

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОХРАНЫ
МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

УСТЬЯНЦЕВА
Людмила Станиславовна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ
ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ДЕТЕЙ
С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА НА ЭТАПЕ
РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

14.01.08 - Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Г.Н.ЧИСТЯКОВА

Екатеринбург - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ИСХОДОВ У ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Социальные и медицинские проблемы рождения детей с экстремально низкой массой тела.....	11
1.2. Клинические аспекты перинатальных осложнений детей с экстремально низкой массой тела.....	16
1.3. Особенности формирования врожденного и адаптивного иммунитета детей с экстремально низкой массой тела.....	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Объем и дизайн исследования.....	33
2.2. Методы исследования.....	36
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА..	41
3.1. Клинико-anamнестическая характеристика женщин, родивших детей с экстремально низкой массой тела.....	41
3.2. Клинические особенности новорожденных с экстремально низ- кой массой тела при рождении.....	47
3.3. Клинические особенности детей с экстремально низкой массой тела в 1 месяц жизни.....	53
3.4. Клинические особенности детей с экстремально низкой массой тела в постконцептуальном возрасте 38-40 недель.....	59
Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА..	66
4.1. Формирование адаптивного иммунитета детей с экстремально низкой массой тела в динамике постнатального периода.....	66

4.2. Характеристика врожденного иммунитета детей с экстремально низкой массой тела в динамике постнатального периода.....	73
4.3. Оценка локального иммунитета детей с экстремально низкой массой тела.....	80
Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА...	87
5.1. Иммунологическая реактивность иммунной системы детей с бронхолегочной дисплазией в динамике постнатального периода..	87
5.2. Способ прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии тяжелой степени у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела в неонатальном периоде.....	107
5.3. Особенности состояния иммунной системы детей с ретинопатией недоношенных в динамике постнатального периода.....	111
5.4. Способ прогнозирования развития пороговой стадии ретинопатии у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела...	129
5.5. Алгоритм дополнительного обследования детей, родившихся с экстремально низкой массой тела.....	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	136
ВЫВОДЫ.....	153
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	155
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	156
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Проблема рождения детей с экстремально низкой массой тела является одной из наиболее актуальных в современной перинатологии ввиду высокого риска заболеваемости и смертности, несмотря на то, что удельный вес родов при гестационном сроке менее 32 недель, как правило, не превышает 1,5-2% [1, 3, 11, 14, 27, 84, 175]. По данным иностранных источников выживаемость детей с экстремально низкой массой тела за последние два десятилетия существенно увеличилась с 42 до 76% [150]. В последние годы отмечается снижение доли тяжелых осложнений у детей с ЭНМТ на фоне совершенствования организационных и медицинских технологий выхаживания глубоко недоношенных детей, качества пренатального наблюдения [34, 123], однако, показатели хронической патологии и инвалидизации не имеют существенной тенденции к снижению и остаются высокими даже в развитых странах [25, 158, 165].

Для глубоко недоношенных новорожденных характерна функциональная незрелость дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной, центральной нервной систем (ЦНС), что обуславливает наибольшую подверженность детей к развитию различных патологических состояний и является причиной высокого уровня заболеваемости [59, 16]. Несомненно, усовершенствование методов первичной реанимации и респираторной поддержки (щадящие режимы искусственной вентиляции легких, предпочтение неинвазивной вентиляции со снижением параметров оксигенации), раннее применение препаратов сурфактанта, улучшение технологий базового неонатального ухода (раннее энтеральное вскармливание, тепловая и сенсорная защита, профилактика боли, контакт с родителями), сокращение длительного постнатального применения кортикостероидов значительно улучшили прогноз качества жизни новорожденных с ЭНМТ [27, 63, 111].

Иммунная система ребенка играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и исходе гипоксических и инфекционных заболеваний, что во многом определяет возможность полноценной реабилитации недоношенных детей [40, 82]. В последние годы в развитии патологии перинатального периода активно изучается роль цитокинового каскада [115, 140, 166]. Теория дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов рассматривается как в патогенезе инфекционного процесса [115, 136, 140, 152, 156], так и при неинфекционных постгипоксических состояниях [43, 128]. Большинство научных исследований относится к оценке адаптивного иммунитета [93,154], тогда как данные о функционировании врожденного иммунитета представлены фрагментарно. Между тем именно состояние иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих врожденный иммунитет, является основополагающим фактором защиты от присоединения бактериальных осложнений и формирования иммунной дисфункции.

В связи с особенностями иммунологической резистентности детей с ЭНМТ ведущей причиной летального исхода наряду с тяжелыми поражениями ЦНС являются инфекционно-воспалительные заболевания [55]. В современных работах уделяется большое внимание этапу выхаживания детей с ЭНМТ в условиях отделения реанимации [72, 93], однако немногочисленны работы, посвященные изучению данной категории детей на этапе ранней реабилитации с учетом особенностей врожденного и адаптивного иммунитета на системном и локальном уровнях в зависимости от гестационного возраста. На фоне дефицита гуморальных факторов защиты, маркеров неспецифической резистентности, недостаточности врожденного и адаптивного иммунитета, повышенной инфекционной заболеваемости детей с ЭНМТ важным является изучение механизмов развития постнатальных осложнений с позиций клинической и иммунологической адаптации недоношенного ребенка, что и определило цель настоящей работы.

Цель исследования

Оценить клиническое состояние и особенности врожденного и адаптивного звена иммунитета детей с ЭНМТ с постнатальной патологией на этапе ранней реабилитации.

Задачи исследования

1. Изучить анамнестические данные и клиническую характеристику детей с ЭНМТ на этапе ранней реабилитации.
2. Выявить особенности врожденного и адаптивного иммунитета у детей с ЭНМТ в динамике постнатального периода в зависимости от гестационного возраста и при формировании постнатальной патологии на этапе ранней реабилитации.
3. Оценить показатели врожденного иммунитета детей с ЭНМТ на локальном уровне в зависимости от гестационного возраста.
4. Определить информативные признаки развития постнатальной патологии у детей с ЭНМТ и разработать алгоритм дополнительного обследования данной категории новорожденных на этапе ранней реабилитации с учетом иммунологических параметров

Научная новизна

Получены новые данные об особенностях функционирования иммунной системы детей с ЭНМТ на системном и локальном уровне. Установлено, что продукция цитокинов (IL-4 и IL-8), уровень экспрессии активированных моноцитов (CD14⁺CD11b⁺-, CD14⁺CD64⁺, CD14⁺HLA-DR) и лимфоцитов (CD4⁺CD25⁺, CD4⁺IL-4⁺) у всех детей с ЭНМТ вне зависимости от гестационного возраста имеют однонаправленный характер и изменяются в динамике постнатального периода. Показано, что изменение микробного пейзажа кишечника у всех детей с ЭНМТ на этапе ранней реабилитации сопровождается повышением концентрации IFN- γ и IL-4, и

уменьшением содержания IL-6 и IL-8 на фоне увеличения продукции sIgA в копрофильтратах.

Впервые определено, что прогрессирование бронхолегочной дисплазии (БЛД) и ретинопатии недоношенных (РН) детей ГВ 22-27 недель на этапе ранней реабилитации сопровождается снижением адгезивной способности моноцитов (CD14CD64) в возрасте 1 месяца жизни, уменьшением количества CD4+ -лимфоцитов и повышением уровня NK-клеток в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 38-40 недель. У детей ГВ 28-31 неделя развитию тяжелых форм заболевания, предшествует увеличение уровня экспрессии рецепторов CD14+HLA-DR+ моноцитами пуповинной крови.

Впервые выявлены характерные изменения показателей врожденного и адаптивного иммунитета при формировании тяжелой БЛД. У всех глубоко недоношенных детей с ЭНМТ прогрессирование данного патологического процесса сопровождается увеличением синтеза IL-8 в сыворотке крови в возрасте 1 месяца жизни. В ПКВ 38-40 недель на фоне выявленных изменений у детей ГВ 22-27 недель отмечается снижение способности моноцитов к презентации антигена (CD14HLA-DR) и уменьшение численности CD3+- лимфоцитов в ПКВ 38-40 недель, у детей ГВ 28-31 недели – повышение абсолютного количества лейкоцитов.

Впервые определено, что особенностью иммунного ответа детей ГВ 22-27 недель, сформировавших впоследствии РН III стадии, является уменьшение количества CD4+, CD4+CD25+ -клеток и CD14+CD64+ моноцитов в возрасте ПКВ 38-40 недель и повышение в этот период относительного числа CD14+HLA-DR+ -моноцитов. У детей ГВ 28-31 неделя гестации с РН III стадии – увеличение абсолютного количества CD14+HLA-DR+ -моноцитов в возрасте 1 месяца жизни, повышение доли CD19+ и достоверное уменьшение молекул адгезии (CD14+CD11b) в ПКВ 38-40 недель.

Показано, что для локального иммунитета глубоко недоношенных детей характерно повышение уровня IFN- γ при сниженном содержании IL-6 и IL-8 в возрасте 1 месяца жизни, усиление продукции IL-4 и sIgA в копрофильтратах к ПКВ 38-40 недель.

Практическая значимость

Предложены способы прогнозирования формирования БЛД тяжелой степени, два способа прогнозирования пороговой стадии ретинопатии у детей с ЭНМТ в неонатальном периоде и сформирован алгоритм ведения недоношенных детей с высоким риском постнатальных осложнений на этапе ранней реабилитации.

Положения, выносимые на защиту

1. Состояние здоровья детей, родившихся с ЭНМТ, характеризуется высокой частотой формирования неврологической патологии, дыхательных нарушений, инфекционных осложнений, тяжесть которых зависит от срока гестации.
2. Развитие постнатальной патологии глубоко недоношенного ребенка реализуется с участием факторов врожденного и адаптивного иммунитета.
3. Определение содержания активированных моноцитов (CD14+HLA-DR+, CD14+CD64+) и лимфоцитов (CD4+CD25+), уровня IL-4, IL-6 в пуповинной крови; концентрации гемоглобина в периферической крови, с учетом пола ребенка, массы тела и количества суток, проведенных в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, позволяет прогнозировать риск реализации тяжелой степени бронхо-легочной дисплазии и пороговой стадии ретинопатии в неонатальном периоде.

Личный вклад автора

Автором лично разработаны план, цель и задачи исследования. Самостоятельно выполнен сбор анамнеза, разработка статистических карт. В условиях операционного блока автор самостоятельно осуществлял забор пуповинной крови для определения показателей врожденного и адаптивного иммунитета, оказывал первичную реанимационную помощь детям с ЭНМТ. Автор лично проводил осмотр пациентов, организовал сбор и обработку медицинской информации, выполнил математико-статистическую обработку и анализ полученных результатов, разработал правило прогноза развития бронхолегочной дисплазии тяжелой степени тяжести и пороговой ретинопатии, предложил алгоритм наблюдения за данным контингентом детей на этапе ранней реабилитации. Автором самостоятельно написан текст диссертации и автореферата, подготовлена электронная версия доклада для апробации и защиты.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого Совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, Пермском научном форуме: XVII конференция «Иммунология Урала» (Пермь, 2015), IV Конгрессе акушеров-гинекологов УФО, посвященный 70-летию Победы в Великой Отечественной Войне (Екатеринбург, 2015), XVI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2015), Международной конференции «Репродуктивная медицина: взгляд молодых 2016» (Санкт-Петербург, 2016), Малышевских чтениях, посвященных 100-летию присвоения статуса «Повивально-гинекологического института» (Екатеринбург, 2016), Уральских чтениях: III общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России» (Екатеринбург, 2017).

Публикации и внедрения

По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ в печатных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Результаты диссертационного исследования используются при чтении лекций, проведении практических занятий с клиническими ординаторами, циклах повышения квалификации врачей, а также внедрены в практику отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. Разработаны «Способ прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии тяжелой степени у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела в неонатальном периоде» (приоритетная справка рег.№ 201710805 от 10.03.2017), «Способ прогнозирования развития пороговой стадии ретинопатии у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела» (положительное решение о выдаче патента на изобретение от 23.10.2017 г. по заявке №2016135583/14 (055768) от 01.09.16). Подана заявка на изобретение «Способ прогнозирования формирования пороговой стадии ретинопатии недоношенных детей с ЭНМТ в раннем неонатальном периоде».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 188 источников, в том числе 86 иностранных. Работа иллюстрирована 62 таблицами и 2 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ИСХОДОВ У ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Социальные и медицинские проблемы рождения детей с экстремально низкой массой тела

Поэтапный переход субъектов Российской Федерации (РФ) на современные технологии выхаживания детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) - закономерный этап развития российской перинатологии, регламентированный приказом №1687н от 27.12.2011г. С этого момента началась государственная регистрация новорожденных с массой тела от 500 г в гестационном возрасте 22 недели и более в соответствии с критериями рождений, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), а также осуществилось внедрение организационных и медицинских технологий выхаживания глубоко недоношенных детей, совершенствования качества пренатального наблюдения [9, 31, 93]. В связи с этим эффективное выхаживание и реабилитация новорожденных с ЭНМТ - задача, поставленная перед субъектами Российской Федерации, решение которой приведет к снижению перинатальной и младенческой смертности, улучшит качество дальнейшего развития.

По рекомендациям ВОЗ ребенок, рожденный в сроке преждевременных родов с 22 до 37 недель, считается недоношенным. По классификации преждевременных родов, принятой в 1993 году в Российской Федерации, в зависимости от срока гестации выделяют сверхранние преждевременные роды – 22-27 недель, ранние преждевременные роды – 28-33 недели, преждевременные роды в сроке 34-37 недель. По массе тела при рождении по классификации ВОЗ 10 пересмотра выделяют группы детей с низкой массой тела (НМТ) до 2500 грамм, с очень низкой массой тела (ОНМТ) – до 1500 грамм и с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) – до 1000 грамм.

В последние годы частота преждевременных родов в среднем составляет в развитых странах 5-10%, в мире - 15% [1, 27], из них 1-1,8% - доля детей с ОНМТ, 0,4-0,5% - дети с ЭНМТ [38].

Во многих работах уделяется большое внимание анализу факторов, приводящих к преждевременному рождению детей, состоянию здоровья, показателей физического и нервно-психического развития новорожденных [4, 8, 11, 14]. В последнее время большое внимание уделяется генетическим факторам, приводящим к преждевременным родам, которые реализуются как со стороны матери, так и ребенка.. Помимо генетических факторов, к рождению недоношенных детей с ЭНМТ приводят инфекционные, эндокринные заболевания, отягощенный акушерский и гинекологический анамнез, преэклампсия, многоплодная беременность, хроническая плацентарная недостаточность (ХПН), отслойка плаценты [38, 75]. По данным отечественных исследователей отмечено увеличение числа женщин - носителей TORCH-инфекций, которые оказывают влияние на созревание плода в течение всего периода беременности [65].

Лидирующее место среди проблем, касающихся детей с ЭНМТ, являются показатели выживаемости и смертности [9, 10, 14, 117]. Современные подходы перинатальной помощи в России и в мире увеличили выживаемость новорожденных с ЭНМТ до 45% [44, 151].

По данным мировой статистики среди новорожденных с массой тела до 500г выживают 11,6%, от 500 до 749г – 50,7%, от 750 до 1000г – 83,9% детей [14, 177]. Считается, что новорожденные с массой тела от 500 до 749 г находятся в «зоне предела жизнеспособности» и их выхаживание весьма проблематично. Процент неблагоприятных исходов среди выживших детей также зависит от массы тела при рождении и достигает 40-50% у новорожденных, родившихся с массой до 1000г, повышаясь до 70-90% при рождении детей с массой от 500 до 749 г, которые являются несомненно наиболее уязвимым и сложным контингентом для реабилитации [83, 161, 176]. По данным американских перинатологов, выживаемость

новорожденных с гестационным сроком 22-24 недели до выписки из стационара в среднем составляет 13%, а при сроке гестации более 26 недель - 70%, в дальнейшем тяжелое поражение ЦНС имеют 70% и 30% детей соответственно [161]. В Японии в 2011 г. смертность новорожденных с гестационным возрастом 22 и 23 недели составила 80% и 64% соответственно [138].

По данным V.Fellman и соавт. в Швеции к годовалому возрасту показатель выживаемости среди новорожденных, родившихся в гестационном возрасте от 22 до 26 недель, составил 70%, причем 9,8% детей родились в 22 и 85% - в 26 недель гестации. Авторы отмечают отсутствие серьезных соматических и неврологических осложнений у 45% недоношенных с ЭНМТ [123]. За последние два десятилетия показатель выживаемости новорожденных с ЭНМТ увеличился в Италии (с 42% до 76%), однако, процент формирования бронхолегочной дисплазии сохраняется примерно на одном уровне, составляя 30,5% и 39%, соответственно [150].

В литературе указывается закономерная зависимость между смертностью детей с ЭНМТ и постнатальным возрастом. В исследовании T. Nakhla и соавторов [161], 49% новорожденных с ЭНМТ умерло в первую неделю жизни, 17% - на второй неделе и только 9% после второго месяца жизни. По данным M.A. Mohamed [157], уровень выживаемости детей с массой тела при рождении от 500 до 749г увеличивался до 70 %, если они выживали в первые три дня и до 80 % -до конца первой недели жизни. По результатам исследования Н.В. Башмаковой с соавторами летальность детей, родившихся с массой тела от 500 до 749г, составила 54,8%, от 750 до 1000г - 11,5%. Причем летальность недоношенных новорожденных 1-й группы на первой неделе жизни была в 5 раз выше, чем во 2-й группе [14].

Причиной высокого уровня заболеваемости недоношенных новорожденных является функциональная незрелость дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной, центральной нервной систем (ЦНС), что

обуславливает наибольшую подверженность глубоко недоношенных детей к развитию различных патологических состояний [59]. В связи с особенностями иммунологической резистентности глубоко недоношенных новорожденных ведущей причиной летального исхода наряду с тяжелыми поражениями ЦНС являются инфекционно-воспалительные заболевания [55]. Наряду с инфекционно-воспалительной патологией, к причинам летального исхода авторы относят респираторный дистресс-синдром (РДС), внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), некротизирующий энтероколит (НЭК), недостаточность левого желудочка и системную гипотензию, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП) [1, 34, 54, 131, 172].

В последние годы отмечается снижение доли тяжелых осложнений у детей с ЭНМТ [34, 123], однако, показатели хронической патологии и инвалидизации не имеют существенной тенденции к снижению и остаются высокими даже в развитых странах [25, 158, 165].

Дети с ЭНМТ рождаются в тяжелом состоянии, максимально подвергаясь осложнениям, связанным с недоношенностью, поэтому их выхаживание относится к высокотехнологичной помощи, так как им требуется поддержка всех основных жизненно важных функций организма [36]. Многочисленные исследования подтверждают, что для снижения перинатальной и младенческой смертности, благоприятного прогноза дальнейшего развития глубоко недоношенных новорожденных детей с целью оказания комплексной высокотехнологичной медицинской помощи женщинам групп высокого риска необходимо госпитализировать в специализированные перинатальные центры III уровня, где функционирует отделение реанимации новорожденных [39, 60, 77, 148].

Даже с учетом современного уровня лечебно-диагностических технологий меры по профилактике преждевременных родов являются более эффективными, чем усилия по интенсивной терапии и реабилитации глубоко

недоношенных детей [54]. Профилактика неблагоприятных исходов у детей с ЭНМТ требует длительного и дорогостоящего реабилитационного лечения. Поэтому учитывая низкий потенциал здоровья детей с ЭНМТ, высокую частоту патологии и низкое качество жизни, основными резервами снижения уровня заболеваемости и летальности глубоко недоношенных детей является полноценное наблюдение беременных, выделение групп высокого риска и применение современных технологий выхаживания в перинатальных центрах [54].

В крупных мировых перинатальных центрах с возможностью оказания квалифицированной высокотехнологичной помощи 80-85 % новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ выживают и выписываются домой, данный показатель варьирует в широких пределах в зависимости от массы тела и гестационного возраста ребенка [182]. В дальнейшем в течение двух лет после выписки от 2 до 5 % из них умирают от отсроченных осложнений. Неблагоприятные исходы детей, родившихся в сроках беременности 22-25 недель, указывают и отечественные авторы [15, 76]. Исследователи полагают, что в указанных сроках существует некий биологический барьер, препятствующий выживанию новорожденных [14, 39]. Для повышения показателей выживаемости и минимизации резидуальных осложнений заболеваний периода недоношенности в РФ принята трехэтапная система выхаживания недоношенных детей в условиях перинатальных центров:

I этап — оказание первичной реанимационной помощи в родильном зале, выхаживание в условиях ОРИТН;

II этап — выхаживание в специализированных отделениях патологии недоношенных детей перинатальных центров (этап ранней реабилитации);

III этап — диспансерное наблюдение в условиях детской поликлиники, реабилитации в ранний восстановительный период в условиях дневного и круглосуточного стационара.

Несмотря на увеличение показателя выживаемости таких детей, риск неврологических нарушений и когнитивных расстройств остается высоким

[42, 143, 158, 173]. Число здоровых новорожденных с ЭНМТ не превышает 10-25%, а процент тяжелых неврологических исходов составляет от 12 до 32% [44, 157].

Во Франции инвалидность намного чаще регистрируется у детей, родившихся в сроке сверхранных преждевременных родов, по сравнению с детьми, рожденными в сроке ранних преждевременных родов (частота детского церебрального паралича (ДЦП) составила 20% у детей с гестационным возрастом 24-26 недель и только 4% в 32 недели) [105].

Во многих современных работах уделяется большое внимание этапу выхаживания детей с ЭНМТ в условиях отделения реанимации [47, 65, 93], однако немногочисленны работы, посвященные изучению данной категории детей на этапе ранней реабилитации, на который новорожденные переводятся после стабилизации состояния и восстановления основных витальных функций в связи с необходимостью в пролонгированной респираторной поддержке вследствие выраженной морфо-функциональной незрелости легких.

Таким образом, внедрение организационных и медицинских технологий выхаживания глубоко недоношенных детей, совершенствования качества пренатального наблюдения, позволили повысить выживаемость и качество жизни детей с экстремально низкой массой тела, которые являются наиболее сложным контингентом для реабилитации.

1.2. Клинические аспекты перинатальных осложнений детей с экстремально низкой массой тела

В структуре заболеваемости в неонатальный период глубоко недоношенных детей преобладает сочетанная патология. На первое-второе место традиционно выходят респираторный дистресс-синдром (РДС), асфиксия и гипоксия. На третьем месте в структуре заболеваемости находится инфекционная патология [15].

Респираторный дистресс-синдром (РДС) у новорожденных с ЭНМТ является наиболее частой причиной дыхательных расстройств, нередко ведущих к летальному исходу [59.]. Показатели неонатальной смертности от РДС колеблются от 20 до 95% [32]. Тяжесть респираторных нарушений у данной категории детей связывают с гестационным возрастом, массой тела, полом ребенка и особенностями материнского анамнеза [69, 94, 187]. Причиной развития РДС является дефицит сурфактанта, синтезируемого альвеолоцитами II типа легких и морфологическая незрелость легочной ткани. Синтез сурфактанта начинается с 26 недели гестации, поэтому частота развития РДС тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела при рождении ребенка. По данным отечественных авторов, РДС развивается в 78–88% при сроке гестации до 28 недель, 70%– до 29–30 недель, 50–55% - до 31–32 недели [32, 38].

До недавнего времени основным методом борьбы с дыхательными нарушениями при РДС являлись инвазивные методы лечения - искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [5]. На сегодняшний день имеется несколько подходов к применению препаратов сурфактанта, ведущее значение несомненно отдается профилактической терапии [32].

Преимущества раннего профилактического введения сурфактанта в родильном зале в сравнении с отсроченным в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных заключается в снижении неврологических осложнений, бронхолегочной дисплазии, некротизирующего энтероколита, а также летальности у недоношенных новорожденных. В литературе имеются данные о том, что раннее введение сурфактанта и применение непрерывного положительного давления в дыхательных путях с использованием назальных канюль (СРАР) вскоре после рождения у детей с ЭНМТ с респираторными нарушениями уменьшает продолжительность пребывания детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и ранней реабилитации [32]. Несмотря

на усовершенствование методов реанимационной помощи, не удается полностью профилактировать самое тяжелое осложнение РДС - бронхолегочную дисплазию, которая оказывает большое влияние на прогноз здоровья детей с ЭНМТ, а в тяжелых случаях и жизни [59].

Согласно данным авторов, БЛД формируется вследствие нарушения развития легких под воздействием пренатальных и постнатальных факторов на фоне незавершенности процессов альвеоло- и ангиогенеза [116]. Ведущими перинатальными факторами риска формирования БЛД у глубоко недоношенных детей являются отягощенный соматический (бронхиальная астма, алкогольная и никотиновая зависимость) и акушерский анамнез матери (хориоамнионит в родах), длительная ИВЛ с потребностью в высоких концентрациях кислорода, обширные внутрижелудочковые кровоизлияния, функционирующий открытый артериальный проток, мужской пол ребенка [71, 134, 136, 149]. По данным ряда авторов существует взаимосвязь между БЛД и преэклампсией [133, 166, 167], синдромом задержки развития плода (СЗРП) [183], а также доказывается роль генетической предрасположенности [13, 178, 183].

