

УДК 616-053.32/.34-091:612.017.11

Г. М. АБДУЛЛАЕВА

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

Казахский национальный медицинский университет
им. С. Д. Асфендиярова, г. Алматы

Приведены результаты собственных исследований о степени поражения центральной нервной системы у недоношенных детей в неонатальном периоде от матерей, которых беременность и роды относятся к категории высокого риска. Представлен анализ клинико-лабораторных данных и иммунного статуса, а также прямая зависимость тяжести перинатального поражения ЦНС и недостаточности иммунной защиты. Предложены клинико-иммунологические критерии диагностики на основании оценки анамнеза матерей и клинических проявлений перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей.

Среди многих медицинских и социальных проблем недоношенность заслуживает особого внимания. Недоношенные дети занимают ведущее место в структуре перинатальной и неонатальной смертности, заболеваемости и инвалидности [1, 2].

Это объясняется не только состоянием незрелости преждевременно родившегося ребенка, но и степенью тяжести нарушения внутриутробного развития, состоянием здоровья матери, осложнениями течения беременности, патологией родов, раннего и неонатального периодов, а также качеством организации перинатальной помощи [3].

Одним из новых подходов к изучению индивидуального уровня здоровья недоношенного ребенка с позиции общей адаптологии является оценка активности функционирования центральной нервной системы (ЦНС) и иммунного статуса [4, 5].

В настоящее время проблема прогнозирования исходов и катамнестического наблюдения за новорожденными с постгипоксическим поражением центральной нервной системы остается актуальной. Методы лабораторного исследования ЦНС, используемые наряду с визуализирующими методами, не могут представить объективной информации о степени поражения клеток мозга и не позволяют судить о прогнозе. В этой связи имеет значение использование нейроиммунологических методов оценки состояния ЦНС у новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию [6, 7].

Углубленное изучение показателей иммунологической защиты у новорожденных, с различными сроками гестационного возраста при физиологическом и осложненном течении неонатального периода приобретает особое значение при решении вопроса о целесообразности разработки эффективных методов диагностики и прогнозирования развития перинатальной патологии ЦНС [8, 9]. Все вышеизложенное явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: оценка показателей клинико-иммунологического статуса у недоношенных детей с церебральной ишемией, различной степени тяжести в течении неонатального периода.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились всего 74 недоношенных ребенка, из них 60 новорожденных с церебральной ишемией, родившиеся с массой тела менее 2000 г. Исходя из наличия или отсутствия, а также по тяжести перинатального поражения ЦНС они были разделены на 3 группы: 1-я группа (основная группа) – 22 (36,7%) недоношенных ребенка с церебральной ишемией I степени (масса тела $1299 \pm 32,3$ г, гестационный возраст $30 \pm 0,3$ нед); 2-я группа (группа сравнения) – у 38 (63,3%) недоношенных детей, у которых заболевание сочеталось с тяжелым и среднетяжелым поражением ЦНС, в том числе 13 (21,7%) - с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) II-III степени (масса тела 1190 ± 30 г, гестационный возраст $31 \pm 0,44$ нед); 3-я группа (контрольная группа) - 14 недоношенных детей без поражения ЦНС, родившиеся с показателями физического

развития, соответствующие гестационному возрасту (масса тела 1430 ± 30 г, гестационный возраст $32 \pm 0,5$ нед). Показатели этих детей были использованы в качестве условной «нормы» для оценки показателей у детей 1-й группы.

Проводили анализ анамнестических данных о течении беременности, родов у матерей и состоянии ребенка при рождении, клиническое обследование детей и оценку физического развития, морфофункциональной зрелости, исследование периферической крови, мочи, по показаниям рентгенографию органов грудной клетки и живота, нейросонографию, определение кислотно-основного состояния и газов крови.

Проводили следующие иммунологические исследования: определение иммунофенотипов субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3 - зрелые Т-лимфоциты, CD4 - Т-хелперы, CD8 - Т-супрессоры), В-лимфоцитов (CD20), натуральных киллеров (CD16) и Т-клеток с рецепторами к интерлейкину-2 (CD25); определение уровня цитокинов методом иммуноферментного анализа (ИФА); определение уровня иммуноглобулинов (Ig) классов A, M, G в сыворотке крови методом ИФА.

Иммунологические исследования проводились при рождении путем забора пуповинной крови со стороны плаценты и последующим получением сыворотки традиционным путем.

