

*А.Г. Бабінцева
Ю.Д. Годованець
Л.В. Агафонова*

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РАНЬОЇ НЕОНАТАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Ключові слова: недоношений
новонароджений, гіпоксичне
ураження ЦНС, імунна система.

Резюме. Проведено клініко-параклінічне обстеження 172 недоношених дітей, які мали прояви гіпоксичного ураження ЦНС у ранньому неонатальному періоді. Встановлені відмінності клінічної адаптації новонароджених залежно від ступеня тяжкості патології, які корелюють зі змінами показників імунної відповіді.

Вступ

Постнатальний період характеризується формуванням різноманітних фізіологічних функцій новонародженої дитини, у тому числі імунного гомеостазу, який має суттєвий вплив на перебіг адаптаційних процесів як цілого організму, так і ЦНС зокрема [2,3,10,13]. Діти, які народилися раніше фізіологічного терміну гестації, характеризуються певними особливостями становлення імунного статусу внаслідок морфо-функціональної незрілості [6]. Це зумовлює високу частоту порушень формування відповіді імунної системи недоношеної дитини на стресорні ситуації, зокрема гіпоксичного генезу. Актуальним є визначення особливостей рецепторної активності клітин імунної системи передчасно народжених дітей, які розвивалися за умов хронічної гіпоксії, що розширює уяву про механізми зриву ранньої неонатальної адаптації.

Мета дослідження

Вивчити характер змін показників комплексу CD-асоційованих клітин у сироватці крові недоношених дітей залежно від ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС для встановлення їх ролі у процесах ранньої неонатальної адаптації.

Матеріал і методи

Проведено клініко-параклінічне обстеження 172 недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді. Першу групу спостереження склали 45 дітей з клінічними проявами гіпоксичного ураження ЦНС легкого ступеня, другу групу - 49 дітей з проявами даної патології середнього ступеня тяжкості, третю групу - 51 дитина з клінічними проявами тяжкого гіпоксичного ураження ЦНС. Групу порівняння склали 27 умовно здорових недоношених новонароджених.

© А.Г. Бабінцева, Ю.Д. Годованець, Л.В. Агафонова, 2006

Для оцінки загального стану дітей при народженні використаний метод клінічного обстеження з урахуванням бальної оцінки за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилинах життя та особливостей перебігу ранньої неонатальної адаптації. Визначення клінічних особливостей тяжкості неврологічних проявів гіпоксичного ураження ЦНС проводилося за допомогою бальної шкали "Оцінка неврологічного статусу недоношеного новонародженого" [1]. Для дослідження абсолютної та відносної кількості CD2⁺-асоційованих Т- та NK-клітин, CD14⁺-асоційованих моноцитів, CD15⁺-асоційованих нейтрофілів, CD19⁺-асоційованих В-клітин, CD54⁺-асоційованих клітин (ICAM-1) був використаний "Набір моноклональних і поліклональних антитіл для визначення Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-кілерів/супресорів та NK-лімфоцитів людини методом імунофлуоресценції "Статус" (реактиви ООО "Сорбент", м. Подольськ). Дослідження проводилися в умовах лабораторії Центру репродукції людини Буковинського державного медичного університету. Статистична обробка отриманих результатів обстеження проведена за допомогою комп'ютерної програми "STATGRAPHICS" (2001р.) з використанням загальноприйнятих методів обчислення.

Обговорення результатів дослідження

Результати досліджень показали, що ступінь тяжкості клінічних проявів гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей має високу залежність від стану здоров'я матері та особливостей перебігу гестаційного періоду (табл.1).