По данным современных авторов «новая» или постсурфактантная форма БЛД глубоко недоношенных новорожденных характеризуется более благоприятным течением [13, 145, 147, 159]. Однако для детей с крайней степенью незрелости при наличии сопутствующих факторов риска более характерны тяжелые формы заболевания [66].

Согласно классификации А.Н. Jobe, Е.Н. Bancalari (2001) выделяют три степени тяжести БЛД: легкая – потребность в кислородной поддержке до 28 дня жизни и старше и ее прекращение до 36 недель гестационного возраста; средней тяжести – потребность в кислородной поддержке до 28 дня жизни и старше с $FiO_2 < 0,3$ в 36 недель гестационного возраста; тяжелая – необходимость в кислородной поддержке в 36 недель гестационного возраста с $FiO_2 > 0,3$.

Длительность, тяжесть и прогноз БЛД определяются развитием осложнений, к которым относятся хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической, легочная гипертензия, системная артериальная гипертензия, гипотрофия, остеопороз, анемия [41]

Встречаемость БЛД обратно пропорциональна массе тела при рождении и сроку гестации. Так, по результатам различных исследований, у детей с весом при рождении 501-750 г, БЛД отмечается в 35-67%, а у детей с массой тела ОНМТ при рождении — в 1-3,6% случаев [35]. По данным зарубежных авторов частота БЛД у глубоко недоношенных детей составляет от 29 до 49%, а у детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, повышается до 67% [107, 132, 181]. Согласно исследованиям отечественных авторов, у новорожденных, родившихся в сроке менее 32 недель, отмечена некоторая тенденция к снижению частоты БЛД (15-30%), что, вероятно, связано с совершенствованием методов респираторной поддержки и интенсивного ухода, а так же изменением диагностических критериев. Однако летальность на первом году жизни остается достаточно высокой (11-36%) [71].

К моменту выписки из стационара большая часть детей с тяжелой БЛД имеют сопутствующие заболевания, обусловленные перинатальным поражением ЦНС, зрения, слуха и других органов и систем, а к годовалому возрасту имеют нарушения в психомоторном развитии и составляют группу риска по формированию обструктивной болезни легких [13, 66, 110, 112].

Перинатальная гипоксия совместно с морфофункциональной незрелостью, анатомо-физиологическими и адаптационными возможностями организма оказывает выраженное влияние на течение неонатального периода и отдаленные прогнозы глубоко недоношенного новорожденного ребенка [141]. Учитывая глубокую незрелость головного мозга и механизмов компенсации, способных обеспечить его защиту, перинатальные повреждающие факторы и срыва адаптации ребенка к внеутробной жизни

могут нарушить генетически детерминированное нормальное развитие и дифференцировку нейронов и стать субстратом для реализации патологического процесса, особенно в перивентрикулярных зонах [135]. Отсутствие механизмов ауторегуляции сосудистой сети в перивентрикулярных зонах напрямую зависит от состояния системной гемодинамики [70, 188]. В связи с этим особенно актуальна проблема профилактики субэпендимальных кровоизлияний (СЭК), учитывая их частоту, высокую морбидную и танатогенную роль [46, 47]. Между процессом нарастания степени тяжести СЭК и трансформации их во внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) крайне тонкая грань, поэтому очень важно предупредить этот процесс в периоде ранней неонатальной адаптации детей с ЭНМТ [87].

В связи с анатомо-физиологическими особенностями нервной системы ВЖК характерны в основном для недоношенных детей, частота и тяжесть ВЖК обратно пропорциональна гестационному возрасту. При I и II степени геморрагического поражения ЦНС прогноз, как правило, благоприятен, при ВЖК III степени 40% глубоко недоношенных новорожденных имеют выраженное нарушение когнитивных функций, а 90% детей с кровоизлияниями IV степени являются инвалидами в связи с неврологическими нарушениями [54, 59].

Перивентрикулярные зоны головного мозга глубоко недоношенных детей вследствие анатомо-физиологических особенностей и отсутствия механизмов ауторегуляции сосудов угрожаемы по развитию гипоперфузии и ишемии тканей, формирования перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ)-полиэтиологичное поражение белого вещества головного мозга, ведущими провоцирующими факторами развития которого являются тяжелая гипоксия/асфиксия при рождении, инфекция (хориоамнионит у матери, ранний сепсис), респираторные нарушения, приводящие к колебаниям артериального давления и респираторному алкалозу [70, 113, 152, 171, 186]. ПВЛ развивается у 10-15% недоношенных детей с ЭНМТ, обуславливая

развитие церебрального паралича и зрительных нарушений [59]. Развитие кистозной ПВЛ, представляющей собой некроз и/или глиоз белого вещества головного мозга, является наиболее неблагоприятным в отношении долгосрочного неврологического прогноза - высокого риска тяжелой задержки психо-моторного развития, нейро-сенсорных нарушений, детского церебрального паралича (ДЦП), эпилепсии [70, 101].

В литературе указываются данные на связь развития ПВЛ и тяжестью дыхательных нарушений, так, глубоко недоношенные дети, сохранившие спонтанное дыхание с рождения, формировали ПВЛ в 6% случаев, в то время как новорожденные, не способные самостоятельно дышать, развивали ПВЛ в 60% [70]. Частота развития ПВЛ у детей, родившихся в сроке ранних преждевременных родов, умерших после окончания раннего неонатального периода, составила 75%, в то время как у выживших детей – 4-10% [70].

По данным Башмаковой Н.В. и соавторов, инфекционная патология находится на третьем месте в структуре заболеваемости детей с ЭНМТ [15]. По литературным данным отечественных авторов, наиболее значимые инфекции (внутриутробные генерализованные инфекции, бактериальный сепсис, пневмония, генерализованный кандидоз, некротический энтероколит) занимают лидирующее место в причинах смертности глубоко недоношенных и определяются как важнейший прогностический фактор в отношении неблагоприятных отсроченных результатов [14, 88]. Предрасположенность детей с ЭНМТ к генерализованному инфекционному процессу обусловлена прежде всего несостоятельностью иммунной системы, незрелостью кожных и эпителиальных барьеров, высокой частотой инвазивных манипуляций [49].

Летальность глубоко недоношенных детей при инфекционной патологии достигает 25-65%, значительно (в 5-10 раз) превышая уровень у доношенных новорожденных [29]. В последние годы активно обсуждается вопрос о нозокомиальном характере инфекционной патологии у детей с ЭНМТ, переживших ранний неонатальный период, длительно находящихся в условиях ОРИТН [22].

Наиболее значимой причиной инфекционной патологии перинатального периода глубоко недоношенных детей является внутриматочная инфекция (ВМИ) [19], для которой характерен плацентит, приводящий к хронической плацентарной недостаточности и рождению недоношенных детей [18, 97]. Затруднение диагностики инфекционного процесса связано со сложностью интерпретации или отсутствием ряда клинических симптомов и лабораторных показателей у новорожденных с ЭНМТ в связи с затяжным течением, имитирующим в первые дни жизни РДС, поражение ЦНС, особенно при усугублении СЗРП, ВЖК, пороками развития, крайней незрелостью [54, 97]. Современные лечебно-профилактические подходы, направленные на снижение частоты инфекционной патологии у данной категории детей недостаточно эффективны [129], а клинико-диагностические аспекты сепсиса постоянно подвергаются пересмотру [38, 121, 175]. Для постановки диагноза сепсис необходимо выделение синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) с полиорганной недостаточностью по рекомендациям Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) [7].

Неонатальный сепсис является фактором риска отсроченных неврологических осложнений и ведущей причиной летальности, составляя по данным авторов от 25 до 45% [84, 130, 144, 160]. В то же время гипердиагностика бактериальной инфекции у глубоко недоношенных детей приводит к необоснованному назначению антибактериальной терапии и полипрагмазии. Авторы доказывают, что длительная рутинная профилактическая антибактериальная терапия и введение иммуноглобулинов при отрицательных результатах гемокультуры не снижает риск развития инфекционного процесса (пневмонии и сепсиса) у детей с ЭНМТ [180] и может стать причиной серьезных осложнений, повышая риск развития некротизирующего энтероколита (НЭК) и смерти [118].

В последние годы увеличивается число детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком (ГЗ ФАП), а число

случаев клинически выраженного функционирующего артериального протока обратно пропорционально гестационному возрасту. Длительное сохранение ГЗ ФАП отмечается преимущественно у детей с ЭНМТ, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов. ГЗ ФАП отрицательно воздействует на легочную ткань, является фактором риска формирования НЭК, ВЖК и гипоксических поражений ЦНС [33]. В периоде постнатальной адаптации у недоношенных новорожденных на фоне ГЗФАП может наблюдаться транзиторная персистирующая легочная гипертензия (ПЛГ), которая встречается по данным Фомичева М.В. в 15-35%. Процесс развивается за счет спазма артериальных сосудов лёгких в результате длительной оксигенотерапии и гиперплазии мышечной оболочки мелких артерий лёгких и приводит к значительному повышению легочного сосудистого сопротивления [33, 90]. Лечение длительно сохраняющегося ГЗФАП проводится с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов — ингибиторов циклооксигеназы, эффективность которых при раннем применении достигает 75-80% [30].

Одной из причин, ухудшающих качество жизни глубоко недоношенных новорожденных, является анемия, развивающаяся в связи с высокой скоростью роста и объема циркулирующей крови, несоизмеримой с уровнем эритропоэза, и повторные гемотрансфузии являются неотъемлемым компонентом традиционной терапии [102]. Частота возникновения анемий обратно пропорциональна сроку гестации и массе тела при рождении. Разрушение эритроцитов протекает быстрее в связи с более короткой продолжительностью жизни фетальных эритроцитов, а продукция эритропоэтина остается сниженной, по сравнению с доношенными детьми, отвечающими быстрым подъемом уровня эритропоэтина на незначительную гипоксию [58].

Одной из актуальных проблем современной неонатологии является ретинопатия недоношенных (РН) - патология незрелой, не полностью васкуляризированной сетчатки, заключающаяся в аномальном росте

капилляров, основным фактором риска которого считается гипероксия, приводящая в тяжелых случаях к отслойке сетчатки и слепоте. Согласно международной классификации активная РН подразделяется по стадиям процесса, его локализации и протяженности:

I стадия – появление демаркационной линии на границе сосудистой и бессосудистой сетчатки,

II стадия – появление вала (или гребня) на месте демаркационной линии,

III стадия – характеризуется появлением экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации в области вала (пороговая РН),

IV стадия – частичная отслойка сетчатки - подразделяется на 4а (без вовлечения в процесс макулярной зоны) и 4в (с отслойкой сетчатки в макуле),

V стадия – полная, или тотальная отслойка сетчатки. Поэтому крайне важно тщательно мониторировать параметры кислородного гомеостаза детей с ЭНМТ и с 4-6 недель жизни обеспечить консультации квалифицированного офтальмолога и оперативное лечение в случае необходимости (чаще всего - лазертерапию) [59].

Таким образом, к моменту перевода на этап ранней реабилитации дети с ЭНМТ имеют тяжелую сочетанную патологию – перенесенное тяжелое ишемическое или ишемически-геморрагическое поражение ЦНС, ВУИ, РДС, находятся в группе высокого риска по развитию БЛД, синдрому двигательных нарушений, ретинопатии недоношенных и нарушении слуха, в связи с чем, необходим поиск и внедрение эффективных диагностических и прогностических подходов, позволяющих повлиять на снижение показателей хронической патологии и инвалидизации.

1.4. Особенности формирования врожденного и адаптивного иммунитета детей с экстремально низкой массой тела

Иммунологические механизмы во многом определяют возможность полноценной реабилитации недоношенных детей [40]. Доказано, что иммунная система ребенка играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и исходе гипоксических и инфекционных заболеваний. Незрелость иммунной системы в связи с нарушением эволюционно детерминированного хода постнатальной адаптации предотвращает развитие избыточного реагирования в условиях высокой антигенной нагрузки в перинатальном периоде, а механизмы врожденного иммунитета обеспечивают быструю элиминацию патогенов и предотвращение инфекции на ранних этапах, когда механизмы адаптивного иммунитета еще отсутствуют [37]. К факторам врожденного иммунитета относятся клетки моноцитарно-макрофагального звена, нейтрофилы, система комплемента, натуральные киллеры и цитокины, продуцируемые данными клетками, к факторам адаптивного иммунитета – Т- и В-лимфоциты и их субпопуляции, иммуноглобулины различных классов.

Моноциты и макрофаги, происходящие от общего миелоидного предшественника, играют важную роль в иммунной системе [106]. В ответ на дифференцировочные факторы, некоторые моноциты мигрируют и заполняют ткани организма, тем самым уходя от апоптоза. Моноциты и их предшественники могут активировать или ингибировать иммунный ответ, в зависимости от местных и системных сигналов [179].

Ключевая роль в обеспечении реакций врожденного иммунитета принадлежит системе цитокинов, которая осуществляет межклеточное взаимодействие между врожденными и приобретенными механизмами иммунобиологического контроля [2, 61]. Нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, необходимых для формирования адекватного адаптивного иммунитета, системных механизмов естественной резистентности организма может привести к значительной локальной

активации воспалительного процесса и даже его генерализации с последующим быстрым истощением [2, 37, 44, 61], что в последующем приводит к развитию полиорганной недостаточности. В ряде случаев определение цитокинов позволяет использовать их в качестве критериев диагностики и прогнозирования заболеваемости и смертности новорожденных, разграничив инфекционную и неинфекционную патологию, улучшая дифференциальную диагностику различных воспалительных заболеваний [115, 136, 140, 152, 156]. Так, большинство исследователей делают вывод, что наряду с уровнем прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ), показатели IL-6,-8, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) являются наиболее ранними и специфичными маркерами сепсиса у новорожденных [21, 109, 130]. Высокие уровни IL-6 в пуповинной крови связывают с повышенным риском заболеваемости и летальности новорожденного [136, 155]. По данным T.G. Kredient имеется связь повышения уровней IL-6 и IL-8 с РДС-ассоциированным воспалением и ранними пери/интравентрикулярными кровоизлияниями [146]. Данные иностранных авторов свидетельствуют о достоверной зависимости высоких уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови недоношенных новорожденных развивших ПВЛ [108, 170]. Избыточная продукция IL-4, IL-8, TNF- α при гипоксических состояниях головного мозга у новорожденных может приводить к вторичным перивентрикулярным некрозам и ассоциируются с неблагоприятным течением заболевания [43, 128]. В последние годы появились данные, доказывающие полиморфизм генов, кодирующих избыточную выработку провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, TNF- α и, тем самым, генетическую предрасположенность к ПВЛ и ДЦП [140]. С точки зрения генетики развитие БЛД определяется сложным взаимодействием различных генов и факторов внешней среды. Независимо от мультифакториальной этиологии в основе патогенеза БЛД лежит воспаление, прогрессирующее в последующем. Цитокины, модулируя иммунную защиту, участвуют в нормальном развитии легочной ткани и при

развитии БЛД опосредуют острое повреждение легких, усугубляя вентиляционно-ассоциированные повреждения легких. В исследовании N. Ambalavanan и соавт. (2009) было обнаружено, что у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении высокие концентрации в сыворотке одних цитокинов (интерлейкин (IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-10, интерферон- γ (IFN- γ)) и низкие концентрации других цитокинов (IL-17; хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES); фактор некроза опухоли- β) ассоциировались с развитием БЛД и смертельными исходами [104].

В работе Максutowой А.К. установлено, что уровень выработки IL-4 у детей с врожденными генерализованными инфекциями не зависит от гестационного возраста новорожденных, в то время, как уровень провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α) выше у доношенных детей. [62].

В качестве противоинфекционной защиты возрастает роль фило- и онтогенетически более ранних неспецифических факторов защиты, в первую очередь, системы интерферона, который играет важную роль в формировании иммунитета [19, 52]. В исследовании Перцевой В.А. выявлена тенденция к угнетению интерферогенеза при развитии инфекционных заболеваний у детей с ЭНМТ [72].

В последние годы активно обсуждается вопрос о влиянии внутриутробного развития на последующую адаптацию детей и их дальнейшее развитие в постнатальном периоде [142, 154].

Активация позитивных CD64 нейтрофилов считается ранним признаком иммунного ответа на бактериальную инфекцию, что происходит примерно через час после инфекционной инвазии. Обнаружено, что экспрессия CD64 усиливается в образцах крови новорожденных, подверженных сепсису [119]. Определение CD64 демонстрирует большую степень чувствительности, чем метод определения С-реактивного белка или IL-6, как при ранней, так и при поздней форме сепсиса [185].

Маркер CD11b опосредует воспаление путем регулирования адгезии и миграции лейкоцитов [114]. В случае развития инфекционного процесса, экспрессия CD11b увеличивается на нейтрофилах и моноцитах. Как установлено, CD11b является очень эффективным маркером при диагностике раннего начала неонатальной инфекции – по сравнению с неинфицированными новорожденными, экспрессия рецептора при сепсисе повышается [162, 164].

Белок HLA-DR является рецептором класса II комплекса гистосовместимости МНС, образующего лиганд Т-клеточного рецептора Т-хелперов. По данным Kanakoudi-Tsakalidou, экспрессия HLA-DR на моноцитах может быть критична также при наличии респираторного дистресс-синдрома [139]. Вместе с тем, уменьшение экспрессии HLA-DR на клеточной поверхности наблюдалось на циркулирующих моноцитах у новорожденных с сепсисом [127].

Адаптивный иммунитет реализуется лимфоцитами, и его также можно разделить на два компонента (звена): гуморальный и клеточный. В основе развития инфекционных заболеваний лежит относительная незрелость обоих звеньев иммунной системы, локального иммунитета пищеварительного тракта [85, 99, 100]. Гуморальный иммунитет реализуется В-лимфоцитами и продуцируемыми ими иммуноглобулинами. При встрече с антигеном и его распознавании В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, которые синтезируют антитела. Антитела обеспечивают защиту от бактерий, бактериальных токсинов, вирусов, которые свободно циркулируют в жидкостях организма, прежде чем проникнут в клетки.

Основной особенностью адаптивного клеточного иммунитета недоношенных новорожденных является большее количество «наивных» Т-лимфоцитов [126]. При взаимодействии с различными антигенами эти клетки вырабатывают меньше гамма-интерферона и других цитокинов, чем зрелые Т-клетки. Кроме того, затруднена кооперация Т и В-лимфоцитов в ходе иммунного ответа и малое количество клеток иммунологической памяти [85,

92]. Анализ экспрессии основных антигенов Т-линейной дифференцировки у недоношенных, проведенный Семикиной Е.Л.и соавт., также свидетельствует о достаточной зрелости этой системы к моменту рождения. Авторами выявлено незначительное повышение уровня клеток с фенотипом CD3+, CD4+, CD8+, а также преобладание в общем пуле В-клеток лимфоцитов с низкой специфичностью их антигенраспознающих иммуноглобулиновых рецепторов [78]. Оценка клеточного звена иммунитета у недоношенных детей с экстремально и очень низкой массой тела при рождении (до 32 недель гестации) показала снижение в пуповинной крови относительного числа Т-клеток, CD4⁺ лимфоцитов, соотношения CD4/CD8 популяций и повышение количества натуральных киллеров (NK) [80].

В ряде работ показано, что к концу неонатального периода у детей с ЭНМТ по сравнению с доношенными новорожденными сохраняется лейкоцитопения и относительный лимфоцитоз. Супрессивная направленность клеточных реакций, проявляется в снижении относительного содержания CD3⁺ и CD4⁺-клеток и значения иммунорегуляторного индекса. Сниженное количество сывороточных иммуноглобулинов компенсируется повышенным содержанием В-лимфоцитов. Увеличение численности NK-клеток свидетельствует о высоком цитотоксическом потенциале и является практически единственным фактором клеточной антиген-независимой защиты в условиях сниженного количества нейтрофилов [93, 126].

Рецептор CD95 передает цитотоксический сигнал при связывании со специфическими антителами. Рецептор CD95 играет важную роль в физиологии апоптоза: периферийное удаление активированных зрелых Т-клеток на завершающих стадиях иммунного ответа.

Рецептор для IL-2, CD25 продуцируется Т-клетками в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию. Цитокин IL-2 необходим для пролиферации Т-клеточного звена и других процессов, регулирующих иммунный ответ. Рецептор CD71 появляется на лейкоцитах при их

активации. Обнаруживается на большинстве делящихся клеток. Как рецептор трансферрина, CD71 обеспечивает вхождение в активированную клетку ионов железа, необходимого для деления клеток. Существуют данные, согласно которым CD71+ клетки могут оказывать противовоспалительное действие в постнатальный период жизни новорожденного [120]. Данные маркеры субпопуляций лейкоцитов служат показателями компетентности клеточного звена иммунной системы новорожденного. Ключевым моментом является становление антиген-презентирующей функции, когда разные популяции клеток вступают во взаимодействие с целью защиты организма от действия антигена.

Рядом исследователей показано, что для адекватного формирования иммунного ответа необходимо воздействие антигенов нормофлоры, которая активирует не только местный иммунитет кишечника, но и иммунную систему всего организма [24, 86]. Колонизация кишечника микроорганизмами – процесс, естественный и необходимый для становления нормального биоценоза и иммунитета.

В работе Никитенко В.И. и соавт. было установлено, что микрофлора кишечника у плода формируется во второй половине беременности от матери посредством феномена бактериальной транслокации [64].

Бактериальная колонизация кишечника определяет баланс клеток Т-хелперов (Th1 и Th2) и предотвращает их нестабильность, тогда как превалирование того или иного пути способствует развитию atopических и воспалительных заболеваний. В норме существует регуляция и избирательность защитных механизмов, контролирующих колонизацию желудочно-кишечного тракта, которые определяют либо иммунологическую толерантность относительно нормальной микрофлоры, либо развитие иммунного ответа на патогены [56].

Патологическое течение беременности и родов, морфофункциональная незрелость, перинатальная гипоксия, внутриутробное или интранатальное инфицирование, наслоение или реализация инфекционного процесса,

проведение различных медицинских манипуляций, позднее прикладывание к груди и другие факторы у недоношенных детей способствуют нарушению колонизации кишечника [56].

Бактериальная колонизация кишечника детей, рожденных в срок, и недоношенных существенно различается [23]. У недоношенных детей не происходит трансформации микробиоценоза с доминированием индигенной флоры, особенно в случае оказания реанимационной помощи. Ведущими, по отношению к формированию микробной колонизации, становятся факторы окружающей среды. Доминирующими разновидностями микроорганизмов становятся Coliforms, Bacteroides, Enterococcus, Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus [23,122].

В литературе имеются единичные работы, посвященные изучению системного и локального иммунитета у новорожденных с ЭНМТ в период ранней реабилитации. Становление локального иммунитета слизистых пищеварительной трубки происходит под влиянием иммунологических факторов грудного молока и патогенов, поступающих в организм после рождения [57, 92, 99]. В ряде исследований показана связь повышенного IgA, IgM, IgG в сыворотке крови и IgA, IgG в копрофильтратах у детей от матерей с длительным безводным периодом, ИППП, выявленными во время беременности [55, 72]. К концу неонатального периода отмечено нарастание частоты выявления sIgA, IgG в копрофильтратах, а также нарастание концентрации сывороточных IgA и IgM и снижение IgG в сыворотке крови в сравнении с показателями при рождении, что, по-видимому, обусловлено разрушением IgG, полученных от матери, и синтезом собственных иммунных белков [72]. Практически отсутствуют исследования содержания цитокинов в копрофильтратах, характеризующих состояние локального иммунитета детей.

Незрелость иммунной системы ребенка восполняется за счет пассивного иммунитета, передаваемого от матери новорожденному.

Пассивный иммунитет обеспечивается как за счет материнских иммуноглобулинов, так и за счет защитных факторов грудного молока.

Таким образом, анализ литературных источников показал, что в настоящее время проблема выхаживания детей с ЭНМТ является актуальной. Достаточно хорошо изучены факторы риска рождения данной категории детей, пристальное внимание уделяется этапам выхаживания, внедрению высокотехнологичной медицинской помощи, однако, учитывая ожидаемый дальнейший рост числа детей с ЭНМТ в популяции, влияние иммунопатологических механизмов, определяющие клиническое течение и исход заболевания, преобладание инфекционной патологии в причинах перинатальной смертности, необходимо получить новые знания о формировании врожденного и адаптивного иммунитета для обеспечения раннего и достоверного прогнозирования тяжести и течения патологии в постнатальный период у детей с ЭНМТ на этапе ранней реабилитации для снижения уровня формирования хронической патологии и инвалидизации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем и дизайн исследования

Для достижения поставленной цели исследования и решения задач проведено сравнительное когортное клинико-иммунологическое обследование 89 детей с ЭНМТ, родившихся в сроке гестации 22-31 недели, и 25 здоровых доношенных новорожденных. Роды проходили на клинической базе ФГБУ «Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества» Минздрава России (г. Екатеринбург, директор – Заслуж.врач РФ, д.м.н., проф. Башмакова Н.В.) в период с 2014 по 2016 гг. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. У всех матерей были получены информированные добровольные согласия на обработку персональных данных, лечение, обследование и забор биологического материал у детей.

