,05$).¹

Уровень Ig E у детей, получавших иммунную и длительную антибактериальную терапию, повышался только на протяжении первых двух недель неонатального периода. Исследование серии применявшихся нами коммерческих препаратов иммуноглобулинов для внутримышечного введения, показало высокий уровень в них Ig E

(более 200 МЕ/мл) что, объясняет повышенную концентрацию сывороточного Ig E в первые две недели жизни у недоношенных детей на фоне проводимой иммунокоррекции, а выявленная нами прямая корреляция уровня Ig E в крови в конце неонатального периода и длительности курса антибактериальной терапии подтверждает аллергизирующее действие антибиотиков (Г. П. Митрофанова, 1978).

Подытоживая все сказанное, следует отметить, что выявленные нами особенности становления клеточного и гуморального звена иммунитета у недоношенных новорожденных при различных условиях их антенатального развития и постнатальной адаптации к внеутробному существованию необходимо учитывать в повседневной клинической практике неонатологов, и это позволяет обоснованно оптимизировать проводимые детям лечебные мероприятия, корректировать нередко возникающие у них нарушения иммунного гомеостаза

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенных комплексных клинко-иммунологических исследований выявлены определенные закономерности в процессе становления клеточного и гуморального иммунитета у недоношенных новорожденных в динамике неонатального периода, зависящие от гестационного срока и степени тяжести внутриутробной гипотрофии.

2. У всех недоношенных детей в течение 1 месяца жизни наблюдается динамическое повышение количества В-лимфоцитов крови, что, вероятно, является компенсаторно-приспособительным механизмом, способствующим поддержанию функции антителиобразования в условиях физиологического разрушения материнского Ig Q.

3. В динамике неонатального периода у детей, независимо от срока гестации, установлено снижение хелперного потенциала, а у недоношенных с гестационным сроком менее 32 недель наблюдается более выраженный дисбаланс между иммунорегуляторными клетками Т-лимфоцитарного звена иммунитета

4. У глубоко недоношенных детей в конце раннего неонатального периода транзитный Т-клеточный дефицит, более высокий уровень СНФ0 сочетаются с недостаточностью фагоцитарного звена, низкой концентрацией сывороточного Ig G и отсутствием корреляционных связей между основными показателями иммунитета, что подтверждает наличие у них синдрома дизадаптации иммунной системы. Низкий уровень сывороточного компонента к концу 1

месяца жизни у этих детей является прогностически неблагоприятным фактором и указывает на снижение противoinфекционной защиты организма.

б. У недоношенных новорожденных с внутриутробной гипотрофией I степени отмечается повышенная супрессорная активность Т-лимфоцитов на протяжении всего неонатального периода, снижение количества В-клеток и показателей фагоцитоза к концу первого месяца жизни, что свидетельствует о нарушениях, преимущественно, в лимфоцитарно-нейтрофильном звене иммунитета у детей этой группы.

б. При тяжелой внутриутробной гипотрофии конец раннего неонатального периода жизни детей характеризуется относительным повышением в крови супрессорной Т-лимфоцитарной популяции, низким уровнем общей гемолитической активности комплемента, фактора С5 классического пути его активации и фагоцитарного показателя. В дальнейшем снижение CH50 и количества фагоцитирующих нейтрофилов сочетаются с низкими показателями альтернативного пути активации системы комплемента и высоким удельным весом гетерогенной клеточной популяции.

7. У недоношенных детей, получавших иммунные препараты, наблюдается более высокий, чем у детей без иммунокоррекции, уровень сывороточных Ig A.G.E в первые 2 недели жизни на фоне сниженного количества В-лимфоцитов. Отсутствие достоверных различий между показателями, характеризующими клеточно-гуморальное звено иммунитета к концу неонатального периода у детей данных групп свидетельствует о том, что иммуноглобулин человека для внутримышечного введения и свежемороженая плазма, применяемые для пассивной иммунотерапии, не обладают длительным иммунодепрессивным действием и способствуют только поддержанию в организме физиологического уровня антител.