Необхідно відмітити, що в основі впливу встановлених несприятливих перинатальних факторів на внутрішньоутробний стан плоду полягає гіпоксія, за умов якої проходить порушен-

Таблиця 1

Характеристика даних анамнезу, соматичного та гінекологічного станів здоров'я, особливостей перебігу вагітності і пологів у матерів обстежених дітей, n (%)

Показники	Група порів. (n=27)	I група (n=45)	II група (n=49)	III група (n=51)
Повторна вагітність	10 (37,0)	15 (33,3)	24 (49,0)	29 (56,9) ⁰
Повторні пологи	8 (29,6)	10 (22,2)	17 (34,7)	27 (52,9) ⁰
Вік матері старше 30 р.	1 (3,7)	1 (2,2)	9 (18,4)	12 (23,5) ^{0,*}
Соматична патологія:				
Вегето-судинна дистонія	3 (11,1)	4 (8,9)	4 (8,2)	8 (15,7)
Хронічний пієлонефрит	2 (7,4)	5 (11,1)	7 (14,3)	8 (15,7)
ГРВІ	-	3 (6,7)*	5 (10,2)*	7 (13,8)*
Гінекологічна патологія:				
Хронічний аднексит	4 (14,8)	7 (15,6)	7 (14,3)	10 (19,6)
Кольпіт	2 (7,4)	13 (28,9)	7 (14,3)	10 (19,6)
Інфекції TORCH-комплексу	2 (7,4)	5 (11,1)	20 (40,8) [^]	8 (15,7)
Обтяжений акушерський анамнез:				
Самовільні викидні	2 (7,4)	2 (4,4)	8 (16,3)	7 (13,8)
Штучне перерив.вагіт.	3 (11,1)	5 (11,1)	8 (16,3)	8 (15,7)
Особливості перебігу вагітності:				
Загроза перерив.вагітності	15 (55,6)	26 (57,8)	25 (51,0)	31 (60,8)
Анемія II-III ступеня	1 (3,7)	2 (4,4)	6 (12,2)	8 (15,7)*
ХФПН	7 (25,9)	10 (24,4)	24 (49,0) ^{^,*}	22 (43,1)
Преєклампсія тяжкого ст.	1 (3,7)	1 (2,2)	3 (6,1)	3 (5,9)
Особливості перебігу пологів				
Ургентний кесар. розтин	1 (3,7)	1 (2,2)	4 (8,2)	15 (29,4) ^{0,*}

Примітки: * - вірогідна відмінність порівняно з групою порівняння, $p < 0,05$;

⁰ - вірогідна відмінність між I-ою та 3-ою групами, $p < 0,05$;

[^] - вірогідна відмінність між I-ою та 3-ою групами, $p < 0,05$.

ня балансу між стрес-реалізуючими та стрес-лімітуючими механізмами [8]. Враховуючи морфофункціональну незрілість систем органів, народження дитини раніше фізіологічного терміну гестації супроводжується значним напруженням адаптаційно-приспосувальних механізмів [5]. Ефективне функціонування останніх за умов внутрішньоутробної гіпоксії легкого ступеня може деякою мірою забезпечити відносно задовільну ранню неонатальну адаптацію. При дії перинатальних факторів ризику тяжкого ступеня проходить надмірна активація пошкоджуючих механізмів, що спричинює трансформацію пологового стресу, як адаптаційного процесу, у патологію з тяжкими порушеннями гомеостазу цілого організму передчасно народженої дитини [7,9].

Аналіз даних клінічної характеристики груп спостереження показав, що гестаційний вік 35-37 тижнів відмічався у 38 дітей I групи спостереження (84,4%), у 36 дітей 2 групи (73,5%) та у 19 дітей 3 групи (37,3%), $pIII:I,II < 0,05$. У терміні гестації 32-34 тижня відповідно до груп спостереження народилося 7 дітей (15,6%), 11 дітей (22,5%) та 20 дітей (39,2%), $pIII:I < 0,05$. Гестаційний вік 29-

31 тиждень спостерігався у 2 дітей II групи (4,1%) та у 10 дітей III групи обстеження (19,6%), $pIII:I < 0,05$. 2 дітей III групи спостереження (3,9%) народилися у 28 тижнів. Середня маса тіла при народженні у дітей I групи склала $2091,6 \pm 48,09$ г, у дітей II групи - $2091,6 \pm 48,09$ г, у дітей III групи - $1821,09 \pm 51,85$ г, $pIII:I, II < 0,05$.