Недоношенные новорожденные выхаживались в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (зав. ОРИТН – Заслуж.врач РФ, к.м.н. Русанов С.Ю.), а также в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей №1 (зав. ОПН №1 – к.м.н. Ширяева Е.К.) под наблюдением реаниматолога, неонатолога, детского невролога. Доношенные дети наблюдались в отделении новорожденных и недоношенных детей новорожденных (зав. ОННД – к.м.н. Якорнова Г.В.). Иммунологические исследования выполнялись на базе лаборатории иммунологии и клинической микробиологии (руководитель – д.м.н., проф. Чистякова Г.Н.).

Проведен проспективный анализ 114 обменных карт беременных женщин и историй родов, а также 114 историй развития и болезни новорожденных.

Основополагающим в разделении групп явилась классификация

преждевременных родов, принятая в 1993 году в Российской Федерации, в которой в зависимости от срока беременности выделяют сверххранние преждевременные роды – 22-27 недель (масса ребенка в пределах 500-999г), ранние преждевременные роды – 28-33 недели (1000-2000г), преждевременные роды в сроке 34-37 недель (до 2500г). В зависимости от гестационного возраста при рождении в ходе исследования все дети с ЭНМТ (масса тела менее 1000 г при рождении) были разделены на две группы относительно 28 недель – срока гестации, являющимся «зоной крайней незрелости» для новорожденных, согласно МКБ-Х. Зрелость новорождённого ребенка является одним из наиболее важных показателей внутриутробного развития, который определяется по совокупности клинических, морфологических, биохимических и функциональных признаков при сопоставлении с должными значениями для данного гестационного возраста новорождённого.

Разделение детей на группы по массе тела при рождении, а именно от 500 до 749 грамм («зона предела жизнеспособности», родившихся в сроке гестации 22-26 недель) [176] и от 750 до 999 г мы посчитали некорректным в связи с высоким процентом перинатальных потерь в 1-й группе (39,1% против 12,6% детей) [16] и наличием выживших в 1-й группе детей с массой тела от 500 до 749 г с синдромом задержки развития плода (СЗРП), рожденных в сроке ранних преждевременных родов.

Таким образом, учитывая вышесказанное, недоношенные дети были подразделены на две группы:

1-я группа – 46 новорожденных с ЭНМТ, родившихся в сроке гестации 22-27 недель (сверххранние преждевременные роды);

2-я группа – 43 новорожденных с ЭНМТ, родившихся в сроке гестации 28-31 неделя (ранние преждевременные роды).

3-ю группу сравнения составили 25 здоровых доношенных новорожденных детей, родившихся от условно здоровых женщин благоприятного репродуктивного возраста (20-34 лет) с физиологически

протекавшими беременностью, родами и послеродовым периодом. Дети группы сравнения с момента рождения находились на грудном вскармливании, имели физиологический неонатальный период и были выписаны домой в возрасте 4-5 суток жизни в удовлетворительном состоянии.

В ходе исследования, в зависимости от сформировавшейся патологии на этапе ранней реабилитации с учетом ГВ дети были разделены на группы.

Дети с БЛД с ГВ 22-27 недель: 1А группа – БЛД тяжелой степени, n=21; 1В группа – БЛД легкой и среднетяжелой степени тяжести, n=18; 1С группа – без БЛД, n=7. Дети с БЛД с ГВ 28-31 недели: 2А группа – БЛД тяжелой степени тяжести, n=9; 2В группа – БЛД легкой и среднетяжелой степени тяжести, n=24; 2С группа – без БЛД n=9.

Дети с ретинопатией I-III стадии с ГВ 22-27 недель: 1D группа – РН III стадии, n=14; 1E группа – РН I-II стадии, n=19. Дети с ретинопатией I-III стадии с ГВ 28-31 недели: 2D группа – РН III стадии, n=8; 2E группа – РН I-II стадии, n=30.

Критерий включения детей в основную группу:

- масса тела при рождении менее 1000 грамм.

Критерии исключения:

- масса тела при рождении более 1000 грамм;
- врожденные пороки развития, диагностированные антенатально;
- генетическая патология;
- гемолитическая болезнь новорожденных.

Нами создана электронная база данных, включающая в себя сведения об особенностях соматического, акушерско-гинекологического статуса женщин, течения их настоящей беременности, родов, результаты клинико-инструментального и лабораторного обследования детей.

Иммунологическое обследование недоношенных новорожденных проводилось в возрасте 1-х суток, 1 месяца жизни и постконцептальном

возрасте 38-40 недель. Доношенные дети были обследованы в возрасте 1-х суток жизни.

2.2. Методы исследования

1. Анализ медицинской документации (индивидуальные обменные карты беременных женщин, истории родов, истории развития и болезни новорождённых).

2. Клинический метод. Оценка состояния ребенка при рождении (показатель по шкале Апгар, антропометрические показатели (масса тела, длина)), анализ структуры заболеваемости в периоде ранней и поздней постнатальной адаптации, а также постконцептуальном возрасте 38-40 недель.

3. Лабораторные методы.

Гематологические. Исследование общего анализа периферической крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит, средний объем эритроцита, количество лейкоцитов, тромбоцитов и содержание форменных элементов) определяли на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60-OT18» (Франция).

Биохимические. Определение уровня общего белка, глюкозы, билирубина в сыворотке крови осуществляли оптимизированным кинетическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) и тест-наборов фирмы «Cormeu» (Польша).

Определение парциального напряжения газов крови и показателей кислотно-основного состояния, уровня электролитов проводили с использованием автоматической системы определения ионного и газового состава крови «GemPremier 3100» производства фирмы «InstrumentationLaboratoryCo» (США) и реактивов того же производителя. Оценивали параметры: кислотность крови (pH), парциальное напряжение

двуокиси углерода ($p\text{CO}_2$) и кислорода ($p\text{O}_2$), содержание буферных оснований во внеклеточной жидкости (BE_{ecf}), концентрацию стандартного бикарбоната (cHCO_3^-), содержание ионов натрия (Na^+), калия (K^+), кальция (Ca^{++}).

Иммунологические. Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя, конъюгированных с флюоросцеинизотиоцианатом (FITC) и фикоэритрином (PE). Определяли количество лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций (CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ , CD19^+ , CD4/CD8^+ , CD16/CD56^+).

Для характеристики баланса цитокин-продуцирующих лимфоцитов первого и второго порядка, определяли соотношение процентного содержания Th1-/Th2- лимфоцитов ($\text{CD4}^+\text{IFN}^+$, $\text{CD4}^+\text{IL-4}^+$), которое было рассчитано для каждого представителя возрастной группы в спонтанном и индуцированном тестах.

Оценивали уровень экспрессии рецепторов, отражающих степень зрелости клеток, а также маркеров активации моноцитов ($\text{CD14}^+\text{HLA-DR}^+$, CD71/CD14^+ , CD11b/CD14 , CD64/CD14^+) и лимфоцитов (CD4/CD25^+).

Содержание цитокинов определяли в сыворотке крови ($\text{INF-}\gamma$, IL-8, IL-4, IL-6) и копрофилтратых ($\text{INF-}\gamma$, IL-8, IL-4, IL-6) методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с рекомендациями производителей наборов. Уровень sIgA в копрофилтратых оценивали при использовании тест-систем «Immundiagnostik» (Германия).

Детекцию результатов исследования проводили на иммуноферментных анализаторах «Victor» фирмы «LKBWallac» и «Multiskan MCC/340» фирмы «Labsystems» (Финляндия).

4. Рентгенологическое исследование легких проводили при помощи рентгенологического аппарата TМXR⁺ (США).

5. Ультразвуковые методы исследования.

Всем недоношенным новорожденным проводилась нейросонография (НСГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эхокардиография (ЭхоКГ). Нейросонография с цветовой и импульсной доплерографией сосудов головного мозга проводилась на аппаратах LOGIQe (GEMedicalSystems (China) Co., LTD) и «PHILIPS HD 15» («Филипс Ультрасаунд, Инк.», США) датчиком S8-3 по стандартной методике. Анализ эхограммы включал в себя оценку состояния паренхимы головного мозга, выраженности извилин, желудочковой системы, цистерн и субарахноидального пространства, наличия кровоизлияний, кист (детский невролог, врач УЗИ, Заслуж. врач РФ Воронина Л.И.).

ЭхоКГ проводилось на аппаратах LOGIQ e (GE Medical Systems (China) Co., LTD) и «PHILIPS HD 15» («Филипс Ультрасаунд, Инк.», США) с возможностью цветного картирования и доплерографией в М- и В-режимах с использованием секторного датчика с фазированной решеткой S8-3 (с частотой 8-3 МГц) и конвексного датчика С6-3 (с частотой 6-3 МГц) по стандартной методике.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводилось на аппаратах LOGIQ e (GE Medical Systems (China) Co., LTD) и «PHILIPS HD 15» («Филипс Ультрасаунд, Инк.», США) по стандартной методике (детский кардиолог, врач УЗИ, к.м.н. Краева О.А.).

6. Статистические методы. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows 98, Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 22. В случае подчинения распределения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней (m). В случае несоответствия признаку закону нормального распределения данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го процентилей, P25 и P75). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий

количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis), при отклонении нулевой гипотезы в ходе анализа проводили попарное сравнение групп, при попарных сравнениях использовали U-критерий Манна-Уитни. Уровень значимости (p) с учетом поправки Бонферрони принимали равным или менее 0,017, при $0,05 < p < 0,017$ констатировали тенденцию к изменению параметров.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Корреляционную связь с коэффициентом корреляции $|r| < 0,25$ расценивали как слабую, $|r| = 0,25-0,75$ – как умеренную и $|r| = 0,75-1$ – как сильную [73].

Оценку прогностической значимости показателей в отношении риска развития перинатальных осложнений проводили с использованием многофакторного анализа с применением пошагового подхода, конечной целью которого являлось построение математической модели прогноза по имеющейся (обучающей) выборке объектов. Проверку устойчивости и работоспособности математических моделей осуществляли на независимой экзаменационной выборке, состоявшей из 28 детей, родившихся с ЭНМТ и наблюдавшихся в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России на протяжении периода выхаживания, которым проведено аналогичное клинико-лабораторное обследование.

Структура и объем исследований представлены в таблице 1.

Структура и объем исследований

№ п/п	Наименование метода	Аппаратура, фирма производитель (регистрационный номер)	Количество
1.	Анализ медицинской документации: <ul style="list-style-type: none"> • Истории родов • Истории развития новорожденных 	Microsoft Excel 2010 для Windows, «Statistica 10», IBM SPSS Statistics 22	114 114
2.	Гематологические: гемоглобин, гематокрит, количество форменных элементов периферической крови.	Анализатор «ABX Micros 60-OT18» (Франция)	284
3.	Биохимические: общий белок, глюкоза	Анализатор «Sapphire 400» (Япония)	284
4.	Исследование кислотно-основного состояния крови и электролитного состава	Анализатор «ABL 700» (Польша)	284
4.	Иммунологические: исследование IL-4, IFN-γ, IL-6. IL-8 сыворотке крови	Иммуноферментный анализатор «Victor» фирмы «LKBWallac» и «Multiskan MCC/340» фирмы «Labsystems» (Финляндия) с помощью коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» (Россия)	1336
	Иммунологические: исследование sIgA, IL-4, IFN-γ, IL-6. IL-8 в копрофильтратах	Иммуноферментный анализатор «Victor» фирмы «LKBWallac» и «Multiskan MCC/340» фирмы «Labsystems» (Финляндия) с помощью тест-систем «Immundiagnostik» (Германия)	1320
	Иммунологические: Лейкоциты, лимфоциты и их субпопуляции (CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD19 ⁺ , CD4/CD8 ⁺ , CD16/CD56 ⁺), цитокин-продуцирующие популяции (CD4 ⁺ IFN ⁺ , CD4 ⁺ IL-4 ⁺), маркер активации моноцитов (CD14 ⁺ HLA-DR ⁺ , CD71/CD14 ⁺ , CD11b/CD14, CD64/CD14 ⁺) и лимфоцитов (CD4/CD25 ⁺).	Анализатор «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США)	1002
6.	Нейросонография	Ультразвуковые аппараты LOGIQe (GE Medical Systems (China) Co., LTD) и «PHILIPS HD 15» («Филипс Ультрасаунд, Инк.», США)	284
	Эхокардиография	Ультразвуковые аппараты «PHILIPS HD 15» («Филипс Ультрасаунд, Инк.», США) и LOGIQe (GE Medical Systems (China) Co., LTD)	284
	Ультразвуковое исследование внутренних органов	Ультразвуковые аппараты «PHILIPS HD 15» («Филипс Ультрасаунд, Инк.», США) и LOGIQe (GE Medical Systems (China) Co., LTD)	284
7.	Рентгенологические: рентгенографическое исследование органов грудной клетки	Рентгенологический аппарат TМXR ⁺ (США).	259
	Всего проанализировано единиц информации:		5621

Примечание: в связи с летальными исходами детей основной группы количество проведенных исследований не является кратным количеству пациентов

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

3.1. Клинико-anamнестическая характеристика женщин, родивших детей с экстремально низкой массой тела

Одним из факторов риска рождения недоношенных детей, по данным ряда авторов, является возраст женщины [98]. Средний возраст женщин 1-й и 2-й групп составил $30,13 \pm 5,66$ лет и $30,27 \pm 6,11$ лет соответственно. В группе женщин, родивших доношенных новорожденных, этот показатель был несколько ниже и составил $29,41 \pm 2,97$ года ($p_{1-3, 2-3} > 0,05$).

Большая часть матерей всех групп имели постоянное место работы (63%, 74,4%, 96%, $p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3, 2-3} < 0,005$). Менее половины женщин, родивших в сроке сверхранных преждевременных родов, находились в браке (47,8% и 60,5%—в 1-й и 2-й группах, 84% в группе сравнения ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} = 0,002, p_{2-3} = 0,015$)) и менее трети проживали в городе (23,9 % в 1-й, 30% во 2-й и 28% в группе сравнения). Склонность к вредным привычкам, таким как курение и употребление алкоголя, практически не отмечалась (4,34% в 1-й, 4,65% во 2-й и 0% в группе сравнения).

Экстрагенитальная патология является неблагоприятным фоном, который влияет на возможности адаптивных механизмов, ограничение которых в свою очередь приводит к возникновению осложнений беременности, родов и послеродового периода. Состояние здоровья женщин, родивших недоношенных детей, характеризовалось высокой частотой экстрагенитальной патологии. Значительно чаще у женщин 2-й группы регистрировались болезни системы кровообращения (гипертоническая болезнь) в 25,68% против 8,69% случаев в 1-й группе ($p_{1-2} = 0,04$) (табл.2).

Таблица 2

Структура экстрагенитальной патологии матерей у недоношенных детей

Класс заболеваний по МКБ-10	1-я группа (женщины, родившие детей в гестационном сроке 22-27 недель, n=46)		2-я группа (женщины, родившие детей в гестационном сроке 28-31 неделя, n=43)		3-я группа (женщины, родившие доношенных детей, n=25)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	4	8,69	6	13,95	0	0	
Класс II. Новообразования (миомы)	1	2,17	7	16,27	1	4	p₁₋₂=0,026,
Класс III. Болезни крови и кроветворных органов (анемия легкой и средней степени тяжести)	11	23,91	13	30,23	6	24	
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (в том числе):							p₁₋₃=0,017 p₂₋₃=0,00005
Ожирение	0	0	10	23,25	0	0	p₁₋₂₋₃=0,00093
Сахарный диабет I типа	0	0	1	2,32	0	0	
Гипотиреоз	9	19,5	3	6,97	0	0	p₁₋₃=0,017
Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата	12	26	8	18,6	8	32	
Класс IX. Болезни системы кровообращения	4	8,69	11	25,58	0	0	p₁₋₂=0,04 p₂₋₃=0,0004
Класс XI. Болезни органов пищеварения	6	13	7	16,2	3	12	
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (пиелонефриты)	6	13	9	20,93	0	0	p₂₋₃=0,017

Примечание. общее число случаев превышает 100% из-за выявления нескольких патологических признаков у одного больного, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – уровень значимости различий между группами

матерей (критерий χ^2 с поправкой Йетса): 1 – матери, родившие детей в сроке гестации 22-27 недель, 2 – матери, родившие детей в сроке гестации 28-31 неделя, 3 – группа сравнения.

В частоте встречаемости болезней крови и кроветворной системы – анемии легкой и средней степени тяжести, достоверных отличий выявлено не было ($p_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$). Со стороны заболеваний органов пищеварения исследуемые группы были сопоставимы. В группе сравнения патология болезней глаза была отмечена у трети матерей. Новообразования (миомы) диагностировались несколько чаще у женщин 2-й группы, чем в 1-й и 3-й группах ($p_{1-2} = 0,026$, $p_{1-3,2-3} \geq 0,05$). Патология со стороны эндокринной системы – в основном представленная ожирением и гипотиреозом встречалась у женщин 2-й группы в 1,67 раза чаще, чем у женщин 1-й группы ($p_{1-3} \geq 0,05$, $p_{1-2,2-3} = 0,00093$). Среди матерей детей группы сравнения патологии со стороны эндокринной системы не выявлено. Болезни мочеполовой системы (пиелонефриты) достоверно чаще диагностировались у женщин 2-й группы ($p_{1-2} \geq 0,05$, $p_{2-3} = 0,017$). В анамнезе двух женщин основных групп отмечена ВИЧ-инфекция.

Сравнительный анализ данных материнского анамнеза показал крайне неблагоприятное течение антенатального периода (таблица 3).

Таблица 3

Акушерский анамнез у матерей наблюдаемых детей

Нозологическая форма	1-я группа (женщины, родившие детей в гестационном сроке 22-27 недель, n=46)		2-я группа (женщины, родившие детей в гестационном сроке 28-31 неделя, n=43)		3-я группа (женщины, родившие доношенных детей, n=25)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Бесплодие	4	8,69	1	2,32	0	0	$p_{1-2,1-3,2-3} \geq 0,05$
Искусственный медицинский аборт	20	43,47	23	53,48	7	28	$p_{1-2,1-3,2-3} \geq 0,05$
Невынашивание	2	4,34	3	6,97	1	4	$p_{1-2,1-3,2-3} \geq 0,05$
Регресс	2	4,34	2	4,65	2	8	$p_{1-2,1-3,2-3} \geq 0,05$
Самопроизвольные выкидыши	10	21,73	9	20,93	4	16	$p_{1-2,1-3,2-3} \geq 0,05$

Примечание. общее число случаев превышает 100% из-за выявления нескольких патологических признаков у одного больного, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами матерей (критерий χ^2 с поправкой Йетса): 1 – матери, родившие детей в сроке гестации 22-27 недель, 2 – матери, родившие детей в сроке гестации 28-31 неделя, 3 – группа сравнения.

Более 60% всех женщин были повторнобеременными (71,44%, 67,44% и 60% случаев). Отягощенный акушерский анамнез отмечался у половины обследованных женщин, ведущими факторами являлись самопроизвольные выкидыши и искусственные аборты, достоверных различий между сравниваемыми группами не обнаружено. Спонтанные выкидыши регистрировались у каждой пятой женщины основных групп и каждой шестой группы сравнения ($p_{1-2,1-3,2-3} \geq 0,05$). Искусственные прерывания беременности среди женщин с преждевременными родами встречались в 1,55 и 1,91 раз чаще по сравнению с женщинами, родившими доношенных детей. Бесплодие (первичное, вторичное) у женщин, родивших детей гестационного возраста 22-27 недель встречалось в 3,75 раза чаще, по сравнению со 2-й группой. В группе сравнения данная патология зарегистрирована не была. Достоверных отличий в частоте встречаемости регрессирующих беременностей у матерей детей обеих групп не выявлено. Наступление беременности путем вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) отмечалась в 2 и 3 случаях среди женщин основных групп. У женщин группы сравнения беременности наступали без медицинского вмешательства.

Среди осложнений беременности у женщин основных групп чаще встречалась преэклампсия средней степени тяжести ($p_{1-2} \geq 0,05$, $p_{1-3} = 0,02$, $p_{2-3} = 0,005$), тяжелое ее течение отмечалось лишь у каждой восьмой пациентки (табл.4).

Угроза прерывания настоящей беременности диагностировалась у более половины женщин основных групп. Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) чаще наблюдалась в субкомпенсированной форме ($p_{1-3} = 0,003$, $p_{2-3} = 0,0001$, $p_{1-2} \geq 0,05$), в группе сравнения отмечалась только компенсированная форма у одной женщины.

Таблица 4

Особенности течения настоящей беременности

Нозологическая форма	1-я группа (женщины, родившие детей в гестационном сроке 22-27 недель, n=46)		2-я группа (женщины, родившие детей в гестационном сроке 28-31 неделя, n=43)		3-я группа (женщины, родившие доношенных детей, n=25)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Угроза прерывания беременности	26	56,5	23	53,48	2	8	p_{1-3,2-3}<0,01
Преэклампсия - средней ст. тяжести	8	17,39	12	27,9	0	0	p₁₋₃=0,02 p₂₋₃=0,005
Преэклампсия - тяжелой степени	6	13	5	11,62	0	0	
Нарушение маточно-плацентарного кровотока - I степени	4	8,69	8	18,6	0	0	p₂₋₃=0,026
- II степени	5	10,86	4	9,3	0	0	
- III степени	8	17,39	20	46,51	0	0	p₁₋₂=0,006 p₁₋₃=0,026 p₂₋₃=0,00001
Хроническая плацентарная недостаточность: - компенсированная	1	2,17	2	4,65	1	4	
- субкомпенсированная	13	28,33	19	36,58	0	0	p₁₋₃=0,003 p₂₋₃=0,0001
- декомпенсированная	9	19,56	11	25,58	0	0	p₁₋₃=0,017 p₂₋₃=0,007
Маловодие	12	26	20	46,51	0	0	p₁₋₂=0,005 p₂₋₃=0,0001 p₁₋₃=0,00024
Многоводие	6	13	7	16,27	0	0	p₂₋₃=0,039
Отслойка нормально расположенной плаценты	8	17,39	5	11,62	0	0	p₁₋₃=0,026
ИЦН	14	30,43	11	25,58	0	0	p₂₋₃=0,007 p₁₋₃=0,002
ПРПП	15	26,66	6	13,95	0	0	p₁₋₂=0,024 p₁₋₃=0,001
Длительный безводный промежуток	9	19,56	3	6,97	0	0	p₁₋₃=0,017
Гестационный сахарный диабет	3	6,52	11	25,58	2	8	p₂₋₃=0,007
Хориоамнионит	9	19,56	1	2,32	0	0	p₁₋₂=0,007 p₁₋₃=0,017

Примечание. общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одной и той же женщины. p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – уровень значимости различий между группами матерей (критерий χ^2 с поправкой Йетса): 1 – матери, родившие детей в сроке гестации 22-27 недель, 2 – матери, родившие детей в сроке гестации 28-31 неделя, 3 – группа сравнения.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) регистрировалось среди всех женщин с преждевременными родами, однако, тяжелая степень встречалась достоверно чаще у матерей 2-й группы ($p_{1-2}=0,006$, $p_{1-3}=0,026$, $p_{2-3}=0,00001$), что возможно связано с более длительным течением ХПН у данной категории. Маловодие преобладало над многоводием, выявляясь достоверно чаще у женщин, родивших в сроке 28-31 неделя гестации ($p_{1-2}=0,005$, $p_{1-3}=0,00024$, $p_{2-3}=0,0001$).

Гестационный сахарный диабет, увеличивающий вероятность развития осложнений беременности в связи сповышенной секрецией инсулина и сниженной чувствительностью к нему, диагностировался у четверти женщин 2-й группы ($p_{2-3}=0,007$, $p_{1-2,1-3}\geq 0,05$).

Преждевременный разрыв плодного пузыря (ПРПП) наблюдался достоверно чаще у женщин, родивших детей гестационного возраста 22-27 недель ($p_{1-2}=0,024$), и сопровождался длительным безводным промежутком более 12 часов, что явилось одним из факторов риска преждевременных родов. Хориоанионит достоверно чаще выявлялся у женщин 1-й группы ($p_{1-2}=0,007$, $p_{1-3}=0,017$). Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты выявлялась только в основных группах ($p_{1-3}=0,026$, $p_{1-2,2-3}\geq 0,05$).

Экстренное родоразрешение женщин основных групп в интересах матери и плода способом операции кесарева сечения было несколько выше в 1-й (67,4%) и 2-й (86%) группах относительно матерей группы сравнения (60%), ($p_{2-3}=0,045$). Основными показаниями для оперативного вмешательства явились преэклампсия среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, суб- и декомпенсация маточно-плодового кровотока, прогрессирующая отслойка плаценты. В группе сравнения родоразрешение женщин путем операции кесарева сечения проводилось в плановом порядке по показаниям со стороны матери.

Таким образом, при анализе анамнестических данных матерей установлены проявления экстрагенитальной патологии в виде болезней системы кровообращения и эндокринной системы, анемии, очагов

хронической инфекции мочеполовой системы у женщин основных групп, что усугубило течение антенатального периода. Рождению детей с ЭНМТ предшествовало осложненное течение настоящей беременности и родов, отягощенное акушерско-гинекологической патологией, возраст женщин старше 30 лет.