Результаты исследования

Анамнез матерей детей был значительно отягощен, в большей степени в 2-й группе детей. Так, осложненное течение беременности (угроза прерывания, ОРВИ, нефропатия, хориоамнионит, кольпит, пневмония, обострение хронической инфекции) регистрировалось у всех матерей детей 2-й группы и у 1/2 матерей детей 1-й группы. Неблагоприятные факторы родов (длительный безводный период, температура, многоводие, тазовое предлежание, двойня) наблюдались у 13 из 22 матерей детей 2-й группы и у 20 матерей детей 1-й группы. Состояние всех детей 2-й группы при рождении было тяжелым. Оценка по шкале Апгар менее 5 баллов наблюдалась у них в 2,5 раза чаще, чем у детей группы сравнения. Все недоношенные дети имели признаки незрелости как по уровню физического развития, так и по состоянию функциональных систем. Они характеризовались низкой оценкой по шкале Ballard (не более 20 баллов, что соответствует менее 32 неделям гестации), были неспособны поддерживать температуру тела, самостоятельно сосать, при дыхании атмосферным воздухом и различных манипуляциях, у них наблюдалось снижение парциального напряжения кислорода в крови и апноэ.

Все дети находились в режиме выхаживания с использованием кувезов, оксигенотерапии, парентерального питания, расчета вводимой жидкости, зондового вскармливания, ограничением манипуляций. У 8 детей проводилась искусственная вентиляция легких длительностью от 10 часов до 6 суток. Проводилась комплексная этиологическая терапия церебральной ишемии.

В структуре перинатальной патологии ЦНС у детей отмечалось следующее: у 22 детей легкая I степень церебральной ишемии, среднетяжелая II степень – у 37 детей и тяжелая III степень поражения у 1 ребенка. Из 60 детей у 4 (6,7%) было выявлено внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) I степени, у 2 (3,3%) детей – II степени, перивентрикулярное кровоизлияние (ПВК) у 1 (1,7%) ребенка в сочетании с анемическим синдромом. Необходимо отметить, что из 60 детей, находившихся под наблюдением, диагностирована задержка внутриутробного развития (ЗУР) у 13 (21,7%) детей, синдрома дыхательных расстройств (СДР) I и II степени у 14 (23,3) детей и 12 (20%) детей выделены в группу риска по реализации внутриутробной инфекции (ВУИ).

Церебральная ишемия у всех детей наблюдалась в виде синдрома дезадаптации и характеризовалась значительной длительностью (до 26 дней) острого периода - синдромом угнетения, снижением рефлексов врожденного автоматизма, стойкими нарушениями периферического кровообращения, выраженным синдромом дыхательных расстройств (СДР) I и II степени, длительным (до 25-27 дней) лейкоцитозом (до $24 \cdot 10^9/\text{л}$) и смешанным ацидозом, выраженным отечным синдромом, нарушением функции желудочно-кишечного тракта, метеоризмом. У всех детей к концу 1-го месяца жизни наблюдалось снижение количества эритроцитов и содержания гемоглобина (менее 110 г/л). Заболевание носило волнообразный характер - после некоторой стабилизации через 7-10 дней от его начала наступало ухудшение до 23-25-го дня, далее состояние опять стабилизировалось. Максимальная потеря массы достигала 18% и приходилась на $7 \pm 1,1$ день

жизни. Масса при рождении у 6 детей восстановилась к $23\pm1,6$ дню жизни, у 1 ребенка - к 1 месяцу жизни.

У 22 детей 1-й группы, церебральная ишемия 1 степени (умеренные мышечная гипотония и гипорефлексия, синдром угнетения) возникли в первые 7 дней жизни и характеризовались превалированием симптомов нарушения общего состояния и незрелости над местными проявлениями, отсутствием воспалительных изменений в периферической крови, частым и ранним развитием анемии. У 37 детей отмечено раннее (на 2-3-й день жизни) проявление неврологических нарушений среднетяжелой - 2 степени. При этом у всех детей с ВЖК ее возникновению предшествовал синдром угнетения. Основными клиническими признаками церебральной ишемии 2 степени были тяжелое и длительное угнетение ЦНС, судорожная готовность, гиперстезия, внутричерепная гипертензия, сопровождавшаяся вегетативно-висцеральными нарушениями, изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Наблюдались цианоз носогубного треугольника, «мраморность» кожных покровов с серым оттенком кожи, западение грудины, одышка, физикальные изменения в легких, приступы апноэ на фоне СДР. На рентгенограммах легких отмечались характерные изменения для СДР. Средняя продолжительность заболевания составила $22\pm1,8$ дня.