Зміни загального стану дітей I-ої групи спостереження на першому тижні життя клінічно були оцінені як порушення легкого ступеня, що зумовлені гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС у 86,7% випадків, помірною асфіксією у пологах у 11,1% випадків, пневмопатіями у 2,2% випадків. У дітей II групи обстеження спостерігалися клінічні прояви порушення адаптації середнього ступеня тяжкості внаслідок гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС (36,7%), помірної асфіксії у пологах (24,5%), пневмопатій (22,5%), геморагічного ураження ЦНС (12,2%) та гемолітичної хвороби новонароджених (4,1%). Загальний стан дітей III групи спостереження впродовж раннього неонатального періоду оцінений як тяжкий, що спричинено геморагічним ураженням ЦНС (35,3%), пневмопатіями (31,4%), гіпоксично-ішеміч-

ним ураженням ЦНС (23,5%) та тяжкою асфіксією у пологах (9,8%). Оцінка загального стану при народженні за шкалою Апгар на першій хвилині життя у дітей I групи спостереження склала $6,8 \pm 0,06$ балів, у дітей II групи - $6,2 \pm 0,13$ балів, у дітей III групи - $5,4 \pm 0,20$ балів, $p:I,III < 0,05$. На п'ятій хвилині життя дана оцінка загального стану дітей вірогідно не відрізнялася між групами обстеження.

Гіпоксичне ураження ЦНС проявлялося у вигляді синдрому церебрального пригнічення у 34 дітей I групи (75,6%), у 38 дітей II групи (77,6%) та у 31 дитини III групи (60,8%). Прояви синдрому церебральної збудливості відповідно групам спостереження відмічалися у 11 дітей (24,4%), у 10 дітей (20,4%) та у 9 дітей (17,7%). У 3 дітей II групи обстеження (6,1%) та у 7 дітей III групи (13,7%) діагностовані ознаки вегетативних дисфункцій. Судомний синдром спостерігався у 4 дітей III групи (7,8%). Загальна оцінка неврологічного статусу в середньому становила у новонароджених I групи спостереження $8,6 \pm 0,19$ балів, у дітей II групи - $16,1 \pm 0,38$ балів, у дітей III групи - $25,5 \pm 0,74$ балів, $p:I,III < 0,05$.

Поглиблення тяжкості неврологічної симптоматики недоношених дітей супроводжувалося збільшенням частоти розвитку синдрому дихаль-

них розладів (відповідно у 7 дітей I групи (15,6%), у 44 дітей II групи (89,7%) та у 51 дитини III групи обстеження (100,0%)). Прояви кон'югаційної жовтяниці відмічалися у 21 дитини I групи спостереження (46,7%), у 39 дітей II групи (79,6%) та у 25 дітей III групи (49,0%). Крім того, у 1 дитини III групи (2,0%) діагностовані ознаки діабетичної фетопатії, у 4 дітей (7,8%) - постраніміційного ендобронхіту та пневмонії.

Гіпоксія, як аналог стресової ситуації, може стати причиною імунної недостатності внаслідок порушення взаємозв'язків та перенапруження функціонування імунної системи [3,4,7,10,12]. Остання безпосередньо бере участь у розвитку стрес-реакції, інтенсивність якої може визначати характер перебігу процесів адаптації дитини до умов пологового стресу, який при народженні раніше фізіологічного терміну гестації набуває патологічного характеру. Зміни показників комплексу CD-асоційованих клітин у сироватці крові недоношених дітей залежно від ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС представлені в табл.2.