3.2. Клинические особенности новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении

Экстрагенитальная патология, патологическое течение антенатального и интранатального периодов способствуют рождению недоношенного ребенка в состоянии гипоксии и осложняют период постнатальной адаптации.

Дети основных групп родились с низкими оценками по шкале Апгар, что отражает тяжесть перенесенной асфиксии и внутриутробного страдания. У детей 1-й основной группы на первой минуте чаще была выявлена асфиксия тяжелой степени тяжести (менее 3 баллов по шкале Апгар) – в 26,19% случаев против 16,27% ($p_{1-2}>0,05$) детей 2-й основной группы. Признаки средней степени асфиксии имели 30 (65,21%) и 23 (53,49%) недоношенных детей (4-5 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, $p_{1-2}>0,05$). В удовлетворительном состоянии без признаков асфиксии родилось 100% доношенных детей (табл.5).

Таблица 5

Оценка по шкале Апгар у детей с экстремально низкой массой тела при рождении ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
1-я минута, баллы	4,16±1,03	4,38±1,45	6,83±1,57	$p_{1-3} \leq 0,001$ $p_{2-3} \leq 0,001$
5-я минута, баллы	5,83±0,72	6,27±0,72	7,66±1,68	$p_{1-2} = 0,006$ $p_{1-3} \leq 0,001$ $p_{2-3} \leq 0,001$

Примечание. $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$ – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Асфиксию можно охарактеризовать как состояние нарушения обмена газов, которое характеризуется биохимическими нарушениями гипоксемией, гиперкапнией и метаболическим (или смешанным) ацидозом [153]. До середины 80-х годов прошлого столетия основным критерием степени тяжести асфиксии новорожденных служила оценка по шкале Апгар Международной классификации болезней IX пересмотра (1975), (рубрики 768, 768,5; 768,6). Некоторые авторы считают, что шкала Апгар не является столь информативной в отношении прогноза гипоксических поражений головного мозга новорожденных, как рН и дефицит оснований (ВЕ), а наиболее ценна динамика неврологических нарушений [89, 96]. В настоящее время полагают, что более адекватно тяжесть и продолжительность перенесенной перинатальной гипоксемии отражает метаболический ацидоз. Показатель ВЕ является более информативным, чем рН, так как на него не влияет дыхательный ацидоз, и он демонстрирует линейную корреляцию с метаболическим ацидозом [137].

При оценке показателей кислотно-основного и электролитного состава крови у недоношенных новорожденных 1-й группы в 1-е часы жизни выявлено статистически значимое снижение уровня натрия и парциального напряжения кислорода относительно новорожденных 2-й группы (табл.6).

Таблица 6

Показатели кислотно-основного состояния детей с ЭНМТ при рождении ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
рН	7,33±0,067	7,35±0,07	7,3±0,09	
рСО ₂ , мм.рт.ст.	37,14±8,15	39,7±11,49	46,47±9,49	p₁₋₃=0,0001 p₂₋₃=0,015
рО ₂ , мм.рт.ст.	51,73±9,31	57,2±13,12	22,5±9,41	p₁₋₂=0,028 p₁₋₃=0,001 p₂₋₃=0,001
сНСО ₃ , ммоль/л	19,85±3,76	21,46±4,03	20,2±3,22	p₁₋₂=0,05
ВЕсf, ммоль/л	-4,99±4,14	-3,42±3,83	-4,06±3,58	
сК ⁺ , ммоль/л	9,15±3,36	10,07±8,65	4,67±0,68	p₁₋₃=0,0001 p₂₋₃=0,0001

Na^+ , ммоль/л	126,33±6,97	129±5,56	135,17±2,98	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Ca^{2+} , ммоль/л	1,13±0,11	1,17±0,15	0,99±0,38	$p_{1-3}=0,027$ $p_{2-3}=0,007$

Примечание. p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя.

Дефицит буферных оснований у новорожденных с меньшим гестационным возрастом был более выражен ($p_{1-2}=0,07$), чем у детей гестационного возраста 28-31 неделя. Для недоношенных обеих групп была характерна гипонатриемия ($p_{1-2}=0,05$) на фоне гиперкалиемии, что свидетельствует о крайней незрелости выделительной системы детей в связи с недостаточным созреванием почечных канальцев [38].

В 1-й группе детей доминирующим нарушением в кислотно-основном состоянии при рождении явился метаболический ацидоз – это нарушение отмечено в 23,91% случаев, у остальных детей отмечались нарушения в виде смешанного ацидоза (19,56%), респираторного ацидоза (4,34%) и респираторного алкалоза (2,17%).

Во 2-й группе также доминировал метаболический ацидоз в 27,9% случаев, несколько реже отмечался смешанный и респираторный ацидоз (18,6% и 23,26%).

Средний гестационный возраст детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, достоверно отличался от аналогичного показателя детей 2-й и 3-й групп (табл. 7) ($p < 0,001$ во всех случаях).

Таблица 7

Антропометрические показатели новорождённых с ЭНМТ ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
Гестационный возраст, недель	25,89±1,26	29,13±1,32	39,32±0,8	$p_{1-2} \leq 0,001$ $p_{1-3} \leq 0,001$ $p_{2-3} \leq 0,001$
масса, г	822,15±125,74	892,47±111,8	3451,87±470,72	$p_{1-2}=0,006$ $p_{1-3} \leq 0,001$ $p_{2-3} \leq 0,001$
длина, см	33,38±4,16	33,62±2,7	51,16±2,83	$p_{1-3} \leq 0,001$ $p_{2-3} \leq 0,001$
окружность головы, см	24,25±1,93	25,63±2	34,83±1,63	$p_{1-2}=0,004$ $p_{1-3} \leq 0,001$ $p_{2-3} \leq 0,001$
окружность груди,				$p_{1-2}=0,001$

см	21,77±2,07	24,22±2,19	34,33±1,65	p₁₋₃≤0,001 p₂₋₃≤0,001
----	------------	------------	------------	--

Примечание. p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

По половому признаку основные группы были сопоставимы.

Антропометрические показатели недоношенных новорожденных, за исключением длины тела, так же достоверно отличались (p<0,001 во всех случаях).

Синдром задержки развития плода (СЗРП) во 2-й группе детей регистрировался значительно чаще, чем у детей гестационного срока 22-27 недель (p₁₋₂=0,0001) (табл.8), что связано с НМПК и клиническими проявлениями ХПН. При этом гипопластический (пропорциональное уменьшение всех размеров тела плода по отношению к средним значениям для данного срока гестации) и гипотрофический (отставание массы тела ребенка при нормальной длине) варианты СЗРП преобладали в 4,5 раза чаще у детей, родившихся в сроке ранних преждевременных родов.

Таблица 8

Частота встречаемости СЗРП у детей основных групп

Показатели	1-я группа (n=46)		2-я группа (n=43)		
	абс	%	абс	%	
СЗРП, всего	8	17,4	36	83,7	p₁₋₂=0,0001
СЗРП гипопластический вариант	6	13,04	27	62,79	p₁₋₂=0,0002
СЗРП гипотрофический вариант	2	4,34	9	20,93	p₁₋₂=0,02

Примечание. p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя

Из операционно-родового блока все дети с ЭНМТ в тяжелом состоянии переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии

новорожденных (ОРИТН) для создания оптимальных условий выхаживания. Все недоношенные новорожденные с первых суток жизни получали энтеральное зондовое питание, дети 2-й группы в большем проценте случаев находились на вскармливании грудным молоком (79% против 47,83%, $p_{1-2}=0,015$).

При оценке биохимических показателей периферической крови при рождении выявлены достоверное снижение общего белка ($p_{1-2}=0,007$) и повышение глюкозы у детей 1-й группы относительно новорожденных гестационного возраста 28-31 неделя ($p_{1-2}=0,009$, табл.9). Данные показатели у всех недоношенных детей были достоверно снижены относительно показателей доношенных новорожденных ($p_{1-3,2-3}=0,0001$).

Таблица 9

Сравнительная характеристика биохимических показателей у новорожденных с ЭНМТ в 1-е сутки жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
Общий белок, г/л	39,33±5,92	43,04±6,53	55,5±2,62	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Глюкоза, ммоль/л	2,12±0,82	1,69±0,66	2,9±0,77	$p_{1-2}=0,009$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$

Примечание. p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 нед., 3 – группа сравнения;

Анализ гематологических показателей недоношенных детей при рождении продемонстрировал изменение морфологических характеристик эритроцитов у всех новорожденных с ЭНМТ в виде достоверного снижения количества эритроцитов ($p_{1-3,2-3}=0,0001$), увеличения среднего объема эритроцита (МСV, $p_{1-3}=0,0006$, $p_{2-3}=0,0001$) и содержания гемоглобина в эритроците (МСН, $p_{1-3,2-3}=0,0001$) по отношению к показателям группы сравнения (таблица 10).

Для недоношенных новорожденных было характерно значимое снижение показателей лейкоцитов ($p_{1-2}=0,009$, $p_{2-3}=0,0001$, $p_{1-3}=0,04$),

повышение лимфоцитов ($p_{1-2}=0,0008$, $p_{1-3,2-3}=0,0001$) и снижение тромбоцитов ($p_{1-3,2-3}=0,001$), а также зрелых форм клеток гранулоцитарного ряда ($p_{1-3,2-3}=0,0001$) относительно показателей детей группы сравнения.

Таблица 10

Показатели гемограммы у недоношенных детей при рождении ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
Нв, г/л	157,42±24,7	164,36±23,41	165,56±15,99	
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,03±0,75	4,25±0,66	4,62±0,39	$p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Нт, %	46,74±7,83	48,91±7,8	48,61±5,97	
Тромбоциты, $10^9/л$	196,73±90,4	191,81±70,3	258,6±57,92	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,0001$
Эозинофилы, %	2,22±3,73	1,96±2,12	2,66±1,45	
Нейтрофилы палочкояд., %	7,78±8,58	4,22±3,42	8,36±3,45	$p_{1-2}=0,01$ $p_{2-3}=0,0001$
Нейтрофилы сегментояд., %	35,59±11,76	27,47±13,29	51,21±10,93	$p_{1-2}=0,0035$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Лейкоциты, $10^9/л$	14,8±13,77	8,75±4,78	19,69±4,76	$p_{1-2}=0,009$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,0001$
Лимфоциты, %	47,07±18,58	59,84±15,24	28,42±10	$p_{1-2}=0,0008$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Моноциты, %	7,52±4,21	7,13±4,48	8,31±4,06	
MCV, fL	114,99±15,1	115,25±8,33	104,83±7,54	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3}=0,0006$ $p_{2-3}=0,0001$
MCH, pg	39,31±3,36	38,82±2,92	35,78±1,7	$p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
MCHC, g/L	333,9±31,62	337,4±23	342,1±23,6	
RDW, %	20,3±2,67	17,19±2,21	14,8±1,22	$p_{2-3}=0,0001$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения;

Ранняя неонатальная смертность среди детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, составила 8,7% (4 ребенка).

В структуре причин смерти у детей 1-й группы доминировала инфекционная патология (ранний неонатальный сепсис), подтвержденная лабораторными данными (высокий уровень С-реактивного белка, воспалительные изменения по ОАК, положительный посев гемокультуры). При анализе выявленных возбудителей гемокультуры преобладала

грамотрицательная флора – в 75 % случаев обнаружена *Klebsiella* и *E.coli*, в 25 % случаев – *Staphylococcus haemolyticus*.

Таким образом, глубоко недоношенные новорожденные 1-й группы имели меньшие антропометрические данные при рождении, что связано с меньшим гестационным возрастом. Дети обеих групп родились в состоянии асфиксии, что подтверждается низкими оценками по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни и метаболическим ацидозом по результатам исследования газового гомеостаза. При оценке биохимических показателей детей с ЭНМТ отмечалось достоверное снижение общего белка, сахара крови, более выраженное у детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов. Анализ гематологических показателей недоношенных продемонстрировал достоверное снижение количества эритроцитов, лейкоцитов, увеличение показателей морфологической характеристики эритроцитов, относительный лимфоцитоз.

3.3. Клинические особенности детей с экстремально низкой массой тела в 1 месяц жизни

При стабилизации жизненно важных функций, эффективном спонтанном дыхании большая часть детей основных групп (1-я группа – 93,48%, 2-я группа – 100%) была переведена в отделение патологии новорожденных для продолжения выхаживания и лечения (табл. 11).

Таблица 11

Средняя продолжительность респираторной поддержки, пребывания в ОРИТН и ОПН

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	p
ИВЛ, сутки	11,61±10,77	2,93±4,34	p₁₋₂=0,0001
СРАР, сутки	4,52±4,32	3±2,53	p₁₋₂=0,05
ОРИТН, сутки	19,78±12,83	8,9±5,76	p₁₋₂=0,0001
ОПН, сутки	54,63±12,61	55,94±16,15	

Продолжительность пребывания в стационаре, сутки	75,75±19	64,74±17,13	
--	----------	-------------	--

Примечание. p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента) : 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя.

В структуре заболеваемости детей с ЭНМТ обеих групп преобладала сочетанная патология. Все недоношенные дети перенесли респираторный дистресс-синдром различной степени тяжести, однако, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовалась 89,1% и 58,1% новорожденных 1-й и 2-й групп соответственно (табл.12).

Таблица 12

Структура заболеваемости детей с ЭНМТ в возрасте 1 месяца жизни

Нозологическая форма	1-я группа (n=42)		2-я группа (n=43)		p
	абс	%	абс	%	
Респираторный дистресс-синдром	42	100	43	100	$p_{1-2} \geq 0,05$
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС: церебральная ишемия II ст.	0	0	5	11,63	$p_{1-2} \geq 0,05$
церебральная ишемия III ст.	42	100	38	88,37	$p_{1-2} \geq 0,05$
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС: внутрижелудочковое кровоизлияние I ст.	7	16,7	8	18,6	
внутрижелудочковое кровоизлияние II ст.	11	26,19	2	4,65	$p_{1-2} = 0,02$
внутрижелудочковое кровоизлияние III ст.	8	19,04	2	4,65	$p_{1-2} = 0,023$
Пнемоторакс	5	11,9	0	0	$p_{1-2} = 0,019$
Бронхолегочная дисплазия	17	40,48	3	6,98	$p_{1-2} = 0,0001$
Сепсис	15	35,71	3	6,98	$p_{1-2} = 0,001$
Пневмония	27	64,29	10	23,26	$p_{1-2} = 0,0001$
Менингит	2	4,76	0	0	
Цитомегаловирусная инфекция	4	9,52	1	2,32	
Гемодинамически значимый открытый артериальный проток	6	14,28	1	2,32	$p_{1-3} = 0,024$
Анемия тяжелой степени тяжести	22	52,38	12	27,9	$p_{1-2} = 0,017$

Примечание общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка. p_{1-2} – уровень значимости

различий между группами детей (критерий χ^2 с поправкой Йетса): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя

Необходимость проведения длительной ИВЛ у детей 1-й группы была достоверно выше, чем у детей 2-й группы, что было обусловлено тяжестью состояния и большей незрелостью альвеол ($p_{1-2}=0,0001$). Доношенные дети не имели неврологической и соматической патологии, были выписаны домой на 3-5 сутки жизни в удовлетворительном состоянии на грудном вскармливании.

У большинства детей с ЭНМТ сформировалось гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) тяжелой степени тяжести, церебральная ишемия II степени у детей с ГВ 28-31 неделя не превышала 12% случаев. Тяжесть поражения ЦНС определялась длительностью синдрома угнетения, наличием неонатальных судорог, наличием и динамикой структурных изменений головного мозга по данным НСГ согласно «Классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных», предложенная и утвержденная в 2005 году специалистами Российской Ассоциации Перинатальной Медицины [53].

У детей гестационного возраста 22-27 недель достоверно чаще встречались тяжелые формы внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК). Так, II степень ВЖК диагностировалась в 5,63 раза ($p_{1-2}=0,02$), а III степени в 4 раза чаще, чем у детей 2-й группы ($p_{1-2}=0,023$), что обусловлено, прежде всего, хорошим кровоснабжением герминативного матрикса, сосуды которого имеют широкие просветы без базальной мембраны и мышечных волокон, что способствует повышенной ранимости.

В связи с повышенной восприимчивостью недоношенных детей к возбудителям инфекций отмечалась высокая частота инфекционно-воспалительной патологии, более характерная для детей гестационного возраста 22-27 недель, так, пневмония и сепсис диагностировались достоверно чаще, чем у детей 2-й группы ($p_{1-2}=0,0001$). Внутриутробный сепсис стафилококковой этиологии у детей 1-й группы встречался в 4 раза чаще, чем у детей гестационного возраста 28-31 неделя (19,04% и 4,65%,

$p=0,023$). Ранняя неонатальная пневмония встречалась в 23,8% случаев у новорожденных 1-й группы и в 13,95% случаев у новорожденных второй группы. По частоте встречаемости цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) и менингита достоверных отличий выявлено не было. Врожденная цитомегаловирусная инфекция диагностировалась 4,76% и 2,32% случаев детей основных групп.

Анемия недоношенных тяжелой степени чаще диагностировалась у детей 1-й группы ($p_{1-2}=0,017$), что связано с факторами незавершенного онтогенеза, а так же может быть одним из проявлений инфекции и потенцироваться ее постнатальным развитием.

Открытый артериальный проток диагностировался достоверно чаще у детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов ($p_{1-2}=0,024$), что согласуется с данными авторов [30].

Бронхолегочная дисплазия к возрасту 1 месяца жизни была диагностирована у детей 1-й группы достоверно чаще (26,19% против 2,32%), что было связано с большей незрелостью альвеол и необходимостью длительного проведения ИВЛ.

К месячному возрасту более половины недоношенных детей 2-й группы оставалась на грудном вскармливании, с добавлением обогатителя грудного молока (65,12%) в отличие от детей 1-й группы (42,85%, $p_{1-2}>0,05$), прибавки массы тела с момента рождения детей обеих групп достоверно не отличались.

При анализе кислотно-основного состояния недоношенных детей в возрасте 1 месяца жизни не было выявлено значимых отличий, за исключением сохраняющейся гипонатриемии, более выраженной для 1-й группы ($p_{1-2}=0,0095$) (табл. 13).

В 1-й группе детей доминирующим нарушением в кислотно-основном состоянии в 1 месяц жизни явился респираторный ацидоз – это нарушение отмечено в 33,33% случаев, у остальных детей отмечались нарушения в виде метаболического ацидоза (2,38%).

Во 2-й группе также доминировал респираторный ацидоз в 25,58% случаев, несколько реже отмечался метаболический ацидоз (4,65%).

Таблица 13

**Показатели кислотно-основного состояния у детей с ЭНМТ в 1
месяц жизни($M \pm \sigma$)**

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	p
pH	7,36±0,04	7,36±0,04	
pCO ₂ , мм.рт.ст.	46,62±6,55	44,91±5,37	
pO ₂ , мм.рт.ст.	44,67±7,7	48,61±10,45	
cHCO ₃ , ммоль/л	25,65±3,06	25,13±3,9	
BE _{есf} , ммоль/л	0,71±3	0,22±3,73	
cK ⁺ , ммоль/л	5,68±0,87	5,38±1,18	
cNa ⁺ , ммоль/л	130,65±2,96	132,5±2,86	p₁₋₂=0,0095
cCa ²⁺ , ммоль/л	1,32±0,07	1,32±0,06	

Примечание. p₁₋₂ – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя.

При анализе гематологических показателей недоношенных детей в возрасте 1 месяца выявлено дальнейшее снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов (p₁₋₂=0,045), гематокрита (p₁₋₂=0,044), более выраженное для детей гестационного возраста 28-31 неделя, сопровождающееся уменьшением MCV и MCH на фоне увеличения количества тромбоцитов по сравнению со значениями аналогичных параметров при рождении (табл.14).

Показатели гемограммы у детей с ЭНМТ в 1 месяц жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	p
Hb, г/л	117,97±20,76	109,54±17,71	$p_{1-2}=0,063$
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,71±0,82	3,37±0,59	$p_{1-2}=0,045$
Ht, %	34,05±7,02	31,08±5,47	$p_{1-2}=0,044$
Тромбоциты, $10^9/л$	339,37±133,35	296,67±130,28	$p_{1-2}=0,16$
Лейкоциты, $10^9/л$	10,95±4,14	9,73±2,99	$p_{1-2}=0,15$
Эозинофилы, %	6,66±5,5	6,39±5,09	$p_{1-2}=0,83$
Нейтрофилы палочкояд., %	2,85±2,23	2,21±1,6	$p_{1-2}=0,16$
Нейтрофилы сегментояд., %	26,2±11,2	22,5±8,41	$p_{1-2}=0,11$
Лимфоциты, %	51,2±12,74	58,95±9,08	$p_{1-2}=0,004$
Моноциты, %	13,08±4,05	10,21±2,99	$p_{1-2}=0,001$
MCV, fL	92,52±10,48	92,91±10,75	$p_{1-2}=0,87$
MCH, pg	32,14±2,32	32,62±2,47	$p_{1-2}=0,37$
MCHC, g/L	350,1±31,51	354,5±30,23	$p_{1-2}=0,53$
RDW, %	18,65±2,48	18,63±2,6	$p_{1-2}=0,97$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя.

Дети с меньшим сроком гестации дольше находились в ОРИТН на искусственной вентиляции легких, что привело к более позднему переводу на этап ранней реабилитации. К возрасту 1 месяца глубоко недоношенные дети имели сочетанную патологию. У детей 1-й группы достоверно чаще диагностировались ВЖК II, III степени, анемия тяжелой степени тяжести, требующая проведения гемотрансфузий, выявлена более высокая частота инфекционно-воспалительной патологии (пневмония, сепсис). Более высокая частота бронхолегочной дисплазии у данной категории детей было связано с длительным пребыванием на искусственной вентиляции легких и сопровождалась респираторным ацидозом по газовому гомеостазу.

3.4. Клинические особенности детей с экстремально низкой массой тела в постконцептуальном возрасте 38-40 недель

По достижению ПКВ 38-40 недель обе группы имели сочетанную патологию (табл.15).

Таблица 15

Структура заболеваемости детей с ЭНМТ за период пребывания в стационаре

Нозологическая форма	1-я группа (n=42)		2-я группа (n=43)		p
	абс	%	абс	%	
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС -церебральная ишемия II ст.	0	0	5	11,63	$p_{1-2} \geq 0,05$
-церебральная ишемия III ст.	42	100	38	88,37	$p_{1-2} \geq 0,05$
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС, в том числе:	27	64,3	16	37,2	$p_{1-2}=0,03$
внутрижелудочковое кровоизлияние I ст.	8	19,04	11	25,58	$p_{1-2} \geq 0,05$
внутрижелудочковое кровоизлияние II ст.	11	26,19	2	4,65	$p_{1-2}=0,001$
внутрижелудочковое кровоизлияние III ст.	8	19,04	3	6,98	$p_{1-2}=0,042$
Бронхолегочная дисплазия -средней ст.	12	28,57	6	13,95	$p_{1-2} \geq 0,05$
-тяжелой ст.	11	26,19	6	13,95	$p_{1-2}=0,056$
Пневмония	27	64,29	10	23,26	$p_{1-2}=0,0001$
Цитомегаловирусная инфекция	6	14,28	4	9,3	$p_{1-2} \geq 0,05$
Ретинопатия недоношенных I ст.	5	11,9	12	27,9	$p_{1-2}=0,04$
II ст.	21	50	24	55,8	$p_{1-2} \geq 0,05$
III ст.	16	38	7	16,27	$p_{1-2}=0,039$
Грыжа -пупочная -паховая	10	23,8	14	32,55	$p_{1-2} \geq 0,05$
Анемия тяжелой степени тяжести	42	100	40	93	$p_{1-2} \geq 0,05$

Примечание: общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка, $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$ – уровень значимости различий между группами детей (критерий χ^2 с поправкой Йетса):

1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

После перенесенного РДС при клинико-рентгенологическом исследовании среднетяжелая и тяжелая степень бронхолегочной дисплазии (БЛД) диагностировалась чаще у детей 1-й группы ($p_{1-2} > 0,05$), что согласуется с данными авторов [91]. Классическая форма БЛД преобладала над «новой» и встречалась достоверно чаще у детей 1-й группы (50% против 34,9%, $p_{1-2} = 0,013$).

Частота внутрижелудочковых кровоизлияний различной степени тяжести оставалась выше у детей 1-й группы ($p = 0,03$). За время нахождения на этапе ранней реабилитации в количество ВЖК I степени среди детей обеих групп возросло до 19,04% и 25,58%. У 2 детей из 1-й группы на фоне ВЖК III степени сформировалась окклюзионная гидроцефалия, потребовавшая оперативного вмешательства (4,76%).

В клинической картине поражения центральной нервной системы у недоношенных детей доминировал синдром двигательных нарушений, который сформировался по типу нижнего спастического парапареза у 26,19% детей 1-й группы и у 44,19% детей 2-й группы ($p_{1-3} = 0,0003$, $p_{2-3} = 0,00007$). Спастический тетрапарез наблюдался у недоношенных детей 1-й группы в 11,9% случаев, 2-й - у 2,32%. Гипертензионно-гидроцефальный синдром был выявлен у 80,1% и 65,11% детей основных групп. Бульбарные расстройства и судорожный синдром диагностированы только у детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, в 7,14% случаев.