8. Проведение антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных коррелирует со сниженным количеством Т-лимфоцитов и их хелперной популяции, повышает активность фагоцитоза в первые 2 недели жизни, с последующим ухудшением поглотительной способности нейтрофилов.

П Р А К Т И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

1. Наличие в неонатальном периоде у глубоконедоношенных новорожденных и детей с внутриутробной гипотрофией транзитной иммунологической недостаточности является одной из главных причин высокой восприимчивости их к инфекционно-воспалительным заболеваниям, вызванным не только патогенными, но и условно-патогенными микроорганизмами, что требует проведения специального комплекса лечебно-гигиенических мероприятий, включающих, наряду с общепринятыми в настоящее время в клинике, иммунологическое обследование, дифференцированное назначение иммунокорректирующих препаратов и строгое соблюдение санитарно-эпидемиологического режима при выхаживании детей данной группы.

2. С целью патогенетического назначения иммуномодулирующих средств предлагается комплекс иммунологических тестов, содержащих данные об иммунном статусе недоношенных детей первого месяца жизни, характерного для их срока гестации и тяжести внутриутробной гипотрофии.

3. Повышенный уровень *Ig'E* в сыворотке крови глубоконедоношенных новорожденных и детей с тяжелой внутриутробной гипотрофией к концу первого месяца жизни свидетельствует об их предрасположенности к атоническим заболеваниям, что необходимо учитывать при определении рациона питания, назначении медикаментозных средств и вакцинации этих детей в раннем детском возрасте.

4. Проводимая недоношенным новорожденным пассивная иммунотерапия свежемороженой плазмой и препаратами иммуноглобулинов для внутримышечного введения способствует повышению уровня концентрации основных антител в сыворотке крови и не оказывает выраженного депрессивного влияния на показатели клеточно-гуморального звена иммунитета.

б. Транзитное повышение Ig E у недоношенных новорожденных на фоне приема коммерческого иммуноглобулина человека (нормального, для внутримышечного введения) связано с его высокой концентрацией в данном препарате, что делает предпочтительным применение в неонатологической практике иммуноглобулина для внутривенного введения Горьковского завода медпрепаратов, который, по данным наших исследований, не содержит реагиновых антител.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕИАЦИИ

1. Концентрация Ig E у недоношенных с различным сроком гестации в динамике неонатального периода // I Иммунологический съезд Белоруссии "Экологические проблемы иммунологии и аллергологии": Тез. докл. - Минск, 1990. - с. 150-161. (Соавт. Н. А. Яерносек, А. М. Петрова).

2. Клеточный иммунитет у новорожденных детей в периоде равгара сепсиса в зависимости от исхода заболевания // Научные и организационно-методические аспекты снижения младенческой смертности. - Минск, 1990. - С. 103-105. (Соавт. А. М. Петрова, Л. П. Титов, Г. Д. Харитоник, С. П. Горетая).

3. Оценка показателей, клеточного иммунитета у недоношенных новорожденных // Научные и организационно-методические аспекты снижения младенческой смертности. - Минск, 1990. - С. 114-116. (Соавт. А. М. Петрова, И. Е. Гурманчук, С. И. Игнатенко).

4. Гематологические и иммунологические показатели у детей периода новорожденности // Новорожденный ребенок: Пособие для врачей-педиатров. - Минск, 1990. - С. 41-60. (Соавт. А. М. Петрова, Е. Е. Сагалович, Г. А. Шишко).

5. Прогнозирование атопии у новорожденных¹ // Тезисы Всесоюзной конференции "Аллергические заболевания у детей", Махачкала, 1991. - с. 21-22. (Соавт. А. М. Петрова, Е. А. **Яерносек**).

6. Влияние иммунной и антибактериальной терапии на клинико-иммунологические показатели недоношенных детей первого месяца жизни // Здравоохранение Белоруссии. - 1991. - N 9. - С. 16-19. (Соавт. А. М. Петрова).

ЗАК.

ТИР. 100.

Отпечатано на ротапринте в типографии УД СМ Беларуси

Подписано к печати 2тф.10.92 г.