Необхідно зауважити, що за умов гіпоксії легкого ступеня у недоношених дітей спостерігається відносно достатня рецепторна активність компонентів клітинного та гуморального імунітету

Таблиця 2

Показники імунного статусу дітей груп спостереження в ранньому неонатальному періоді, $M \pm m$

Показники	Група порівняння (n=15)	I група (n=17)	II група (n=20)	III група (n=20)
Відносна кільк. CD2 ⁺ , %	$28,2 \pm 1,82$	$26,3 \pm 1,56$	$29,0 \pm 1,62$	$(36,2 \pm 2,02)^{*0, \#}$
Абсолют.кільк. CD2 ⁺ , $\times 10^9$ /л	$1,0 \pm 0,07$	$1,0 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,79$	$(1,4 \pm 0,09)^{*0}$
Відносна кільк. CD14 ⁺ , %	$17,0 \pm 0,66$	$16,6 \pm 0,62$	$17,1 \pm 1,49$	$(22,4 \pm 1,49)^{*0, \#}$
Абсолют.кільк. CD14 ⁺ , $\times 10^9$ /л	$0,6 \pm 0,05$	$0,6 \pm 0,06$	$0,7 \pm 0,07$	$(0,9 \pm 0,08)^{*0}$
Відносна кільк. CD15 ⁺ , %	$34,2 \pm 2,81$	$36,9 \pm 2,05$	$(27,2 \pm 1,9)^{* \wedge}$	$(25,8 \pm 2,35)^{*0}$
Абсолют.кільк. CD15 ⁺ , $\times 10^9$ /л	$1,2 \pm 0,13$	$1,4 \pm 0,15$	$1,1 \pm 0,09$	$(1,0 \pm 0,09)^0$
Відносна кільк. CD19 ⁺ , %	$31,3 \pm 1,79$	$31,1 \pm 1,57$	$27,9 \pm 2,12$	$(27,4 \pm 1,75)^{*0}$
Абсолют.кільк. CD19 ⁺ , $\times 10^9$ /л	$1,0 \pm 0,09$	$1,2 \pm 0,08$	$1,1 \pm 0,09$	$1,1 \pm 0,12$
Відносна кільк. CD54 ⁺ , %	$18,1 \pm 1,0$	$22,2 \pm 1,22$	$(18,1 \pm 1,0)^{\wedge}$	$(18,0 \pm 1,6)^0$
Абсолют.кільк. CD54 ⁺ , $\times 10^9$ /л	$0,8 \pm 0,08$	$0,8 \pm 0,06$	$0,7 \pm 0,06$	$0,8 \pm 0,09$

Примітки: * - вірогідна відмінність з групою порівняння, $p < 0,05$;

⁰ - вірогідна відмінність між I та III групами, $p < 0,05$;

[#] - вірогідна відмінність між II та III групами, $p < 0,05$;

[^] - вірогідна відмінність між I та II групами, $p < 0,05$.

на фоні виражених тенденцій до підвищення рівня CD54⁺-асоційованих клітин ICAM-1, що може свідчити про активацію захисних функцій печінки, які створюють відносно сприятливі умови для функціонування головного мозку. Ураження середнього ступеня тяжкості в передчасно народжених дітей відмічається при пониженні відносних рівнів CD15⁺-асоційованих нейтрофілів та CD54⁺-асоційованих клітин ICAM-1, задіяних в імунологічних механізмах гіпоксичного пошкодження печінки, що викликає порушення метаболічного забезпечення головного мозку [4,5]. Формування гіпоксичного ураження ЦНС тяжкого ступеня у недоношених дітей характеризується певним дисбалансом компонентів клітинного імунітету у відповідь на значне антигенне навантаження (збільшенням рівнів CD2⁺-асоційованих Т- та NK-клітин, CD14⁺-асоційованих моноцитів та зниженням рівня CD15⁺-асоційованих нейтрофілів) на фоні пониження відносної кількості CD19⁺-асоційованих В-клітин та CD54⁺-асоційованих клітин ICAM-1. Це спричиняє розлади взаєморегулюючих відносин між імунною, нервовою, ендокринною та іншими системами, призводить до суттєвих порушень гомеостазу цілого організму, визначає тяжкість порушень процесів ранньої неонатальної адаптації [4,5,13].