Частота инфекционно-воспалительной патологии (пневмонии) также сохранялась на высоком уровне у детей гестационного возраста 22-27 недель ($p_{1-2} = 0,0001$). К постконцептуальному возрасту 38-40 недель увеличилось частота выявления цитомегаловирусной инфекции у детей обеих групп в 1,5 и 4 раза, что возможно связано с неоднократными гемотрансфузиями.

У всех детей основных групп была выявлена анемия недоношенных. Однако количество проведенных гемотрансфузий было значительно выше у

детей гестационного возраста 22-27 недель ($2,59 \pm 1,99$ против $1,49 \pm 1,4$ раз, $p_{1-2}=0,008$).

Достоверные различия выявлены в частоте встречаемости ретинопатии, характерной исключительно для недоношенных детей, тяжесть которой обратно пропорционально сроку гестации ребенка [28]. Частота встречаемости ретинопатии II стадии в группах была сопоставима, тогда как ретинопатия III стадии имела место в 2,6 раз чаще у детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов ($p_{1-2}=0,039$), по поводу которой детям проводилась неоднократная лазерная коагуляция аваскулярных зон сетчатки. РН V стадии не была выявлена ни у одного ребенка.

Паховые грыжи у детей обеих групп, встречались чаще, чем пупочные, однако, достоверных различий в частоте встречаемости грыж не выявлено.

К ПКВ 38-40 недель количество детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании с добавлением обогатителя, снизилось в 3,42 и 1,23 раза (до 19,05% и 34,88%) детей обеих групп ($p_{1-2}>0,05$) (табл.16).

Таблица 16

Характер вскармливания детей с ЭНМТ

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	p
Ранний неонатальный период			
Грудное вскармливание, %	47,83	79	$p_{1-2}=0,015$
Искусственное вскармливание, %	52,17	21	$p_{1-2}=0,008$
1 месяц жизни			
Грудное вскармливание, %	42,85	65,12	$p_{1-2}>0,05$
Искусственное вскармливание, %	35,71	20,93	$p_{1-2}=0,04$
Смешанное вскармливание, %	21,44	13,95	$p_{1-2}>0,05$
ПКВ 38-40 недель			
Грудное вскармливание, %	19	34,88	$p_{1-2}>0,05$
Искусственное вскармливание, %	35,71	27,9	$p_{1-2}>0,05$
Смешанное вскармливание, %	45,29	37,22	$p_{1-2}>0,05$

Примечание. p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя

При оценке массы тела недоношенных детей в динамике

постнатального периода по достижению постконцептуального возраста 38-40 недель выявлены достоверные отличия (табл.17).

Таблица 17

Динамика изменения массы тела у недоношенных детей ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	p
В возрасте 1 месяца			
Масса, г	1149,57±195,2	1226±236,43	p₁₋₂=0,006
прибавка с рождения, г	295,65±124,82	330,07±168,93	
прибавка с рождения, %	34,4±13,05	36,39±16,99	
В возрасте 38-40 недель			
Масса, г	2159±213,29	2008,05±185,58	p₁₋₂=0,002 p ₁₋₂ =0,08 p₁₋₂=0,007
прибавка с рождения, г	1288,24±264,13	1177,41±264,44	
прибавка с рождения, %	156,22±46,35	126,83±41,7	

Примечание. p₁₋₂ – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя

При рождении масса тела детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, были достоверно ниже ($p_{1-2}=0,006$), к возрасту 1 месяца прибавка в весе детей 2-й группы превышала показатели детей меньшего срока гестации, однако, по достижению возраста доношенного новорожденного, дети 1-й группы имели более высокие показатели массы тела ($p_{1-2}=0,002$).

По достижении ПКВ 38-40 недель при исследовании показателей кислотно-основного состояния достоверных отличий обнаружено не было (табл.18). Уровень кальция детей гестационного возраста 22-27,6 недель был снижен на уровне тенденции в связи с тем, что у недоношенных система, поддерживающая достаточный уровень кальция крови, формируется позднее, что создает у них особые сложности в фосфатно-кальциевом гомеостазе ($p_{1-2}=0,051$).

В обеих группах недоношенных детей доминирующим нарушением в кислотно-основном состоянии явился респираторный ацидоз (11,9% и 6,98% случаев), коррелирующий у детей с тяжелой степенью БЛД.

Таблица 18

**Показатели кислотно-основного состояния у детей с ЭНМТ в
возрасте 38-40 недель ПКВ (M±σ)**

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	p
pH	7,37±0,03	7,37±0,04	
pCO ₂ , мм.рт.ст.	46,5±7,22	45,17±5,11	
pO ₂ , мм.рт.ст.	47,25±6,35	46,29±7,7	
cHCO ₃ , ммоль/л	26,65±5,07	25,66±2,24	
BE _{есf} , ммоль/л	1,73±5,02	0,97±2,2	
cK ⁺ , ммоль/л	5,63±1,6	5,27±1,03	
cNa ⁺ , ммоль/л	134,77±5,52	133,84±3	
cCa ²⁺ , ммоль/л	1,31±0,13	1,37±0,09	p₁₋₂=0,051

Примечание. p₁₋₂ – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя.

По достижению постконцептуального возраста 38-40 недель гематологические показатели детей основных групп достоверно не отличались. Анализ гематологических показателей периферической крови детей с ЭНМТ продемонстрировал достоверное снижение гемоглобина (p_{1-3,2-3}=0,000001), гематокрита (p_{1-3,2-3}=0,000001), значений показателей морфологии эритроцитов - среднего объема эритроцита (MCV, p_{1-3,2-3}<0,00001) и содержания гемоглобина в эритроците (MCH, p_{1-3,2-3}<0,00001) относительно показателей доношенных детей (табл.19).

В течение периода выхаживания все недоношенные дети получали антибактериальную терапию, продолжительность которой была длительнее у 1-й группы детей (43,19±12,95 против 28,79±8,76 дней, p=0,0004), что связано с более высокой частотой инфекционно-воспалительной патологии и длительным пребыванием в условиях стационара.

Показатели гемограммы у детей с ЭНМТ в ПКВ 38-40 недель (M ±σ)

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
Нв, г/л	114,29±21,96	111,4±20	161,21±16,2	p₁₋₂=0,56 p₁₋₃=0,000001 p₂₋₃=0,000001
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,53±1,44	3,86±0,75	4,56±0,36	p₂₋₃=0,000001
Нт, %	35,23±8,83	32,51±6,91	46,9±6,04	p₁₋₃=0,000001 p₂₋₃=0,000001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	288,38±107,52	317,36±90,25	264,28±62,57	p₂₋₃=0,02
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,64±2,49	8,11±1,95	19,6±4,4	p₁₋₃=0,000001 p₂₋₃=0,000003
Эозинофилы, %	8,18±1,26	5,12±2,6	2,89±1,61	p₁₋₃=0,027 p₂₋₃=0,0046
Нейтрофилы палочкояд., %	1,56±1,27	1,82±1,36	9,4±3,92	p₁₋₃=0,0001 p₂₋₃=0,0001
Нейтрофилы сегментояд., %	17,19±6,76	18,11±7,89	51,7±13,19	p₁₋₃=0,0009 p₂₋₃=0,0001
Лимфоциты, %	62,66±13,08	65,62±13,08	28,3±12,13	p₁₋₃=0,0009 p₂₋₃=0,0001
Моноциты, %	10,1±3,25	9,47±3,05	8,1±5,13	
MCV, fL	84,72±8,29	84,56±10,55	102,5±8,2	p₁₋₃=0,000004 p₂₋₃=0,000003
MCH, pg	28,66±1,59	28,98±2,28	35,33±1,85	p₁₋₃=0,000008 p₂₋₃=0,000005
MCHC, g/L	340,3±32,77	345,73±32,3	345,64±27,42	
RDW, %	17,02±2,42	17,6±2,1	14,42±1,28	p₂₋₃=0,000007 p₁₋₃=0,000001

Примечание. p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Частота использования иммунобиологических препаратов, таких как «Пентаглобин», была сопоставима в обеих группах (2,43±1,88 и 2,39±1,86 раз, p<0,05). Всем недоношенным детям с диагностированной ЦМВ-инфекцией проводилось лечение путем внутривенного введения «Неоцитотекта» и «Виролекса» по назначению врача-инфекциониста.

По достижению постконцептуального возраста 38-40 недель дети, родившиеся в сроке сверхранных преждевременных родов, имели более

отягощенную соматическую патологию: сохранялся высокий уровень ишемически-геморрагического поражение ЦНС и бронхолегочной дисплазии тяжелой степени тяжести, пороговой ретинопатии и инфекционно-воспалительной патологии (пневмонии).

Сниженный при рождении уровень гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, а также повышенное содержание лимфоцитов у всех недоношенных детей сохранялось к ПКВ 38-40 недель. При этом наблюдалось увеличение количества лейкоцитов периферической крови в 1 месяц жизни, и снижение до исходного уровня в пуповинной крови по достижении ПКВ 38-40 недель. Повышение процентное содержание лимфоцитов, выявленное при рождении у детей с ЭНМТ, относительно группы сравнения сохранялось в обеих основных группах в ПКВ 38-40 недель, что может быть вызвано участием лимфоцитарных клеток в реализации ранних и поздних адаптационных процессов.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

4.1. Формирование адаптивного иммунитета детей с экстремально низкой массой тела в динамике постнатального периода

При анализе иммунологических параметров пуповинной крови у всех глубоко недоношенных детей с ЭНМТ регистрировалось достоверное снижение количества лейкоцитов ($p_{1-3}=0,06$, $p_{2-3}=0,007$) в сочетании с повышением процентного числа лимфоцитов ($p_{1-3,2-3}=0,0001$) по сравнению с доношенными новорожденными. Наиболее выраженные изменения отмечались у детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, что связано с особенностью раннего онтогенеза и дефектным лейкопозом на фоне патологического течения беременности женщин (табл.20).

Таблица 20

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови детей обследуемых групп

Показатели	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
	Me (25-75)	Me (25-75)	Me (25-75)	
Лейкоциты, $10^9/л$	6,15 (4,42-10,71)	6,28 (4,7-10,62)	10,85 (9-14,5)	$p_{1-3}=0,017$ $p_{2-3}=0,007$
Лимфоциты, %	71 (57,25-75,75)	70,5 (60,5-77,5)	34 (29-41)	$p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Лимфоциты, $10^9/л$	3,94 (3,36-5,93)	4,01 (3,29-7,51)	4,25 (3,16-5,07)	
CD3, %	43,5 (34,75-51)	46,5 (39,25-52,75)	50 (39-57)	
CD3, $10^9/л$	1,85 (1,3-2,57)	1,88 (1,33-3,16)	1,99 (1,39-2,57)	
CD19, %	12 (6,75-17,5)	14 (9,25-17)	15 (12,0-18,0)	$p_{1-2}=0,045$
CD19, $10^9/л$	0,56 (0,24-1,16)	0,59 (0,42-0,8)	0,63 (0,36-0,97)	
CD4, %	28,5 (23,75-38,25)	32,5 (25,25-39,25)	37 (29-43)	
CD4, $10^9/л$	1,07 (0,79-2)	1,25 (0,94-2,42)	1,47 (1,04-2,06)	
CD8, %	11 (8,75-14,25)	13 (10,25-17)	15,5 (12-19)	
CD8, $10^9/л$	0,46 (0,26-0,69)	0,59 (0,45-0,85)	0,58 (0,43-0,61)	
CD4/CD8	2,8 (2,1-3,66)	2,32 (1,71-3,25)	2,39 (1,78-2,96)	
CD25/CD4, %	3 (2-5)	4 (2-4,75)	3 (2-4)	
CD25/CD4, $10^9/л$	0,12 (0,08-0,26)	0,17 (0,12-0,34)	0,11 (0,09-0,18)	$p_{2-3}=0,012$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Результаты фенотипирования лейкоцитов методом проточной цитофлуориметрии показали, что зрелые Т-клетки с фенотипом CD3 составили более 40% лимфоцитов пуповинной крови детей всех обследуемых групп. При сравнении показателей основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов пуповинной крови основных групп достоверных отличий выявлено не было.

Наиболее важным результатом активации является экспрессия генов факторов роста и их рецепторов. У новорожденных с ЭНМТ гестационного возраста 28-31 неделя отмечалось повышение абсолютного числа регуляторных клеток с рецептором к IL-2, являющимся активационным маркером (CD25⁺/CD4⁺) ($p_{2-3}=0,012$), что способствует осуществлению ускоренной дифференцировки регуляторных популяций лимфоцитов [74]. У детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, экспрессия рецептора CD25⁺/CD4⁺ не отличалась от показателей доношенных новорожденных.

Для характеристики баланса цитокин-продуцирующих лимфоцитов первого и второго порядка, определяли соотношение процентного содержания Th1-/Th2- лимфоцитов (CD4⁺IFN⁺, CD4⁺IL-4⁺), которое было рассчитано для каждого представителя возрастной группы в спонтанном и индуцированном тестах.

При анализе показателей внутриклеточных цитокинов пуповинной крови у всех недоношенных детей отмечалось снижение содержания Т-хелперов, спонтанно синтезирующих IL-4 (табл.21).

При этом уровень экспрессии IFN- γ не отличался от показателей группы сравнения. Соотношение регуляторных субпопуляций, продуцирующих Th1 и Th2 цитокины у всех недоношенных детей в спонтанном тесте имело провоспалительную направленность и в 1,7 и 1,9 раза превышало показатели доношенных новорожденных ($p_{1-3,2-3}=0,001$). При стимуляции клеток индекс поляризации достоверно повышался у

недоношенных детей меньшего срока гестации ($p_{1-3}=0,001$).

Таблица 21

**Содержание цитокин-продуцирующих клеток в пуповинной крови у
детей обследуемых групп**

Показатели	1 группа (n=46)	2 группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
	Me(25-75)	Me(25-75)	Me (25-75)	
CD4 ⁺ CD3 ⁺ IFN- γ Спонтанный, %	2,89(1,74-4,0)	2,36(1,66-6,09)	2,36(1,66-6,09)	
CD4 ⁺ IFN- γ стимулированный, %	4,49(2,69-6,34)	4,58(1,64-7,67)	3,27(1,17-6,83)	
CD4 ⁺ IL-4 спонтанный, %	2,1(0,91-3,02)	1,65(0,83-3,17)	3,45(2,71-4,97)	p_{1-3, 2-3}=0,001
CD4 ⁺ IL-4 стимулированный, %	4,59(2,73-5,42)	3,8(2,97-5,13)	4,48(3,89-6,53)	p_{1-3, 2-3}=0,04
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ спонтанный, у.е.	1,35(1,26-1,75)	1,56(1,41-2,0)	0,79(0,71-0,97)	p_{1-3, 2-3}=0,0001
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ стимулированный, у.е.	1,2(1,03-1,52)	1,19(0,65-1,3)	1,05(0,61-1,39)	p₁₋₃=0,001

Примечание. p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – уровень значимости различий между группами детей: 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Изменение иммунологических показателей у новорожденных, перенесших во время гестации гипоксическое воздействие, непосредственно отражает негативное влияние фетоплацентарной недостаточности на становление иммунного ответа данной категории детей. У детей 1-й группы обнаружены положительные корреляции между развитием у матери субкомпенсированной формы ХПН и содержанием цитокин-продуцирующих клеток (CD4⁺IFN- γ ⁺ и CD4⁺IL-4⁺, $r=0,87$ при $p=0,010$ в обоих случаях), наличием преэклампсии умеренной степени тяжести и индексом поляризации цитоки-продуцирующих клеток при стимуляции ($r=0,87$ при $p=0,010$).

Обнаруженная нами корреляционная связь между нахождением детей 1-й группы на ИВЛ с рождения и уровнем регуляторных клеток (CD25⁺/CD4⁺) ($r=0,57$, $p=0,001$) а также индуцированной продукцией внутриклеточного IL-4 ($r=0,50$, $p=0,01$) отражает влияние кислородной

недостаточности на формирование цитокинового баланса и резерва цитокин-продуцирующих клеток.

К концу позднего неонатального периода в периферической крови у всех недоношенных детей сохранялась снижение количества лейкоцитов и относительный лимфоцитоз (табл. 22).

Таблица 22

**Уровни основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови
обследуемых детей в 1 месяц жизни**

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	3-я группа(n=25)	p
	Me(25-75)	Me(25-75)	Me (25-75)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,9 (5,88-8,93)	7,38 (5,84-8,86)	10,85 (9-14,5)	p₁₋₃=0,0001 p₂₋₃=0,0001
Лимфоциты, %	60 (47,5-65)	60 (51,5-74,25)	34 (29-41)	p₁₋₂≥0,05 p₁₋₃=0,0001 p₂₋₃=0,0001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	4,28 (3,31-5,71)	4,35 (3,39-5,64)	4,25 (3,16-5,07)	
CD3, %	54 (48-67)	55 (44-64)	50 (39-57)	
CD3, 10 ⁹ /л	2,32 (1,56-2,85)	2,44 (1,89-3,2)	2,01 (1,56-2,66)	
CD19, %	10,5 (8,0-16,75)	15 (9,0-20,0)	15 (12,0-18,0)	
CD19, 10 ⁹ /л	0,49 (0,18-0,73)	0,51 (0,38-0,98)	0,63 (0,36-0,97)	
CD4, %	40 (28,5-47)	40 (30,5-46)	37 (29-43)	
CD4, 10 ⁹ /л	1,78 (1,18-1,95)	1,62 (1,29-2,06)	1,47 (1,04-2,06)	
CD8, %	18 (14-24)	15,5 (12-19)	15,5 (12-19)	
CD8, 10 ⁹ /л	0,68 (0,55-1,02)	0,58 (0,43-0,61)	0,58 (0,43-0,61)	
CD4/CD8	2,27 (1,1-2,93)	2,25 (1,89-2,89)	2,39 (1,78-2,96)	
CD25/CD4, %	6 (4-7)	5,5 (4-6)	3 (2-4)	p₁₋₃=0,0001 p₂₋₃=0,0001
CD25/CD4, 10 ⁹ /л	0,2 (0,17-0,3)	0,26 (0,18-0,31)	0,11 (0,09-0,18)	p₁₋₃=0,015 p₂₋₃=0,0001

Примечание:

p₁₋₂ – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Количество Т- и В- лимфоцитов и их субпопуляций не отличалось от показателей доношенных новорожденных.

В этот период у всех недоношенных новорожденных отмечалось повышение относительного и абсолютного числа регуляторных клеток с рецептором к IL-2, являющимся активационным маркером (CD25⁺/CD4⁺) (p₁₋

$_{3,2-3} < 0,015$), что способствует осуществлению ускоренной дифференцировки регуляторных популяций лимфоцитов.

К возрасту 1 месяца жизни у всех недоношенных детей сохранялось сниженное количество Т-хелперов, продуцирующих ИЛ-4, вследствие чего в пуле преобладали лимфоциты 1-го порядка, что связано с антигенной стимуляцией бактериальными агентами (табл. 23).

Таблица 23

Содержание цитокин-продуцирующих клеток у детей обследуемых групп в 1 месяц жизни

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
	Me(25-75)	Me(25-75)	Me (25-75)	
CD4 ⁺ IFN- γ спонтанный, %	2,02 (1,23-4,22)	2,52 (1,42-4,05)	2,36(1,66-6,09)	
CD4 ⁺ IFN- γ стимулированный, %	4,04(12,58-6,16)	5,35(3,57-6,66)	3,27(1,17-6,83)	
CD4 ⁺ IL-4 спонтанный, %	1,77 (0,91-3,1)	1,45 (1,03-2,49)	3,45(2,71-4,97)	P_{1-3, 2-3}=0,0001
CD4 ⁺ IL-4 стимулированный, %	2,71 (1,7-3,44)	3,9 (2,8-4,73)	4,48(3,89-6,53)	P₁₋₃=0,001 P₂₋₃=0,016
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ спонтанный, у.е.	1,35 (1,22-1,55)	1,77 (1,37-2,09)	0,79(0,71-0,97)	P_{1-3, 2-3}=0,0001
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ стимулированный, у.е.	1,73(1,55-2,47)	1,31(1,17-1,66)	1,05(0,61-1,39)	P₁₋₃=0,01 P₂₋₃=0,016

Примечание: p₁₋₂ – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3- группа сравнения

При стимуляции цитокин-продуцирующих клеток, выявленные изменения сохранялись.

По достижению постконцептуального возраста 38-40 недель у недоношенных детей уровень лейкоцитов оставался сниженным (p_{1-3,2-}

$p_3=0,0001$), относительное число лимфоцитов – повышенным ($p_{1-3,2-3}=0,0001$), по сравнению с доношенными новорожденными, что свидетельствует о высоком риске реализации инфекционного процесса у детей основных групп (табл.24).

Таблица 24

Иммунологические показатели основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови детей обследуемых групп в 38-40 недель ПКВ

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
	Me (25-75)	Me (25-75)	Me (25-75)	
Лейкоциты, $10^9/л$	6,3 (5,32-6,8)	6,75 (5,8-8,55)	10,85 (9-14,5)	$p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Лимфоциты, %	68 (64-78,5)	68 (60-72)	34 (29-41)	$p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Лимфоциты, $10^9/л$	4,35 (3,62-4,97)	4,62 (4,06-5,14)	4,25 (3,16-5,07)	
CD3, %	51,5 (41,5-58,25)	50 (44-53)	50 (39-57)	
CD3, $10^9/л$	2,04 (1,66-2,69)	2,22 (2-2,57)	1,99 (1,39-2,57)	
CD19, %	29 (17,25-33,75)	28 (21-31)	12 (8-15)	$p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
CD19, $10^9/л$	1,22 (0,59-1,51)	1,22 (0,96-1,8)	0,36 (0,29-0,74)	$p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,0001$
CD4, %	31,5 (24-37,5)	33 (28-37)	37 (29-43)	
CD4, $10^9/л$	1,35 (1-1,73)	1,52 (1,26-1,83)	1,47 (1,04-2,06)	
CD8, %	16,5 (13-23,5)	15 (12-19)	15,5 (12-19)	
CD8, $10^9/л$	0,65 (0,5-0,78)	0,65 (0,58-0,87)	0,58 (0,43-0,61)	
CD4/CD8	2,17 (1,42-2,56)	2,17 (1,63-3,08)	2,39 (1,78-2,96)	
CD25/CD4, %	4 (3,5-5)	5 (4-5)	3 (2-4)	$p_{2-3}=0,02$ $p_{1-3}=0,0001$
CD25/CD4, $10^9/л$	0,17 (0,15-0,24)	0,22 (0,2-0,26)	0,11 (0,09-0,18)	$p_{1-2}=0,036$ $p_{1-3}=0,0001$

Примечание.

p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Относительное количество субпопуляций Т-лимфоцитов у детей основных групп по достижении ими ПКВ 38-40 недель было сопоставимо с показателями группы сравнения.

На активацию В-клеточного звена иммунитета указывало статистически значимое повышение численности В-лимфоцитов у детей с ЭНМТ обеих групп ($p_{1-3,2-3}=0,001$).

У новорожденных с ЭНМТ сохранялось повышение как относительного, так и абсолютного числа регуляторных клеток с рецептором CD25⁺/CD4⁺ ($p_{2-3} = 0,012$).

Анализ внутриклеточных цитокинов показал, что по достижению возраста доношенного ребенка, достоверно сниженное количество CD4⁺IL-4⁺-клеток в спонтанном тесте, сохранялось у всех детей (табл.25).

Таблица 25

Содержание цитокин-продуцирующих клеток у детей обследуемых групп в 38-40 недель ПКВ

Показатели	1 группа (n=42)	2 группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
	Me(25-75)	Me(25-75)	Me (25-75)	
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ спонтанный, %	3,08 (1,93-4,07)	2,85 (2,26-4,77)	2,36(1,66-6,09)	
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ стимулированный, %	6,3 (3,44-8,87)	3,88 (2,82-5,95)	3,27(1,17-6,83)	
CD4 ⁺ IL-4 ⁺ спонтанный, %	1,32 (1,25-3,2)	1,44 (1,08-2,3)	3,45(2,71-4,97)	P_{1-3, 2-3}=0,0001
CD4 ⁺ IL-4 ⁺ стимулированный, %	3,21 (2,06-5,56)	3,88 2,82-5,95)	4,48(3,89-6,53)	
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD3 ⁺ IL-4 ⁺ спонтанный, у.е.	1,41 (1,27-1,77)	1,78 (1,57-1,97)	0,79(0,71-0,97)	P_{1-3, 2-3}=0,0001 p₁₋₂=0,018
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ стимулированный, у.е.	1,96 (1,26-2,55)	1,05 (0,98-2,42)	1,05(0,61-1,39)	P_{1-3, 2-3}=0,017

Примечание.

p₁₋₂ – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

При стимулировании цитокин-продуцирующих клеток значимых различий, с показателями пуповинной крови доношенных детей не выявлено. Соотношение количества IFN- γ и IL-4 продуцирующих лимфоцитов у всех новорожденных с ЭНМТ оставалось более высоким, по сравнению с аналогичными показателями доношенных детей. У детей 2-й группы выявлены максимальные значения индекса поляризации клеток в спонтанном тесте.