У всех детей церебральная ишемия подтверждалась морфологическими изменениями при ультразвуковом исследовании (у 12 детей из 22). Основной патологией были внутрижелудочковые кровоизлияния I-II степени (у 6 детей). У каждого 3-го ребенка при наблюдении в динамике отмечено развитие дисбактериоза кишечника.

У недоношенных детей с церебральной ишемией, как 1-й так и 2-й группы в сопоставлении с детьми группы сравнения отмечалось увеличение интенсивности фагоцитоза и количества фагоцитирующих нейтрофилов в среднем на 23% и моноцитов - на 13% ($p<0,05$). Также отмечалось повышение относительного количества основных субпопуляций Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Так, количество Т-хелперов (CD4) составило $44\pm2,9$ и $34\pm4,8\%$ соответственно ($p<0,05$), Т-супрессоров (CD8) - $34\pm8,1$ и $22\pm5,5\%$ ($p>0,05$) и натуральных киллеров - $17\pm5,9$ и $10\pm4,6\%$ ($p>0,05$). Количество и активность В-лимфоцитов у детей с локализованными формами заболевания не отличались от показателей у детей группы сравнения.

Таким образом, при церебральной ишемии в неонатальном периоде у недоношенных детей наблюдалось повышение фагоцитарной функции на фоне снижения активности кислородзависимого метаболизма фагоцитов, активизация участия процессов противоинфекционной резистентности Т-лимфоцитов и натуральных Т-киллеров и незначительная активность В-лимфоцитов.

Сравнительный анализ показал, что иммунный ответ у недоношенных детей на церебральную ишемию не зависит от ее тяжести и носит односторонний характер.

Иммунологические исследования позволили выявить критерии риска развития церебральной ишемии (перинатального поражения ЦНС) у детей в неонатальном периоде. У детей с неблагоприятными прогнозами (2-я группа) в первые 3-7 дней жизни наблюдалось снижение количества субпопуляций Т-лимфоцитов и их активности без изменения уровня натуральных киллеров и В-лимфоцитов по сравнению с показателями у детей группы сравнения. Это позволило расценивать данные изменения как иммунологические критерии риска развития церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде.

У недоношенных детей с церебральной ишемией, в отличие от детей с контрольной группы, отмечалось повышение показателя нейтрофилов ($34\pm2\%$ при «норме» $22\pm6\%$; $p<0,05$) и моноцитов в спонтанном месте ($27\pm3,8\%$ при «норме» $17\pm4,9\%$; $p<0,05$) на фоне почти двукратного снижения переваривающей и поглощающей способности ($p<0,05$) в сравнении с детьми группы контроля. Также отмечалось не менее чем двукратное увеличение уровня В-лимфоцитов ($p<0,05$) при повышении их активности (CD20 от $33\pm4\%$ до $94\pm5,6\%$, «норма» - от 19,6 до 35,2%; $p<0,05$) и снижении активности на CD4 ($14,6\pm2,6\%$, «норма» - $39\pm6\%$; $p<0,05$). С 3-й по 6-ю неделю у детей с пневмонией наблюдалось повышение уровня IgG (до $11,2\pm2,3$ г/л). При этом значимой реакции со стороны Т-лимфоцитов не выявлено.

Таким образом, при церебральной ишемии в неонатальном периоде, в отличие от локализованных инфекционно-воспалительных заболеваний, наблюдаются снижение фагоцитарных функций на фоне активации кислород зависимого метаболизма фагоцитов, активное участие в процессах противоинфекционной резистентности В-лимфоцитов и незначительное участие Т-лимфоцитов [10, 11]. Выделенные особенности могут иметь диагностическое значение.

В остром периоде заболевания изменения иммунологических показателей носили кратковременный (не более первых 3-х дней) характер. В дальнейшем все изучаемые показатели фагоцитов, а также количественные и функциональные показатели лимфоцитов недоношенных детей с церебральной ишемией не отличались достоверно от показателей у детей группы сравнения. По-видимому, это свидетельствует о низкой функциональной реактивности и быстрой истощаемости иммунокомпетентных клеток у недоношенных детей в ответ на церебральную ишемию.

Выходы

1. Критериями риска развития церебральной ишемии в неонатальном периоде у недоношенных детей являются снижение в раннем неонатальном периоде функциональной активности фагоцитов, количества субпопуляций Т-лимфоцитов без изменения уровня натуральных киллеров и В-лимфоцитов.