Висновок

У недоношених дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС в ранньому неонатальному періоді відмічається значний дисбаланс рецепторної активності компонентів клітинного та гуморального імунітету, що спричиняє поглиблення дизадаптаційних процесів на фоні морфо-функціональної незрілості організму.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на вивчення особливостей реагування імунної системи недоношених дітей, які розвивалися за умов хронічної гіпоксії, в залежності від терміну гестації та ступеня морфо-функціональної зрілості, що дозволить розширити уявлення про механізми гіпоксичного ураження ЦНС у новонароджених даної групи.

Література. 1. *Бабінцева А.Г.* Диференційно-діагностичні критерії ступеня важкості гіпоксичного ураження ЦНС у

недоношених новонароджених дітей // Клінічна та експериментальна патологія.-2005.-№3.-С.2-5. 2. *Володин Н.Н., Дегтярєва М.В.* Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы // Педиатрия.-2001.-№4.-С.4-8. 3. *Виноградова Т.В., Ружицкая Е.А., Семёнов А.В.* Функциональная клиническая иммунология в педиатрии // Рос. вест. перинатол. и педиатрии.-2002.-№5.-С.51-53. 4. *Лукина Е.А.* Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-1998.-№5.-С.7-12. 5. *Ивашкин В.Т.* Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.-1998.-№5.-С.13-16. 6. *Мороз Т.Ю., Сизякина Л.П.* Особенности иммунной системы недоношенных новорожденных в период ранней адаптации // Аллергол. и иммунология.-2003.-Т.4, №3.-С.118-121. 7. *Никонов В.В.* Стресс: Современный патофизиологический подход к лечению.-Харьков: Консум, 2002.-240с. 8. *Haas G., Asprien B., Leidig E.* Obstetrical and neonatal risk factors in very low birth weight infants related to their neurological development // Europ. J. Pediatr.-2002.-Vol.145, №5.-P.341-346. 9. Intrapartum fetal asphyxial brain injury with absent multiorgan system dysfunction / *J.P., Phelar, M.O. Ahn, L. Korst et al., // J. Maternal-Fetal Medicine.-1998.- Vol.1, №7. -P.19-22.* 10. *Peakman M., Vergani D.* Basic and clinical immunology.-New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco and Tokyo: Churchill Livingstone, 1997.-338p. 11. *Reichert T., DeBruere M., Deneys V.* Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations // Clin. Immunol., Immunopatol.-1991.-V.60.-P.190-208 12. *Sells S.* Immunology, immunopatology and immunity.- Apleton and Lange, Stamford, Connecticut, 1996.-1014p. 13. *William F.* Basic principle of immunological surveillance of the normal central nervous system // Glia.-2001.- Vol.36, №2.-P.118-124.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

А.Г.Бабінцева, Ю.Д.Годованец, Л.В.Агафонова

Резюме. Проведено клініко-параклінічне обстеження 172 недоношених дітей з проявленнями гіпоксического ураження ЦНС в ранньому неонатальному періоді. Определены отличия клинической адаптации новорождённых в зависимости от степени тяжести патологии, которые коррелировали с изменениями показателей иммунного ответа.

Ключевые слова: недоношенный новорождённый, гипоксическое поражение ЦНС, иммунная система.

CLINICO-IMMUNOLOGIC PECULIARITIES OF EARLY NEONATAL ADAPTATION OF PREMATURE NEWBORNS WITH CNS HYPOXIC LESION

A.G.Babintseva, Ju.D.Hodovanets, L.V.Agaphonova

Abstract. A clinico-paraclinical examination of 172 preterm neonates who displayed signs of CNS hypoxic attention at an early stage of the neonatal period has been carried out. The authors have detected distinctions of infants' adaptation depending on the degree of pathology severity that correlate with changes of immune response.

Key words: premature newborn, CNS hypoxic lesion, immune system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2006.- Vol.5, №2.-P.10-13.

Надійшла до редакції 13.04.2006