Таким образом, состояние адаптивного иммунитета у детей с ЭНМТ при рождении характеризуется достоверным снижением лейкоцитов, повышением доли лимфоцитов. У детей с ЭНМТ от ранних преждевременных родов отмечается достоверное повышение процентного

содержания В-лимфоцитов и на уровне тенденции абсолютного числа регуляторных CD4+CD25+ -клеток. Соотношение индекса поляризации цитокин-продуцирующих нестимулированных клеток у всех недоношенных детей смещено в сторону Th1 лимфоцитов, за счет снижения количества клеток, продуцирующих IL-4 в спонтанном и стимулированном тестах. У новорожденных от сверхранных преждевременных родов отмечается повышенное соотношение CD4+IFN- γ + / CD4+IL-4 по сравнению с показателями доношенных детей.

В динамике постнатального периода количество CD3+ -, CD4+ -, CD8+ -лимфоцитов не изменяется и соответствует показателям пуповинной крови доношенных новорожденных. В этот период отмечается увеличение процентного и абсолютного содержания В-клеток. Сниженной остается спонтанная продукция внутриклеточного IL-4, однако количество стимулированных клеток не отличается от показателей доношенных детей. Индекс поляризации клеток смещен в сторону Th-1 зависимого иммунного ответа.

4.2. Характеристика врожденного иммунитета детей с экстремально низкой массой тела в динамике постнатального периода

Важными факторами, способствующими адекватной подготовке моноцитов к поглощению различных чужеродных частиц является экспрессия клетками рецептора CD11b, вовлеченного в формирование контактов лейкоцитов с сосудистым эндотелием, регуляцию воспалительного ответа, обеспечение внутриклеточной передачи сигнала и активацию лейкоцитов [169, 184]. Проведенные исследования показали достоверное снижение относительного числа CD14+CD11b+ моноцитов, у новорожденных 1-й и 2-й групп, что свидетельствует о преобладании в популяции незрелых клеток и отражает сниженную готовность эффекторных

клеток к участию в процессах межклеточного взаимодействия и антигенной презентации [74] (табл.26).

Таблица 26

Маркеры активации моноцитов пуповинной крови детей с ЭНМТ

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
	Me (25-75)	Me (25-75)	Me (25-75)	
CD11b/CD14, %	30,0(15,0-62,0)	37,0(27,75-49,75)	70(67,0-77,0)	p_{1-3, 2-3}=0,0001
CD11b/CD14, абс.	0,15(0,08-0,18)	0,19(0,14-0,20)	0,39(0,37-0,95)	p_{1-3, 2-3}=0,010
CD64/CD14, %	17 (8,0-34,0)	40 (24,5-43,5)	58,0 (33,5-71,0)	p₁₋₃=0,017
CD64/CD14, 10 ⁹ /л	0,05 (0,04-0,16)	0,15 (0,11-0,22)	0,46 (0,35-0,72)	p₂₋₃=0,021 p₁₋₃=0,009
CD14/HLA-DR, %	21 (10,5-29)	33 (22-58)	53 (38-63,5)	p₁₋₂=0,014 p₁₋₃=0,0001 p₂₋₃=0,057
CD14/HLA-DR, 10 ⁹ /л	0,09 (0,05-0,14)	0,13 (0,075-0,18)	0,5 (0,34-0,84)	p₁₋₃=0,001 p₂₋₃=0,002
CD71/CD14, %	17 (11,0-19,5)	16 (12,0-44,0)	18,0 (16,5-21,5)	
CD71/CD14, 10 ⁹ /л	0,18 (0,12-0,24)	0,18 (0,14-0,29)	0,21 (0,18-0,25)	

Примечание. p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Fc- рецепторы являются важнейшими рецепторами поверхностной мембраны моноцитов, они способны связывать иммунные комплексы, облегчать фагоцитоз патогенных агентов, которые соединились со специфическими антителами против их антигенов. У недоношенных новорожденных отмечалось достоверное снижение абсолютного количества CD64⁺/CD14⁺ -клеток по сравнению с доношенными новорожденными (p₁₋₃=0,009, p₂₋₃=0,021). Уменьшение процентного содержания активированных моноцитов обнаружено у детей 1-й группы.

HLA-DR принадлежит к молекулам класса II главного комплекса тканевой гистосовместимости, которые отвечают за представление антигена Т-клеткам. При сравнении показателей врожденного иммунитета новорожденных основных групп выявлено статистически значимое снижение процентного содержания CD14/HLA-DR у детей гестационного возраста 22-27 недель (p₁₋₂=0,014, p₁₋₃=0,0001, p₂₋₃=0,057), что по мнению ряда авторов коррелирует с увеличением риска инфекционной патологии. При проведении корреляционного анализа обнаружена сильная положительная связь между уровнем CD14/HLA-DR в пуповинной крови и развитием сепсиса у детей 1-й

группы ($r=0,73$, $p=0,004$), а также формированием тяжелой формы БЛД у детей 2-й группы ($r=0,52$, $p=0,018$),

Активно влияет на снижение HLA-DR на моноцитах и глюкокортикоиды [48], однако, обе основные группы женщин получали антенатальную профилактику РДС дексазоном в 100% случаев.

Рецептор трансферрина (CD71+) является маркером ранней активации, и повышение уровня его экспрессии отмечается на пролиферирующих клетках. Относительное число моноцитов, несущих трансферриновый рецептор CD71/CD14 в основных группах детей соответствовало значениям доношенных новорожденных.

Кроме моноцитов к клеткам врожденного иммунитета относятся натуральные киллеры (NK) – большие гранулярные лимфоциты, обладающие способностью разрушать вирус инфицированные клетки. Статистически значимых различий в процентных (4(2-9) и 6(3-12)% в 1-й и 2-й группах, против 5(3-6,75)% в 3-й группе, $P_{1-2,2-3} \geq 0,05$) и абсолютных (0,13(0,08-0,61) и 0,24(0,082-0,58) 10^9 /л против 0,18 (0,12-0,29)) 10^9 /л показателях NK-клеток в пуповинной крови недоношенных и доношенных детей, не выявлено

Исследование про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке пуповинной крови показало, что у всех недоношенных новорожденных отмечается статистически значимое повышение уровня провоспалительных цитокинов: IFN- γ и IL-8, которые являются предикторами инфекционного процесса ($p_{1-3, 2-3}=0,0001$ во всех случаях) (табл. 27).

Таблица 27

Уровни цитокинов и острофазных белков пуповинной крови обследуемых детей

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа(n=43)	3-я группа (n=25)	p
	Me (25-75)	Me (25-75)	Me (25-75)	
IFN- γ , пг/мл	12,14 (10,81-13,68)	10,33 (2,83-11,94)	1,57(0,87-2,8)	$P_{1-2, 1-3, 2-3}=0,001$
ИЛ-6, пг/мл	101,5 (11,16—147,3)	8,74 (3,95-16,31)	6,79 (3,56-14,77)	$p_{1-3, 1-2}=0,001$
ИЛ-8, пг/мл	88,54 (71,2-158,1)	25,9 (15,4-55,6)	12,02 (6,75-15,06)	$p_{1-3, 2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,01$
ИЛ-4, пг/мл	0,61(0,48-0,87)	0,77(0,55-0,98)	3,33 (2,87-3,47)	$p_{1-3, 2-3}=0,0001$

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Уровень IL-4, напротив, был достоверно снижен в обеих основных группах. Повышенная концентрация IL-6 регистрировалась только у новорожденных гестационного возраста 22-27 недель, превышая показатели детей 2-й и 3-й групп практически в 11 раз.

В возрасте 1 месяца жизни количество активированных моноцитов у недоношенных детей достоверно увеличивалось, достигая значений группы сравнения (табл.28).

Таблица 28

Маркеры активации моноцитов периферической крови детей с ЭНМТ в 1 месяц жизни

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
	Me(25-75)	Me(25-75)	Me(25-75)	
CD11b/CD14, %	59,5(49,5-78,5)	67,0(62,0-80,5)	70(67,0-77,0)	
CD11b/CD14, абс.	0,47(0,33-0,69)	0,49(0,36-0,61)	0,39(0,37-0,95)	
CD64/CD14, %	20 (4,75-41)	21 (10-55,5)	58,0 (33,5-71,0)	
CD64/CD14, $10^9/л$	0,14 (0,04-0,3)	0,22 (0,06-0,37)	0,46 (0,35-0,72)	
CD14/HLA-DR, %	67 (54-77,5)	67 (59-70,5)	53 (38-63,5)	$p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,002$
CD14/HLA-DR, $10^9/л$	0,45 (0,28-0,8)	0,46 (0,35-0,58)	0,5 (0,34-0,84)	
CD71/CD14, %	14 (6,5-15)	13 (6-23,5)	18,0 (16,5-21,5)	
CD71/CD14, $10^9/л$	0,08 (0,05-0,11)	0,09 (0,04-0,16)	0,21 (0,18-0,25)	

Примечание: p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

У всех недоношенных детей отмечалось значимое повышение процентного содержания CD14+HLA-DR+ -клеток ($p_{1-3}=0,01$, $p_{2-3}=0,002$) относительно показателей пуповинной крови и значений группы сравнения. При этом уровень CD16⁺CD56⁺-клеток у детей основных групп, как в

абсолютном (0,44(0,3-0,75) и 0,36(0,27-0,61)10⁹/л против 0,18 (0,12-0,29) 10⁹/л $p_{1-3}=0,002$, $p_{2-3}=0,018$), так и в относительном значениях (11(8-16,5) и 9(7-14)% против 5(3-6,75)%, $p_{1-3, 2-3}=0,001$) достоверно превышал показатели детей 3-й группы, что может быть связано с реакцией на антигенную стимуляцию бактериальными агентами.

К возрасту 1 месяца жизни у всех недоношенных детей продукция ИЛ-4 повышалась относительно первоначального уровня, однако, оставалась достоверно ниже, чем в группе сравнения (табл.29).

Таблица 29

**Уровни цитокинов периферической крови обследуемых детей в 1
месяц жизни**

Показатели	1-я группа (n=42)	2-я группа(n=43)	3-я группа	p
	Me (25-75)	Me (25-75)	Me (25-75)	
IFN- γ , пг/мл	3,77 (0,55-7,03)	2,76 (0,55-5,55)	1,57(0,87-2,8)	
ИЛ-6, пг/мл	5,63 (4,6-10,97)	5,82 (4,08-14,06)	6,79 (3,56-14,77)	
ИЛ-8, пг/мл	27,9 (23,29-36,95)	19,35 (12,77-28,3)	12,02 (6,75-15,06)	$P_{1-3, 2-3}=0,001$
ИЛ-4, пг/мл	1,6 (1,37-1,79)	1,91 (1,55-2,06)	3,33 (2,87-3,47)	$P_{1-3, 2-3}=0,0001$

Примечание. p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Количество IFN- γ и ИЛ-6 у детей основных групп не отличалось от показателей доношенных новорожденных. Концентрация ИЛ-8 несколько снижалась, однако оставалась стабильно высокой.

Результаты исследования маркеров активации моноцитов представлены в таблице 30.

В периферической крови недоношенных новорожденных по достижению ПКВ 38-40 недель наблюдалось повышенное содержание моноцитов, экспрессирующих молекулу адгезии CD11b+CD14+ и рецептор CD14+HLA-DR+. У детей 2-й группы отмечалось увеличение относительного числа CD64+CD14+ моноцитов, по сравнению с аналогичными показателями

детей 1-й и 3-й групп. Повышенное содержание CD14/HLA-DR моноцитов положительно коррелировало с наличием пневмонии у детей с ЭНМТ меньшего в возрасте 1 месяца жизни ($r=0,48$, $p=0,03$).

Таблица 30

Маркеры активации моноцитов периферической крови детей с ЭНМТ в ПКВ 38-40 недель

Показатели	1 группа (n=42)	2 группа (n=43)	3-я группа (n=25)	p
	Me(25-75)	Me(25-75)	Me(25-75)	
CD11b/CD14, %	77(73,0-78,75)	82(78-85)	69(60,5-80,5)	p₁₋₃=0,017 p₂₋₃=0,001 p₁₋₂=0,047
CD11b/CD14, абс.	0,24(0,23-0,51)	0,54(0,47-0,58)	0,36(0,14-0,71)	
CD64/CD14, %	25,5 (17,5-39,5)	73 (65-87)	58,0 (33,5-71,0)	p_{1-2, 2-3}=0,010
CD64/CD14, 10 ⁹ /л	0,14 (0,13-0,35)	0,5 (0,43-0,6)	0,46 (0,35-0,72)	
CD14/HLA-DR, %	74 (64-82)	75 (63-80)	53 (38-63,5)	p₁₋₃=0,0001 p₂₋₃=0,0001
CD14/HLA-DR, 10 ⁹ /л	0,35 (0,28-0,55)	0,52 (0,42-0,66)	0,5 (0,34-0,84)	p₁₋₂=0,09
CD71/CD14, %	14 (10-22,5)	16 (10-20)	18,0 (16,5-21,5)	

Примечание. p₁₋₂ – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Повышенное в 1 месяц жизни относительное количество NK-клеток, сохранялось на достоверно высоком уровне в ПКВ 38-40 недель (13(7,25-20,5) и 13(9-17)% против 5(3-6,75)%, $p_{1-3, 2-3}=0,001$; 0,52(0,3-0,76) и 0,64(0,31-0,78) 10⁹/л против 0,18(0,12-0,29)10⁹/л, $p_{1-3, 2-3}=0,001$).

У всех недоношенных детей сохранялся сниженное содержание IL-4 (табл.31).

При этом у детей основных групп наблюдалось снижение концентрации IL-8, до уровня доношенных новорожденных, а у детей 1-й

группы содержание IL-6 было в 2 раза ниже показателей группы сравнения ($p_{1-3}=0,001$).

Таблица 31

**Уровни цитокинов и острофазных белков периферической крови
обследуемых детей в ПКВ 38-40 недель**

Показатели	1-я группа	2-я	3-я группа	p
	Me (25-75)	Me (25-75)	Me (25-75)	
IFN- γ , пг/мл	0,83 (0-3,6)	2,74 (0-5,69)	1,57(0,87-2,8)	
ИЛ-6, пг/мл	3,78 (2,6-4,58)	5,1 (2,97-12,4)	6,79 (3,56-14,77)	$p_{1-3}=0,001$
ИЛ-8, пг/мл	14,71 (10,56-26,8)	12,82 (11,9-29,02)	12,02 (6,75-15,06)	
ИЛ-4, пг/мл	2,05 (1,75-2,70)	2,22 (1,96-2,46)	3,33 (2,87-3,47)	$p_{1-3, 2-3}=0,001$

Примечание.

p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя, 3 – группа сравнения.

Таким образом, в пуповинной крови у всех недоношенных новорожденных с ЭНМТ отмечается статистически значимое снижение численности клеток, представляющих антиген лимфоцитам (CD14/HLA-DR); уменьшение абсолютного количества моноцитов, экспрессирующих Fсрецепторы, принимающих участие в связывании комплексов антиген-антитело (CD64⁺/CD14⁺), а также относительного и абсолютного количества CD14+CD11b⁺ -клеток, обеспечивающих, хемотаксис и адгезию в очаги воспаления.

Гуморальное звено врожденного иммунитета характеризуется усилением продукции провоспалительных (IFN- γ , IL-8) цитокинов и снижением уровня IL-4, что может быть связано с антигенной стимуляцией микробными агентами и перенесенной гипоксией. У новорожденных гестационного возраста 22-27 недель наряду с выявленными изменениями регистрируется повышенное содержание IL-6, наибольшие концентрации IL-8 и наименьшее содержание количества CD14+HLA-DR⁺ – моноцитов.

К завершению неонатального периода у всех недоношенных новорожденных повышается абсолютное количество CD14+CD11b+ и CD14+HLA-DR+ моноцитов, достоверно превышая значения группы сравнения. Увеличение как относительного ($p_{1-3}=0,002$, $p_{2-3}=0,001$), так и абсолютного ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,0001$) количества NK-клеток у детей 1-й и 2-й групп относительно показателей 3-й группы в 1 месяц жизни и ПКВ 38-40 недель, свидетельствовало о повышенном цитотоксическом потенциале.

Содержание IL-8 сохраняется на высоком уровне, продукция сывороточного и внутриклеточного IL-4 остается достоверно сниженной. Тем не менее, в возрасте 1 месяца жизни у всех недоношенных детей снижается концентрация IFN- γ , а у новорожденных 1-й группы – IL-6.

По достижению постконцептуального возраста 38-40 недель у детей с ЭНМТ статистически значимые различия в сторону снижения сохраняются для продукции IL-4, у детей 1-й группы отмечается сниженное содержание IL-6, по сравнению с доношенными новорожденными.

4.3. Оценка локального иммунитета детей с экстремально низкой массой тела

Формирование адаптивного иммунитета у ребенка начинается в период ранней микробной колонизации кишечника, существенная роль в этом процессе принадлежит бифидо- и лактобактериям, запускающим продукцию цитокинов активированными фагоцитарными клетками [95].

Изменение качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника влияет на баланс Th1/Th2 клеток хелперов, определяя либо иммунологическую толерантность относительно нормальной микрофлоры, либо иммунный ответ на патогены [20].

К моменту перевода на второй этап выхаживания кишечник детей в среднем в 70,8% случаев был колонизирован условно-патогенными микроорганизмами, представленных в таблице 32.

Частота выявления условно-патогенной микрофлоры в кале у детей с ЭНМТ возрасте 1 месяца жизни

Микрофлора	КОЕ/г	1 группа (n=35)		2 группа (n=40)		
		Абс.	%	Абс.	%	
Микрофлора не выявлена		10	28,5	12	30	P_{1,2}=0,003
Микрофлора обнаружена		25	71,5	28	70	P_{1,2}=0,005
Enterobacter cloacae	< 10 ⁵	2	5,7	0	0	
	> 10 ⁵	1	2,9	1	2,5	
Enterobacter aerogenes	< 10 ⁵	0	0	0	0	
	> 10 ⁵	0	0	2	5	
Klebsiella pneumoniae	< 10 ⁵	1	2,9	1	2,5	
	> 10 ⁵	2	5,7	3	7,5	
Klebsiella oxytoca	< 10 ⁵	0	0	0	0	
	> 10 ⁵	0	0	2	5	
Escherichia coli	< 10 ⁵	0	0	0	0	
	> 10 ⁵	2	5,7	3	7,5	
Stenotr. Maltophilia	< 10 ⁵	0	0	0	0	
	> 10 ⁵	1	2,9	1	2,5	
Pseudomonas spp.	< 10 ⁵	2	5,7	0	0	
	> 10 ⁵	1	2,9	1	2,5	
S. epidermidis	< 10 ⁵	6	17,1	4	10	
	> 10 ⁵	1	2,9	0	0	
S. haemolyticus	< 10 ⁵	0	0	0	0	
	> 10 ⁵	0	0	3	7,5	
Enterococcus faecium	< 10 ⁵	2	5,7	4	10	
	> 10 ⁵	2	5,7	2	5	
Грибы рода Candida	< 10 ⁵	1	2,9	0	0	
	> 10 ⁵	0	0	0	0	
Микст-флора	< 10 ⁵	0	0	0	0	
	> 10 ⁵	1	2,9	1	2,5	

Примечание. p_{1,2} – уровень значимости различий между группами детей (критерий χ^2 с поправкой Йетса): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя

В 1-й группе частота обнаружения энтеробактерий (Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter cloacae) и неферментирующих грамотрицательных бактерий (Stenotrophomonas maltophilia, Pseudomonas spp.) составила 34,2%. Суммарная доля грамположительных бактерий (Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecium) – 28,5%. Во 2-й группе частота выявления грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов была практически одинаковой. Энтеробактерии (Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Escherichia coli) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (Stenotrophomonas maltophilia, Pseudomonas spp.) наблюдались в 35% случаев. Частота обнаружения коагулазонегативных стафилококков (Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus epidermidis) и энтерококков (Enterococcus

faecium) составила 32,5%. Микст-флора была выявлена в обеих группах детей практически с одинаковой частотой 2,9% (*Candida kruzei* 10^5 и *Staphylococcus epidermidis* 10^5 КОЕ/г) и 2,5% (*Klebsiella oxytoca* 10^6 и *Citrobacter freundii* 10^6 КОЕ/г) случаев соответственно.

Следует отметить, что микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae и неферментирующие бактерии (*Stenotr. Maltophilia* и *Pseudomonas spp.*), потенциально опасные в плане формирования антибиотико-резистентности, определялись практически у каждого четвертого ребенка обеих групп (25,7% и 27,5% соответственно)

К ПКВ 38-40 недель кишечная микрофлора обнаруживалась у всех детей из 1-й группы. Суммарная доля грамположительных микроорганизмов снизилась до 17,2% случаев, а частота выявления энтеробактерий и грамотрицательных неферментирующих бактерий увеличилась до 62% (табл.33).

Таблица 33

Частота выявления условно-патогенной микрофлоры в кале у детей с ЭНМТ в постконцептуальном возрасте 38-40 недель

Микрофлора	КОЕ/г	1 группа (n=29)		2 группа (n=29)		
		Абс.	%	Абс.	%	
Микрофлора не выявлена		0	0	7	24,1	P₁₋₂=0,003
Микрофлора обнаружена		29	100	22	75,8	P₁₋₂=0,005
Enterobacter cloacae	< 10^5	0	0	0	0	
	> 10^5	1	3,4	0	0	
Klebsiella pneumoniae	< 10^5	0	0	1	3,4	
	> 10^5	6	20,7	3	10,3	
Klebsiella oxytoca	< 10^5	0	0	0	0	
	> 10^5	2	6,9	1	3,4	
Escherichia coli	< 10^5	0	0	0	0	
	> 10^5	3	10,3	2	6,9	
Pseudomonas spp.	< 10^5	0	0	1	3,4	
	> 10^5	0	0	0	0	
S. epidermidis	< 10^5	4	13,8	1	3,4	
	> 10^5	0	0	0	0	
Enterococcus faecium	< 10^5	2	10,3	4	13,8	
	> 10^5	3	10,3	1	3,4	
Микст-флора	< 10^5	2	6,9	2	6,9	
	> 10^5	4	10,3	4	13,8	

Примечание. p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей (критерий χ^2 с поправкой Йетса): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 – дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя

Во 2-й группе детей, кишечник был колонизирован в 75,8% случаев. При этом удельный вес грамотрицательных микроорганизмов сохранился на прежнем уровне (34,4%), по сравнению с месячным возрастом. Частота обнаружения коагулазонегативных стафилококков и энтерококков уменьшилась в 1,6 раза и составила 20,7% случаев в обеих группах. Количество выявления случаев микробных ассоциаций в возрасте доношенного ребенка в 1-й и 2-й группах увеличилось 7,1 и 8,2 раза (20,6% случаев).

Число детей имеющих микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae и неферментирующие бактерии в 1-й группе возросло на 12,2% (до 37,9%), а во 2-й группе не изменилось и составляло 27,5%.

Таким образом, у всех детей с ЭНМТ на фоне системной антибактериальной терапии к возрасту 1 месяца жизни наблюдалось уменьшение количества кокковой микрофлоры и повышение доли условно-патогенных энтеробактерий, выделение которой из фекалий к постконцептуальному возрасту составило 100% и 75,9% в обеих группах. Колонизация кишечника энтеробактериями и неферментирующими грамотрицательными бактериями у детей 1-й группы в 1,6 раза превышала показатели детей 2-й группы (62 % против 38%). При этом у 24,1% детей 2-й группы кишечник не был колонизирован. Доля кишечной микст-флоры у детей 1-й и 2-й группы увеличилась до 20,7%.

При анализе состояния локального иммунитета детей с ЭНМТ в зависимости от гестационного возраста ребенка обнаружено, что содержание IFN- γ в копрофильтратах у глубоко недоношенных детей на протяжении всего этапа ранней реабилитации достоверно превышало показатели группы сравнения (табл.34).