2. У недоношенных детей с церебральной ишемией 1 степени наблюдалась активация фагоцитоза, повышение числа и активности натуральных киллеров и Т-лимфоцитов без изменения числа В-лимфоцитов. При более тяжелых формах поражения ЦНС отмечается снижение уровня фагоцитоза и повышение числа и активности В-лимфоцитов без изменения уровня Т-лимфоцитов. Эти изменения носят кратковременный характер.

3. В течение всего неонатального периода у недоношенных детей с церебральной ишемией, возникшей в первые дни жизни, наблюдается одновременное снижение большинства иммунологических показателей, сочетающиеся с ухудшением клинической картины, что позволяет рассматривать данный период как критический.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Чувакова Т.К. Ситуация по перинатальному уходу в Казахстане // Материалы VI съезда детских врачей Казахстана. – Алматы, 2006. – С. 257-258.
- 2 Цхай В.Б. Перинатальное акушерство. Учеб. пособие. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 416 с.
- 3 Тишана С.Э., Ванин К.Ю., Фишман Б.Б. Характеристика неврологического статуса у детей с внутриутробной инфекцией // Клиническая медицина. – В. Новгород, 2008. – Т. 15. – С. 178-184.
- 4 Taueusch, H.W., Ballard, R.A., Gleason, C.A., Avery M.E. Avery's diseases of the newborn / 8th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2005. – 1633 р.
- 5 Сидельникова В.М. Преждевременные роды – современный взгляд на проблему // Материалы Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Новые технологии в перинатологии». – М., 2006. – С. 55-56.
- 6 Баймаханова Б.Б. Показатели иммунитета у недоношенных новорожденных / Педиатрия и детская хирургия Казахстана. – 2004. – № 1. С. 26-27.
- 7 Сергеева В.А., Шабалов Н.П., Леонова И.Ю. Характеристика цитокинового профиля при сепсисе у новорожденных детей // Материалы Всероссийского симпозиума детских хирургов «Актуальные вопросы хирургической инфекции у детей». – Воронеж: ВГМА им. Н. Н. Бурденко, 2004. – С. 32-33.
- 8 Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 256 с.
- 9 Громада Н.Е. Цитокиновый профиль и количественное значение ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови у новорожденных с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 14-18.
- 10 Кусельман А.И., Молочникова Е.А. Особенности мозгового кровотока при ЦМВ и герпес-инфекции у новорожденных детей // Поволжская региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии, акушерства, гинекологии и детской хирургии» 12-14 ноября 2002 г. – С. 109. (Соавт.).
- 11 Бельская Г.Н., Зайдева И.Н. Оценка психомоторного развития у детей первого года жизни, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы // Неврологический вестник им. В. М. Бехтерева. – 2008. – № 3. – С. 33-37.

Г. М. Абдуллаева

ЦЕРЕБРАЛЬДЫҚ ИШЕМИЯМЕН ШАЛА ТУҒАН БАЛАЛАРДАҒЫ КЛИНИКАЛЫҚ-ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ СТАТУС КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРИ

Жүктілігі және босануы жоғары қауіп-қатеріне жататын, анасынан неонаталды кезіндегі шала туған балалардағы орта жүйке жүйесінің зақымдану деңгейі туралы жеке зерттеулерінің нәтижелері көлтірілген. Клиникалық-зертханалық мәліметтер және иммундық статус талдауы, сонымен катар ОЖЖ перинаталдық зақымдану ауырлығы және иммундық қорғаудың жетіспеушілігіне тікелей тәуелділігі ұсынылған. Шала

туған балалардағы ОЖЖ перинаталдық закымдану клиникалық көрінісі және ана анамнезін бағалау негізінде диагностикалаудың клиникалық-иммунологиялық критерийлері ұсынылған.

G. M. Abdullayeva

**FEATURES OF THE INDICATORS OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STATUS
IN PRETERM INFANTS WITH CEREBRAL ISCHEMIA**

The results of proper investigations about degree of central nervous system (CNS) during neonatal period in premature children born from mothers whose pregnancy and labor of high risk have been summarized. The analysis of clinic-laboratorial data and immune status, and also the direct dependence of CNS perinatal affection severity and immune prevention insufficiency has been presented. There were proposed the clinic-immunological criteria of diagnostics based on the assessment of mothers anamnesis and clinical manifestations of perinatal affection of CNS in premature children.