**Уровень цитокинов в динамике постнатального периода в
копрофильтратах у детей с ЭНМТ, МЕ (P25-P75)**

Показатель, пг/мл	Возраст	1-я группа (n=42)	2-я группа(n=43)	3-я группа (n=25)	P
IFN-γ	5-7 сутки	7,47(6,63-7,58)	6,42(6,10-7,05)	5,68(0-5,89)	$P_{1-3, 2-3}=0,0001$
	1 мес.	6,32(5,48-7,06)	5,37(4,95-5,84)	5,68(0-5,89)	$P_{1-3, 2-3}=0,0001$ $p_{1-2}=0,09$
	ПКВ 38-40	6,22(5,23-7,27)	5,79(5,16-8,0)	5,68(0-5,89)	$P_{1-3, 2-3}=0,0001$
IL-6	5-7 сутки	3,0(2,66-3,12)	3,11(2,88-3,29)	6,12(5.54-6.47)	$P_{1-3, 2-3}=0,0001$
	1 мес.	2,94(2,89-3,23)	3,12(2,89-3,29)	6,12(5.54-6.47)	$P_{1-3, 2-3}=0,0001$ $p_{1-2}=0,012$
	ПКВ 38-40	3,06(2,89-3,13)	3,12(2,89-3,29)	6,12(5.54-6.47)	$p_{1-3}=0,06$ $p_{2-3}=0,03$
IL-8	5-7 сутки	2,23(2,18-3,85)	2,56(2,17-2,86)	5.81(2.82-5.9)	$P_{1-3, 2-3}=0,0001$
	1 мес.	2,31(2,3-2,48)	2,22(2,18-2,55)	5.81(2.82-5.9)	$P_{1-3, 2-3}=0,0001$
	ПКВ 38-40	2,44(2,2-3,85)	2,56(2,24-2,82)	5.81(2.82-5.9)	$P_{2-3}=0,001$
IL-4	5-7 сутки	34,33(22,67)	31,49(25,91-46,95)	4,33 (3,24-4,48)	$P_{1-3, 2-3}=0,0001$
	1 мес.	23,95 (16,69-34,08)	12,47 (2,31-60,18)	4,33 (3,24-4,48)	$p_{1-3, 2-3}=0,010$
	ПКВ 38-40	32,33 (20,88-61,48)	35,39 (27,27-50,81)	4,33 (3,24-4,48)	$p_{1-3, 2-3}=0,001$

Примечание. p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя

Отмечалось сниженное содержание IL-6 –статистически значимое в неонатальном периоде и на уровне тенденции к ПКВ 38-40 недель. Наименьшая концентрация этого хемокина наблюдалась у детей 1-й группы в 1 месяц жизни. У всех детей с ЭНМТ в раннем периоде адаптации наблюдалось уменьшение концентрация IL-8, у детей 2-й группы, выявленные изменения сохранялись до ПКВ 38-40 недель. В динамике периода наблюдения с первой недели жизни у всех недоношенных детей

отмечалось достоверно высокое содержание IL-4, что может свидетельствовать о значении условно-патогенных микроорганизмов, их видового разнообразия в активации гуморального звена иммунитета, осуществлении местных защитных механизмов (активация хемотаксиса, ограничение очага воспаления, повышение цитотоксической способности макрофагов).

Степень защиты от бактериальных и вирусных инфекций желудочно-кишечного тракта зависит от содержания sIgA, основная функция которого заключается в нейтрализации токсинов и вирусов, а повышенная продукция указывает на развитие инфекционного процесса. В результате проведенных исследований установлено, что содержание уровня sIgA в копрофильтратах у детей с ЭНМТ в различные сроки исследования превышало нормативные значения (0,5-2,0г/л), что может быть обусловлено активацией гуморального иммунитета в антенатальном периоде (табл.35).

Таблица 35

**Содержание sIgA в копрофильтратах у детей с ЭНМТ в динамике
постнатального периода, г/л**

Срок исследования	1-я группа (n=42)	2-я группа(n=43)	3-я группа (n=25)	Уровень значимости
5-7 сутки	9,07(6,94-12,82)	12,67(6,53-13,70)	1,08(1,03-3,36)	$P_{1-3, 2-3}=0,0001$ $P_{1-2}=0,09$
1 месяц	10,44(8,89-10,97)	9,7(9,58-10,71)	1,08(1,03-3,36)	$P_{1-3, 2-3}=0,0001$
ПКВ	10,03(5,97-11,12)	8,77(6,5-10,02)	1,08(1,03-3,36)	$P_{1-3, 2-3}=0,0001$

Примечание. p_{1-2} – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 – дети, родившиеся в сроке гестации 22 – 27 недель, 2 - дети, родившиеся в сроке гестации 28 – 31 неделя

Необходимо отметить, что на 5-7 сутки жизни у детей гестационного возраста 22-27 недель отмечалась тенденция к повышению sIgA, по сравнению с показателями новорожденных 2-й группы, в дальнейшие

периоды жизни значимых различий между основными группами детей не выявлено.

При проведении корреляционного анализа было обнаружено, что наличие условно-патогенной микрофлоры в кишечнике у ребенка в раннем неонатальном периоде положительно коррелирует с уровнем sIgA в копрофильтратах в возрасте 1 месяца жизни ($r=0,32$, $p=0,04$), а также с содержанием IL-4 в 38-40 недель ПКВ.

Известно, что грудное молоко характеризуется высоким содержанием sIgA, основной функцией которого является защита слизистой оболочки ЖКТ от возбудителей кишечных инфекций. Нами обнаружены прямые корреляционные связи между получением грудного молока при вскармливании детей с условно-патогенной микрофлорой кишечника в раннем неонатальном периоде и в возрасте 1 месяца жизни с уровнем sIgA в копрофильтратах ($r=0,76$ и $r=0,67$ при $p=0,001$), что возможно указывает на инфицирование ребенка в антенатальном периоде, когда материнские микроорганизмы попадая к плоду при помощи феномена бактериальной транслокации во второй половине беременности вызывают развитие иммунного ответа.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Проблема прогнозирования исходов у недоношенных новорожденных с ЭНМТ остается актуальной, что обусловлено как отсутствием нормативных показателей, так и отсутствием четких критериев, позволяющих в ранний постнатальный период дифференцировать различные патологические состояния. Часто не представляется возможным прогнозировать тяжесть и течение перинатальных осложнений, так как клинические проявления у новорожденного могут иметь стертую картину и их развитие может быть отсрочено во времени.

В связи с чем, всех недоношенных детей подразделили на подгруппы в зависимости от исхода заболевания в ПКВ 38-40 недель с учетом срока гестации (от сверхранных и ранних преждевременных родов).

5.1. Иммунологическая реактивность иммунной системы детей с бронхолегочной дисплазией в динамике постнатального периода

По мере увеличения выживаемости младенцев, родившихся с ЭНМТ, все большее влияние на прогноз их здоровья и жизни стала оказывать БЛД, которая имеет различные исходы: от клинического выздоровления до развития тяжелых полиорганных осложнений с высокой летальностью (11—36%) на первом году жизни [67]. Данный факт придает проблеме БЛД большую медицинскую и социальную значимость, что и послужило целью изучения взаимосвязи иммунологических параметров и степени тяжести заболевания.

Дети, развившие впоследствии БЛД в ходе исследования были подразделены на группы в зависимости от гестационного возраста и степени тяжести.

Дети с БЛД с ГВ 22-27 недель:

1А группа – БЛД тяжелой степени, $n=17$;

1В группа – БЛД легкой и среднетяжелой степени тяжести, $n=18$;

1С группа – без БЛД, $n=7$.

Дети с БЛД с ГВ 28-31 недели:

2А группа – БЛД тяжелой степени тяжести, $n=9$;

2В группа – БЛД легкой и среднетяжелой степени тяжести, $n=24$;

2С группа – без БЛД $n=9$.

Дети от сверхранних преждевременных родов, развивших впоследствии БЛД тяжелой степени, имели меньший гестационный возраст ($25,4 \pm 1,53$ против $26,2 \pm 0,88$ и $26,57 \pm 0,53$ недель, соответственно $p_{1-2} = 0,04$, $p_{1-3} = 0,01$) и массу тела при рождении ($751,1 \pm 119,4$ г против $844,17 \pm 96,5$ г и $968,57 \pm 33,38$ г, соответственно $p_{1-2} = 0,01$, $p_{1-3, 2-3} = 0,0001$). У детей от ранних преждевременных родов с тяжелой, а также легкой и средней степенью тяжести разница в гестационном возрасте была несущественной ($28,67 \pm 0,71$, $28,96 \pm 1,12$ и $29,58 \pm 1,56$ недель в 1-й, 2-й и 3-й группах, $p_{1-3} = 0,08$, $p_{1-2, 2-3} > 0,05$). Однако, масса тела у детей ГВ 28-31 недели с БЛД тяжелой степени была достоверно ниже, чем у детей от ранних преждевременных родов с БЛД легкой и средней степени тяжести и недоношенных новорожденных без БЛД ($781,11 \pm 158,6$ г против $909,08 \pm 84,9$ г и $951,22 \pm 51,48$ г).

При исследовании пуповинной крови детей с БЛД, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, обнаружено достоверное повышение абсолютного количества лейкоцитов (табл.36а).

Абсолютный лимфоцитоз достоверно чаще наблюдался у детей, развивших тяжелую степень БЛД. Также в этой группе детей содержание основных популяций лимфоцитов ($CD3 - p_{1-2} = 0,047$, $p_{1-3} = 0,008$, $CD4 - p_{1-2} = 0,02$, $p_{1-3} = 0,05$, $CD19 - p_{1-2} = 0,02$, $p_{1-3} = 0,01$) и НК-клеток ($p_{1-2} = 0,05$, $p_{1-3} = 0,043$) существенно превышало показатели детей с легкой и среднетяжелой формой БЛД и детей без БЛД, что указывало на активацию В-клеточного звена иммунитета и повышение цитотоксического потенциала.

Повышение числа регуляторных клеток с рецептором к IL-2, являющимся активационным маркером (CD25⁺/CD4⁺) ($p_{1-2}=0,05$, $p_{2-3}=0,05$) способствует осуществлению ускоренной дифференцировки регуляторных популяций лимфоцитов и является наиболее важным результатом активации.

Таблица 36а

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови недоношенных детей, сформировавших БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)			
	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)	Р
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,0(6,4-12,0)	11,85(7,15-17,45)	5,0(3,78-6,4)	1А-1С= 0,02 1В-1С= 0,001
Лимфоциты, %	68,5(56,25-73,0)	78,0(70,3-81,50)	71,0(65,0-75,0)	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	5,1(3,83-9,2)	3,44(3,09-3,69)	3,38(2,38-3,55)	1А-1В= 0,015 1А-1С= 0,013
CD3, %	46,0(35,0-51,0)	38,0(35,0-69,0)	37,0(33,5-40,0)	
CD3, 10 ⁹ /л	2,24(1,85-3,94)	1,42(1,31-1,78)	1,31(1,02-1,36)	1А-1В=0,047 1А-1С= 0,008
CD19, %	12,0(7,0-19,0)	8,0(6,0-12,8)	12,0(8,5-130)	
CD19, 10 ⁹ /л	1,06(0,25-1,46)	0,29 (0,22-0,44)	0,43(0,33-0,49)	1А-1В= 0,02 1А-1С= 0,01
CD4, %	31,0(24,0-38,0)	41,5(28,3-56,0)	23,0(18,0-25,5)	1А-1В= 0,01 1В-1С= 0,001
CD4, 10 ⁹ /л	1,7(0,8-2,3)	1,31(1,13-1,54)	0,78(0,63-0,93)	1А-1В= 0,014 1В-1С= 0,017
CD8, %	11,0(9,0-13,0)	15,5 (11,8-16,0)	9,0(7,5-13,5)	1А-1В=0,06 1А-1С=0,048
CD8, 10 ⁹ /л	0,54(0,3-1,34)	0,45(0,38-0,48)	0,28 (0,22-0,46)	
CD16/56, %	8,0(4,0-10,0)	3(2,5-3,5)	2,0(2,0-3,0)	1А-1В=0,048 1А-1С=0,048
CD16/56, 10 ⁹ /л	0,39(0,09-1,09)	0,11 (0,08-0,12)	0,09(0,06-0,12)	1А-1В=0,048 1А-1С=0,048
CD4/CD8	2,54(2,18-3,33)	3,43(2,91-4,15)	3,11(2,17-3,47)	
CD25/CD4, %	3,0(2,0-5,0)	5,5(2,75-9,0)	2,0(1,0-3,0)	1А-1В= 0,05 1В-1С= 0,05
CD25/CD4, 10 ⁹ /л	0,19(0,06-0,25)	0,19(0,10-0,28)	0,09(0,03-0,11)	1А-1С= 0,01 1В-1С= 0,01

Примечание. *p* – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 1В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 1С группа – дети без БЛД

У детей от ранних преждевременных родов, сформировавших и не сформировавших БЛД, показатели клеточного иммунитета были сопоставимы (табл. 36в).

Таблица 36в

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови недоношенных детей, сформировавших БЛД, МЕ (P25-P75)

	Дети от ранних преждевременных родов (28-31 недели)		
	2А группа (n=9)	2В группа (n=25)	2С группа (n=9)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,6(4,7-6,9)	8,7(6,05-12,5)	9,0(5,5-9,9)
Лимфоциты, %	75,5(68,8-80,3)	69,0(54,75-75,0)	65,5(60,5-70,5)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	3,6(3,28-5,21)	3,77(2,95-6,86)	7,49(5,5-14,43)
CD3, %	47,0(44,5-50,5)	43,5(39,5-54,25)	37,0(35,0-45,5)
CD3, 10 ⁹ /л	1,74(1,43-2,15)	1,71(1,23-3,19)	3,2(3,23-7,26)
CD19, %	14(10-23)	14(9,25-17,25)	14(11,5-15)
CD19, 10 ⁹ /л	0,47(0,37-1,2)	0,59 (0,47-0,72)	0,83(0,59-2,86)
CD4, %	33,0(25,5-35,0)	32,5(26,75-38,0)	21,0(18,5-31,0)
CD4, 10 ⁹ /л	1,03(0,95-1,5)	1,25(0,92-2,42)	2,43(1,62-3,66)
CD8, %	12,0(10,5-16,5)	14,5(11,5-11,75)	13(11-14)
CD8, 10 ⁹ /л	0,6(0,31-0,69)	0,58(0,42-0,9)	0,89(0,69-1,82)
CD16/56, %	7,0(3,75-11,75)	5,5(3,0-10,5)	6,0(5,5-9,0)
CD16/56, 10 ⁹ /л	0,21(0,08-0,35)	0,23(0,09-0,59)	0,71(0,45-1,27)
CD4/CD8	3,08(2,01-3,19)	2,07(1,73-3,31)	1,78(1,7-2,26)
CD25/CD4, %	4,0(2,5-5,5)	4,0(3,0-4,5)	2,5(1,75)4,0
CD25/CD4, 10 ⁹ /л	0,18(0,13-0,28)	0,14(0,12-0,21)	0,3(0,15-0,54)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни) во всех случаях, $p > 0,05$.

При оценке внутриклеточных цитокинов пуповинной крови достоверных отличий между сравниваемыми группами детей не выявлено (табл. 37а, 37в)

Таблица 37а

Уровни внутриклеточных цитокинов в пуповинной крови недоношенных детей, сформировавших БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)
CD4 ⁺ CD3+IFN- γ Спонтанный, %	2,9(1,36-4,13)	2,31(1,74)	3,95(2,51-8,03)
CD4 ⁺ IFN- γ стимулированный, %	3,83(2,86-6,17)	4,49(2,61-6,5)	4,58(2,52-6,0)
CD4 ⁺ IL-4 спонтанный, %	2,47(1,32-3,06)	1,69(0,77-3,94)	0,9(0,9-1,38)
CD4 ⁺ IL-4 стимулированный, %	3,84(2,43-5,7)	4,59(2,73-5,01)	4,9(3,35-4,9)
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ спонтанный, у.е.	1,36(1,28-1,72)	1,54(1,28-1,75)	1,26(1,21-1,27)
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ стимулированный, у.е.	1,8(1,04-1,54)	1,16(0,97-1,51)	1,22(1,21-1,3)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни) во всех случаях, $p > 0,05$.

Таблица 37в

Уровни внутриклеточных цитокинов в пуповинной крови недоношенных детей, сформировавших БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	2А группа (n=9)	2В группа (n=25)	2С группа (n=9)
CD4 ⁺ CD3+IFN- γ Спонтанный, %	3,59(2,85-5,04)	3,18(2,78-4,5)	5,82(1,89-6,09)
CD4 ⁺ IFN- γ стимулированный, %	5,44(4,63-6,11)	3,96(2,35-7,67)	6,5(4,58-9,06)
CD4 ⁺ IL-4 спонтанный, %	3,04(0,82-4,32)	1,25(0,82-3,17)	2,28(0,78-2,5)
CD4 ⁺ IL-4 стимулированный, %	3,22(2,88-4,5)	2,95(2,22-3,8)	3,6(2,6-4,32)
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ спонтанный, у.е.	2,04(1,84-3,13)	2,42(1,37-2,65)	2,55(1,43-2,8)
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ стимулированный, у.е.	1,58(1,32-1,84)	1,14(0,64-2,05)	1,9(1,68-2,1)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни) во всех случаях, $p > 0,05$.

Рецептор трансферрина (CD71+) является маркером ранней активации, и повышение уровня его экспрессии отмечалось на пролиферирующих моноцитах у детей ГВ 22-27 недель ($p_{1-2}=0,012$) (табл.38а).

Таблица 38а

Маркеры активации моноцитов пуповинной крови недоношенных детей, сформировавших БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)	Р
CD11b/CD14, %	20,0(15-36)	65,5(38,25-68)	21,5(10,5-45,25)	
CD11b/CD14, абс.	0,13(0,07-0,16)	0,11(0,06-0,4)	0,08(0,03-0,13)	
CD64/CD14, %	17,5(7,75-38,25)	17(12-32)	28,5(20,25-36,75)	
CD64/CD14, $10^9/л$	0,09(0,04-0,22)	0,05(0,04-0,15)	0,29(0,16-0,41)	
CD14/HLA-DR, %	23,0(14,25-29,0)	21(10-61)	11(7-22)	
CD14/HLA-DR, $10^9/л$	0,10(0,09-0,31)	0,05(0,04-0,13)	0,06(0,04-0,19)	
CD71/CD14, %	18(16,5-20,5)	11,0(7,75-15,5)	10,0(8,75-14,0)	1А- 1С= 0,012
CD71/CD14, $10^9/л$	0,15(0,05-0,22)	0,03(0,03-0,04)	0,02(0,02-0,09)	1А- 1С= 0,012

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 1В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 1С группа – дети без БЛД

У детей ГВ 28-31 недели с БЛД в показателях врожденного иммунитета новорожденных выявлено статистически значимое повышение процентного содержания CD14/HLA-DR ($p_{2А-2С}=0,01$, $p_{2В-2С}=0,023$), что по мнению ряда авторов коррелирует с увеличением риска инфекционной патологии (табл.38в).

Маркеры активации моноцитов пуповинной крови недоношенных детей, сформировавших БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	2А группа (n=9)	2В группа (n=25)	2С группа (n=9)	Р
CD11b/CD14, %	39,0(30,5-60,0)	46,0(35,0-51,0)	21,0(15,0-27,0)	
CD11b/CD14, абс.	0,16(0,10-0,25)	0,23(0,15-0,39)	0,06(0,06-0,07)	
CD64/CD14, %	17,5(13,25-25,5)	42,0(38,0-44,0)	35(29,5-37,5)	
CD64/CD14, 10 ⁹ /л	0,06(0,05-0,06)	0,19(0,09-0,32)	0,15(0,11-0,16)	
CD14/HLA-DR, %	58(34-64,5)	33(21-47,5)	14(13-19,5)	
CD14/HLA-DR, 10 ⁹ /л	0,16(0,10-0,29)	0,20(0,14-0,27)	0,07(0,06-0,07)	2А-2С=0,010 2В-2С=0,023
CD71/CD14, %	17(14,5-24,0)	14(11,75-18,25)	16,0(14,25-22,5)	2В-2С=0,023
CD71/CD14, 10 ⁹ /л	0,07(0,05-0,10)	0,10(0,08-0,12)	0,12(0,10-0,14)	

Примечание. р – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 2А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 2В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 2С группа – дети без БЛД

Перенесенный сепсис в неонатальном периоде наблюдался у новорожденных, сформировавших впоследствии БЛД в 23,6% (17 из 72 детей). При проведении корреляционного анализа обнаружена сильная положительная связь между уровнем CD14/HLA-DR в пуповинной крови с развитием сепсиса у детей, родившихся в сроке ранних преждевременных родов ($r=0,73$, $p=0,004$) и формированием тяжелой формы БЛД ($r=0,52$, $p=0,018$).

У детей с ГВ 22-27 недель, сформировавших впоследствии БЛД вне зависимости от степени тяжести данной патологии, отмечалось значительное повышение уровня IL-6 и IL-8 (табл.39а), в связи с тем, что данные медиаторы являются маркерами развития воспалительного процесса, повышение в сыворотке пуповинной крови может быть обусловлено наличием перенесенной гипоксии, внутриутробной инфекцией.

Таблица 39а

Уровни цитокинов пуповинной крови недоношенных детей, сформировавших БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)	Р
IFN- γ , пг/мл	12,23(9,72-13,9)	12,14(11,34-13,6)	10,42 (8,13-10,73)	
ИЛ-6, пг/мл	120,43(12,6-160,78)	110,3(20,75-166,05)	16,5 (12,01-61,15)	1А-1С=0,03 1В-1С=0,05
ИЛ-8, пг/мл	85,32(70,76-120,8)	131,1(79,42-172,4)	46,32 (39,03-53,29)	1А-1С=0,015 1В-1С=0,015
ИЛ-4, пг/мл	0,74(0,48-0,87)	0,48(0,22-0,8)	0,61 (0,42-0,84)	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 1В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 1С группа – дети без БЛД

У детей от ранних преждевременных родов, концентрация ИЛ-6 была сопоставима с показателями детей без БЛД, а уровень ИЛ-8 также достоверно превышал показатели детей 1С группы.

Таблица 39в

Уровни цитокинов пуповинной крови недоношенных детей, сформировавших БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)	Р
IFN- γ , пг/мл	8,11(4,06-10,09)	1,07(0,54-7,85)	11,22(11,03-11,4)	
ИЛ-6, пг/мл	4,44(3,84-12,49)	5,86(4,07-13,81)	14,85(3,37-21,83)	
ИЛ-8, пг/мл	126,16(25,9-272,0)	24,37(13,6-47,13)	25,9(19,1-37,94)	2А-2С=0,003 2А-2В=0,003
ИЛ-4, пг/мл	0,93(0,49-1,13)	0,61(0,52-0,96)	0,93(0,71)0,95	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 2А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 2В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 2С группа – дети без БЛД

К концу позднего неонатального периода в периферической крови детей, родившихся в сроке сверхранных преждевременных родов с легкой и умеренной степенью БЛД, на уровне тенденции отмечалось повышение

абсолютного количества Т-цитотоксических CD8-клеток ($p_{2-3}=0,04$) (табл.40а).

Таблица 40а

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической недоношенных детей в 1 месяц жизни, сформировавших БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)			
	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)	P
Лейкоциты, $10^9/л$	10,9(9,8-14,1)	10,21(7,95-11,42)	8,15(7,63-9,64)	$_{1A-1C}=0,06$
Лимфоциты, %	50,5(43,75-58,0)	62,0(59,25-66,75)	60,0(58,0-63,0)	
Лимфоциты, $10^9/л$	3,43(1,93-4,35)	4,42(3,35-6,12)	4,93(4,44-5,89)	$_{1A-1B}=0,08$ $_{1A-1C}=0,03$
CD3, %	55(53-72)	54(48,5-67,0)	48(47-56)	
CD3, $10^9/л$	2,39(1,21-2,47)	2,12(1,56-3,14)	2,32(2,18-2,38)	
CD19, %	22(14-30)	10(8-14)	16(13-17,5)	
CD19, $10^9/л$	0,26(0,22-0,5)	0,49(0,17-0,65)	0,77(0,57-0,81)	
CD4, %	41(23-42)	39(28,5-48,5)	40(37-44,5)	
CD4, $10^9/л$	1,82(0,37-1,83)	1,24(1,18-2,21)	1,79(1,65-1,86)	
CD8, %	21(20-28)	17(14,5-24)	14(11-16)	
CD8, $10^9/л$	0,72(0,54-0,83)	0,94(0,55-1,16)	0,62(0,50-0,64)	$_{1B-1C}=0,04$
CD16/56, %	17(10-18)	10(7-15,5)	11(10,5-11,0)	
CD16/56, $10^9/л$	0,44(0,27-0,46)	0,43(0,27-0,82)	0,48(0,44-0,49)	
CD4/CD8	2,1(0,44-2,52)	2,15(1,11-2,93)	2,72(2,57-3,86)	
CD25/CD4, %	4(4-5)	6(4-7)	6(5,5-6,5)	
CD25/CD4, $10^9/л$	0,17(0,08-0,19)	0,21(0,17-0,42)	0,29(0,24-0,30)	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 1В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 1С группа – дети без БЛД

У новорожденных с ГВ 28-31 недели значимых различий в показателях клеточного звена иммунитета не выявлено.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической недоношенных детей в 1 месяц жизни, сформировавших БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от ранних преждевременных родов (28-31 недели)		
	2А группа (n=9)	2В группа (n=25)	2С группа (n=9)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,6(4,7-6,9)	8,7(6,05-12,5)	9,0(5,5-9,9)
Лимфоциты, %	75,5(68,8-80,3)	69,0(54,75-75,0)	65,5(60,5-70,5)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	3,6(3,28-5,21)	3,77(2,95-6,86)	7,49(5,5-14,43)
CD3, %	47,0(44,5-50,5)	43,5(39,5-54,25)	37,0(35,0-45,5)
CD3, 10 ⁹ /л	1,74(1,43-2,15)	1,71(1,23-3,19)	3,2(3,23-7,26)
CD19, %	14(10-23)	14(9,25-17,25)	14(11,5-15)
CD19, 10 ⁹ /л	0,47(0,37-1,2)	0,59 (0,47-0,72)	0,83(0,59-2,86)
CD4, %	33,0(25,5-35,0)	32,5(26,75-38,0)	21,0(18,5-31,0)
CD4, 10 ⁹ /л	1,03(0,95-1,5)	1,25(0,92-2,42)	2,43(1,62-3,66)
CD8, %	12,0(10,5-16,5)	14,5(11,5-11,75)	13(11-14)
CD8, 10 ⁹ /л	0,6(0,31-0,69)	0,58(0,42-0,9)	0,89(0,69-1,82)
CD16/56, %	7,0(3,75-11,75)	5,5(3,0-10,5)	6,0(5,5-9,0)
CD16/56, 10 ⁹ /л	0,21(0,08-0,35)	0,23(0,09-0,59)	0,71(0,45-1,27)
CD4/CD8	3,08(2,01-3,19)	2,07(1,73-3,31)	1,78(1,7-2,26)
CD25/CD4, %	4,0(2,5-5,5)	4,0(3,0-4,5)	2,5(1,75)4,0
CD25/CD4, 10 ⁹ /л	0,18(0,13-0,28)	0,14(0,12-0,21)	0,3(0,15-0,54)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни) во всех случаях, $p > 0,05$.

При оценке внутриклеточных цитокинов периферической крови детей всех групп достоверных отличий не выявлено (табл. 41а,41в).

Таблица 41а

Уровни внутриклеточных цитокинов недоношенных детей, с БЛД в 1 месяц жизни, МЕ (P25-P75)

Показатели	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)
CD4 ⁺ CD3+IFN- γ Спонтанный, %	2,5(1,22-4,56)	1,93(1,24-3,91)	3,87(3,4-5,59)
CD4 ⁺ IFN- γ стимулированный, %	3,55(2,51-5,05)	3,39(2,23-4,25)	7,84(6,2-10,18)
CD4 ⁺ IL-4 спонтанный, %	1,79(0,91-3,12)	1,55(1,02-2,44)	2,73(2,6-2,95)
CD4 ⁺ IL-4 стимулированный, %	2,71(1,7-3,49)	2,18(1,68-3,29)	3,28(3,1-4,81)
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ спонтанный, у.е.	1,36(1,26-1,62)	1,29(1,15-1,46)	1,42(1,37-1,45)
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ стимулированный, у.е.	1,63(1,52-2,45)	1,64(1,46-2,14)	2,21(1,86-2,57)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни) во всех случаях, $p > 0,05$.

Таблица 41в

Уровни внутриклеточных цитокинов недоношенных детей, с БЛД в 1 месяц жизни, МЕ (P25-P75)

Показатели	2А группа (n=9)	2В группа (n=25)	2С группа (n=9)
CD4 ⁺ CD3+IFN- γ Спонтанный, %	1,71(1,1-2,37)	2,31(1,19-4,27)	2,56(2,09-3,2)
CD4 ⁺ IFN- γ стимулированный, %	4,71(2,61-7,52)	5,19(2,43-6,66)	5,24(4,45-6,5)
CD4 ⁺ IL-4 спонтанный, %	1,12(0,89-2,41)	1,14(1,03-2,12)1,9	1,14-2,34()
CD4 ⁺ IL-4 стимулированный, %	2,93(1,28-3,02)	3,67(2,23-4,73)	4,04(3,55-4,5)
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ спонтанный, у.е.	1,57(1,36-1,73)	1,68(1,39-1,98)	1,81(1,36-2,07)
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ стимулированный, у.е.	1,59(1,33-2,06)	1,24(1,08-1,33)	1,46(1,19-4,24)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни) во всех случаях, $p > 0,05$.

При сравнении показателей врожденного иммунитета новорожденных от сверхранних преждевременных родов, вне зависимости от степени тяжести БЛД, выявлено статистически значимое снижение абсолютного и процентного содержания CD14/HLA-DR. Численность CD14+CD64⁺ -клеток

была снижена только у детей с тяжелой формой заболевания ($p_{1-3}=0,01$, $p_{2-3}=0,01$) (табл.42а), что связано с высоким процентом случаев инфекционно-воспалительных заболеваний в данной группе (пневмония – в 100% случаев).

Таблица 42а

Маркеры активации моноцитов периферической крови недоношенных детей в 1 месяц жизни, сформировавших БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)	Р
CD11b/CD14, %	65(59-67)	50(48-58,75)	71(66,25-76,25)	
CD11b/CD14, абс.	0,85(0,76-1,07)	0,97(0,91-1,03)	0,74(0,58-0,87)	
CD64/CD14, %	17,5(13,8-22,5)	39(20,3-55,0)	41(22-60)	1А-1С=0,007 1А-1В=0,004
CD64/CD14, $10^9/л$	0,15(0,05-0,24)	0,31(0,28-0,48)	0,53(0,28-0,79)	1А-1В =0,04 1А-1С =0,07
CD14/HLA-DR, %	64(59-69)	65(44,5-77)	84(76,5-87,5)	1А-1С =0,01 1В-1С =0,01
CD14/HLA-DR, $10^9/л$	0,88(0,79-0,92)	0,9(0,67-0,97)	1,45(1,05-1,56)	1А-1С =0,06
CD71/CD14, %	8(7-16)	14(6-18)	12(8-49,5)	
CD71/CD14, $10^9/л$	0,13(0,10-0,22)	0,11(0,07-0,24)	0,11(0,09-0,85)	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 1В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 1С группа – дети без БЛД

У детей ГВ 28-31 неделе достоверных различий в показателях моноцитарного звена иммунитета не выявлено (табл.42в).

Таблица 42в

Маркеры активации моноцитов периферической крови недоношенных детей в 1 месяц жизни, сформировавших БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	2А группа (n=9)	2В группа (n=25)	2С группа (n=9)
CD11b/CD14, %	60(59-63)	79(66-82)	64(58,5-69)
CD11b/CD14, абс.	0,63(0,53-0,68)	0,46(0,32-0,49)	0,49(0,43-0,54)
CD64/CD14, %	15(10-20)	30(18,75-51)	56(36-60)
CD64/CD14, $10^9/л$	0,17(0,13-0,22)	0,22(0,06-0,34)	0,43(0,27-0,47)
CD14/HLA-DR, %	81,0(58,5-66,5)	67,5(50,5-76,0)	67,0(59,0-69,0)
CD14/HLA-DR, $10^9/л$	0,53(0,43-0,73)	0,56(0,44-0,72)	0,57(0,40-0,80)
CD71/CD14, %	8,0(5,25-16,75)	15,0(8,0-20,23)	12(11-25)
CD71/CD14, $10^9/л$	0,10(0,04-0,16)	0,11(0,07-0,22)	0,16(0,09-0,30)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни) во всех случаях, $p > 0,05$.

При проведении корреляционного анализа установлено, что сниженное содержание CD14/HLA-DR моноцитов у детей с ЭНМТ, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов положительно коррелировало с наличием пневмонии, в возрасте 1 месяца жизни ($r=0,48$, $p=0,03$).

К завершению неонатального периода содержание IL-8 у детей сформировавших БЛД снижалось в 2,8 и 4,8 раза относительно первоначального уровня (табл.43а, 43в), однако оставалось достоверно значимым по сравнению с новорожденными без БЛД, вероятно на данном этапе обследования это может быть следствием перенесенной при рождении пневмонии (35,3% и 27,8%).

Таблица 43а

Уровни сывороточных цитокинов периферической крови недоношенных детей в 1 месяц жизни, сформировавших впоследствии БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)	Р
IFN- γ , пг/мл	2,21(1,1-3,87)	3,77 (0,28-13,12)	2,7(0,0-5,93)	
ИЛ-6, пг/мл	4,69(4,35-10,29)	5,63(4,88-6,12)	5,1(4,2-5,94)	
ИЛ-8, пг/мл	30,63(21,25-41,42)	27,07(25,56-31,33)	15,8(12,35-18,75)	$1А-1С=0,010$ $1В-1С=0,03$
ИЛ-4, пг/мл	1,39(0,73-2,66)	1,74(1,42-1,79)	0,0(0,0-1,13)	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 1В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 1С группа – дети без БЛД

Таблица 43в

Уровни сывороточных цитокинов периферической крови недоношенных детей в 1 месяц жизни, сформировавших впоследствии БЛД, МЕ (P25-P75)

Показатели	2А группа (n=9)	2В группа (n=25)	2С группа (n=9)	Р
IFN- γ , пг/мл	3,32(2,77-5,56)	2,21(0,83-4,44)	1,38(0,0-4,43)	
ИЛ-6, пг/мл	3,04(2,46-35,08)	7,76(5,2-18,48)	4,95(3,08-8,5)	
ИЛ-8, пг/мл	57,68(36,53-72,96)	19,77(15,96-25,44)	12,77(10,49-13,67)	$2А-2В=0,012$ $2А-2С=0,010$ $2В-2С=0,010$
ИЛ-4, пг/мл	0,65(0,33-1,51)	1,96(1,91-2,05)	1,95(1,9-1,99)	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 2А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 2В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 2С группа – дети без БЛД

К ПКВ 38-40 недель в периферической крови детей, родившихся в сроке сверхранных преждевременных родов, развивших тяжелую БЛД, сохранялось повышенное содержание НК-клеток ($p_{1-3}=0,01$), что связано с перенесенными инфекционно-воспалительными заболеваниями (табл.44а).

Таблица 44а

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови недоношенных детей с БЛД в ПКВ 38-40 недель, ME (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранных преждевременных родов (22-27 недель)			
	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)	P
Лейкоциты, $10^9/л$	8,6(7,7-8,95)	7,11(5,57-8,54)	6,71(6,48-7,57)	
Лимфоциты, %	69,0(54,5-73,8)	68,5(64,8-79,3)	61,5(58,5-65,25)	
Лимфоциты, $10^9/л$	4,19(3,24-4,74)	4,54(4,12-5,18)	4,32(3,95-4,67)	
CD3, %	48,5(35,0-60,5)	50,0(45,5-55,0)	60,0(57,5-64,5)	$1A-1C=0,04$
CD3, $10^9/л$	1,74(1,52-2,53)	2,05(1,75-2,87)	2,36(2,32-2,41)	$1A-1C=0,025$
CD19, %	34,0(18,0-38,75)	28,0(17,5-30,0)	20,0(16,0-23,5)	
CD19, $10^9/л$	1,07(0,49-1,48)	1,24(0,6-1,53)	0,68(0,6-0,91)	
CD4, %	29,0(26-36)	34(24-37)	44(38,5-47)	
CD4, $10^9/л$	1,05(0,84-1,57)	1,44(1,13-1,72)	1,71(1,63-1,76)	$1A-1C=0,010$
CD8, %	19,5(13,5-25,5)	15,0(12,5-20,5)	18,0(17,5-22,0)	
CD8, $10^9/л$	0,61(0,43-0,94)	0,67(0,53-0,78)	0,70(0,66-0,75)	
CD16/56, %	22,0(10,5-24,5)	12,0(8,5-16,5)	8,5(7,3-10,0)	$1A-1C=0,010$
CD16/56, $10^9/л$	0,53(0,29-0,91)	0,58(0,33-0,68)	0,31(0,28-0,44)	
CD4/CD8	1,81(0,94-2,39)	2,11(1,65-2,5)	2,7(2,6-2,75)	
CD25/CD4, %	4,5(3,3-5,0)	4,0(3,75-5,3)	5,0(4,8-5,25)	
CD25/CD4, $10^9/л$	0,19(0,11-0,24)	0,18(0,15-0,23)	0,19(0,18-0,21)	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 1В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 1С группа – дети без БЛД

Снижение абсолютного и относительного количества CD3-клеток 1-й группы ($p_{1-3}=0,04$, $p_{1-3}=0,03$) свидетельствовало о недостаточности клеточно-эффекторного звена иммунитета, а снижение CD4-лимфоцитов ($p_{1-3}=0,01$) – нарушении регуляторного звена иммунитета.

У детей от ранних преждевременных родов с тяжелой степенью БЛД отмечалось повышение количества лейкоцитов и на уровне тенденции процентного содержания CD16+CD56+ -лимфоцитов, изменений в других показателях клеточного иммунитета не выявлено (табл. 44в).

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови недоношенных детей с БЛД в ПКВ 38-40 недель, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранных преждевременных родов (22-27 недель)			
	2А группа (n=9)	2В группа (n=25)	2С группа (n=9)	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,2(8,59-9,8)	6,78(6,4-8,63)	7,19(6,5-8,7)	^{2А-2В}=0,025 ^{2В-2С}=0,03
Лимфоциты, %	73,5(65,75-80,0)	67,0(60-69,75)	79(71-79)	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	5,62(4,37-7,07)	4,65(4,05-4,84)	5,14(4,44-5,61)	
CD3, %	51,0(44,25-53,75)	49,0(43,25-52,75)	50(50-51)	
CD3, 10 ⁹ /л	2,35(2,27-2,73)	2,11(1,8-2,41)	2,62(2,47-2,64)	
CD19, %	30,5(27,25-34,75)	27,5(19,5-34,0)	25,0(22,0-29,0)	
CD19, 10 ⁹ /л	1,87(1,23-2,56)	1,23(0,85-1,49)	1,13(1,11-1,8)	
CD4, %	32,5(24,5-38,75)	33,5(28,75-38,5)	37(32-43)	
CD4, 10 ⁹ /л	1,74(1,52-1,93)	1,44(1,3-1,7)	1,91(1,63-2,21)	
CD8, %	14,0(11,5-18,5)	13,5(13,0-18,5)	15(12-18)	
CD8, 10 ⁹ /л	0,81(0,5-1,33)	0,62(0,59-0,76)	0,78(0,6-0,8)	
CD16/56, %	17,0(14,5-19,25)	13,5(10,0-15,0)	12,0(7,0-12)	^{2А-2С}=0,073
CD16/56, 10 ⁹ /л	1,01(0,63-1,4)	0,63(0,34-0,69)	0,62(0,31-0,72)	
CD4/CD8	2,08(1,08-3,41)	2,17(1,88-2,38)	3,08(1,77-3,2)	
CD25/CD4, %	4,0(3,0-5,5)	5(5-6)	4(4-5)	
CD25/CD4, 10 ⁹ /л	0,23(0,22-0,25)	0,24(0,20-0,29)	0,20(0,18-0,26)	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 2А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 2В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 2С группа – дети без БЛД

Анализ внутриклеточных цитокинов показал, что по достижению ПКВ 38-40 недель повышенное количество CD4⁺IL-4⁺ -клеток, в стимулированном тесте отмечалось у детей, сформировавших БЛД независимо от степени тяжести ($p_{1-3}=0,06$, $p_{2-3}=0,03$) (табл 45а, 45в).

У всех недоношенных детей с тяжелой БЛД индекс поляризации клеток имел провоспалительную направленность, что связано с антигенной стимуляцией бактериальными агентами ($p_{1-3}=0,045$, $p_{4-6}=0,09$).

**Уровни внутриклеточных цитокинов недоношенных детей, с БЛД
в ПКВ 38-40 недель, МЕ (P25-P75)**

Показатели	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)	р
CD4 ⁺ CD3+IFN- γ Спонтанный, %	2,6(1,93-4,07)	3,08(1,27-4,05)	4,29(3,35-4,87)	
CD4 ⁺ IFN- γ стимулированный, %	5,63(4,82-6,44)	6,91(2,02- 12,87)	6,1(6,0-7,49)	
CD4 ⁺ IL-4 спонтанный, %	1,32(2,25-3,2)	1,43(0,9-3,2)	3,2(2,26-4,23)	
CD4 ⁺ IL-4 стимулированный, %	2,22(2,01-3,21)	4,6(2,28-10,17)	5,9(4,95-6,05)	P₁₋₃=0,06 P₂₋₃=0,03
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL- 4 ⁺ спонтанный, у.е.	1,54(1,27-1,61)	1,37(1,23-1,82)	1,46(1,25-1,64)	
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL- 4 ⁺ стимулированный, у.е.	2,45(2,1-3,01)	1,38(1,15-1,91)	1,43(1,27-2,48)	P₁₋₃=0,045

Примечание. р – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 1В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 1С группа – дети без БЛД

Таблица 45в

**Уровни внутриклеточных цитокинов недоношенных детей, с БЛД
в ПКВ 38-40 недель, МЕ (P25-P75)**

Показатели	2А группа (n=9)	2В группа (n=25)	2С группа (n=9)	р
CD4 ⁺ CD3+IFN- γ Спонтанный, %	2,37(2,26-3,68)	2,6(2,05-4,61)	3,81(2,45-4,19)	
CD4 ⁺ IFN- γ стимулированный, %	3,3(3,01-3,88)	3,58(2,58-5,54)	4,72(3,67-5,64)	
CD4 ⁺ IL-4 спонтанный, %	1,19(1,02-1,41)	1,25(0,98-2,33)	1,91(1,4-2,3)	
CD4 ⁺ IL-4 стимулированный, %	3,53(2,95-3,79)	3,62(2,53-5,26)	4,06(3,77-4,37)	
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ спонтанный, у.е.	1,82(1,72-1,93)	1,8(1,59-2,03)	1,66(1,43-1,74)	
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ стимулированный, у.е.	1,3(0,08-1,54)	1,04(0,93-1,93)	1,09(1,0-3,84)	P₄₋₆=0,09 P₅₋₆=0,06

Примечание. р – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 2А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 2В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 2С группа – дети без БЛД

При исследовании маркеров активации моноцитов периферической крови у новорожденных от сверхранних преждевременных родов, сформировавших впоследствии БЛД тяжелой степени отмечалось снижение CD64+CD14+ ($p_{1-2}=0,01$, $p_{1-3}=0,03$) по сравнению с показателями детей, имеющих легкую и среднюю степень и детей без БЛД того же гестационного возраста (табл.45а). Относительное количество CD14+HLA-DR+ моноцитов у всех детей с БЛД было снижено на уровне тенденции ($p_{1-3}=0,067$, $p_{2-3}=0,07$) к ПКВ 38-40 недель (табл.46а, 46в).

Таблица 46а

Маркеры активации моноцитов периферической крови недоношенных детей с БЛД в ПКВ 38-40 недель, МЕ (P25-P75)

Показатели	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)	Р
CD11b/CD14, %	65(59-67)	50(48-58,75)	71(66,25-76,25)	
CD11b/CD14, абс.	0,85(0,76-1,07)	0,97(0,91-1,03)	0,74(0,58-0,87)	
CD64/CD14, %	17,5(13,8-22,5)	39(20,3-55,0)	41(22-60)	$1A-1C=0,007$ $1A-1B=0,004$
CD64/CD14, $10^9/л$	0,15(0,05-0,24)	0,31(0,28-0,48)	0,53(0,28-0,79)	$1A-1B=0,04$ $1A-1C=0,07$
CD14/HLA-DR, %	64(59-69)	65(44,5-77)	84(76,5-87,5)	$1A-1C=0,01$ $1B-1C=0,01$
CD14/HLA-DR, $10^9/л$	0,88(0,79-0,92)	0,9(0,67-0,97)	1,45(1,05-1,56)	$1A-1C=0,06$
CD71/CD14, %	8(7-16)	14(6-18)	12(8-49,5)	
CD71/CD14, $10^9/л$	0,13(0,10-0,22)	0,11(0,07-0,24)	0,11(0,09-0,85)	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1А группа – дети, сформировавшие БЛД тяжелой III степени, 1В группа – дети, сформировавшие БЛД легкой и умеренной степени, 1С группа – дети без БЛД

Таблица 46в

Маркеры активации моноцитов периферической крови недоношенных детей с БЛД в ПКВ 38-40 недель, МЕ (P25-P75)

Показатели	2А группа (n=9)	2В группа (n=25)	2С группа (n=9)
CD11b/CD14, %	83,5(81,12-85,8)	81,5(78,25-84,75)	86(84-88)
CD11b/CD14, абс.	0,9(0,8-1,0)	0,38(0,30-0,46)	0,72(0,64-0,80)
CD64/CD14, %	80(72,5-83,5)	78(64,5-82,5)	75(70-80)
CD64/CD14, $10^9/л$	0,58(0,58-0,63)	0,38(0,30-1,76)	0,50(0,47-0,52)
CD14/HLA-DR, %	82,5(70,5-90,25)	73,0(63,25-78,75)	76(74-78)
CD14/HLA-DR, $10^9/л$	0,87(0,71-0,98)	0,58(0,34-0,74)	0,81(0,59-0,87)
CD71/CD14, %	15,5(12,0-26,5)	12,0(9,25-19,5)	15,0(8,0-16,0)
CD71/CD14, $10^9/л$	0,19(0,14-0,27)	0,13(0,06-0,19)	0,12(0,11-0,14)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни) во всех случаях, $p>0,05$.

Исследование про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови показало, что у всех недоношенных детей вне зависимости от срока гестации, наличия или отсутствия БЛД значимых различий не выявлено (табл.46а, 46в).

Таблица 47а

Уровни цитокинов в периферической крови недоношенных детей с БЛД в ПКВ 38-40 недель, МЕ (P25-P75)

Показатели	1А группа (n=17)	1В группа (n=18)	1С группа (n=7)
IFN- γ , пг/мл	1,1(0,96-1,52)	0,0 (0,0-9,65)	0,0(0,0-0,9)
ИЛ-6, пг/мл	3,91(3,77-4,8)	3,78(2,46-4,35)	2,75(2,36-2,97)
ИЛ-8, пг/мл	16,72(10,75-31,18)	13,2(12,99-25,4)	15,5(12,8-17,75)
ИЛ-4, пг/мл	2,7(2,1-2,93)	1,82(1,72-2,1)	20,5(1,892,7)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни) во всех случаях, $p > 0,05$.

Таблица 47в

Уровни цитокинов в периферической крови недоношенных детей с БЛД в ПКВ 38-40 недель, МЕ (P25-P75)

Показатели	2А группа (n=9)	2В группа (n=25)	2С группа (n=9)
IFN- γ , пг/мл	0,55(0,55-2,21)	3,32(0,0-4,71)	8,95(1,66-9,51)
ИЛ-6, пг/мл	6,45(5,08-13,48)	5,39(2,93-11,27)	6,72(2,75-13,45)
ИЛ-8, пг/мл	13,54(11,87-17,73)	23,48(11,53-34,06)	13,47(12,9-80,54)
ИЛ-4, пг/мл	1,6(1,57-1,91)	2,1(2,0-2,4)	2,46(2,4-2,48)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни) во всех случаях, $p > 0,05$.

Таким образом, состояние адаптивного иммунитета у детей ГВ 22-27 недель при рождении, сформировавших впоследствии бронхолегочную дисплазию тяжелой степени, характеризовалось повышением абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов и основных популяций (CD3, CD19, CD4, CD16,56). Уровень экспрессии рецептора CD25+ на Т-хелперах также статистически значимо превышал показатели недоношенных детей от сверхранних преждевременных родов не развивших БЛД. В показателях врожденного иммунитета отмечалось повышение активированных CD14+CD71+ - моноцитов и содержания провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8, уровень которых 7,3 и 1,8 раза превышал показатели детей без БЛД того же гестационного возраста.

К возрасту 1 месяца жизни популяционный состав лимфоцитов у детей 1-й группы с БЛД тяжелой степени достоверно не отличался от показателей недоношенных новорожденных без БЛД, на уровне тенденции регистрировалось повышение абсолютного числа лейкоцитов и снижение количества лимфоцитов. В этот период обнаружено снижение экспрессии CD14+HLA-DR+ - моноцитов по относительному значению и численности CD64+CD14+. Уровень IL-8 статистически значимо снижался относительно первых суток жизни, однако достоверно превышал показатели недоношенных детей без БЛД.

По достижении ПКВ 38-40 недель у детей от сверхранних преждевременных родов с тяжелой степенью БЛД наблюдалось повышение абсолютного количества лимфоцитов, по сравнению с детьми с легкой и умеренной формой БЛД и детей без БЛД. В то же время абсолютное число CD3+ -лимфоцитов и Т-хелперов статистически значимо снижалось, при этом повышалось количество НК-клеток. Относительное содержание CD64+CD14+ моноцитов достоверно снижалось, по сравнению с аналогичными показателями детей 2-й и 3-й групп.

В пуповинной крови детей с легкой и умеренной БЛД, родившихся от сверхранних преждевременных родов значимых различий в показателях адаптивного иммунитета, по сравнению с недоношенными детьми без БЛД не выявлено, за исключением повышенного абсолютного числа лейкоцитов и CD4+CD25+ - клеток. Так же как у детей 1-й группы у новорожденных с легкой и средней степенью БЛД отмечался высокий уровень IL-6 и IL-8 в пуповинной крови с сохранением повышенного содержания последнего на уровне тенденции к завершению неонатального периода. Относительное число CD14+HLA-DR+ - моноцитов к возрасту 1 месяца жизни было достоверно низким.

По достижению ПКВ 38-40 недель показатели врожденного и адаптивного иммунитета у детей от ранних преждевременных родов были сопоставимы с параметрами недоношенных детей без БЛД.

У детей гестационного возраста 28-31 недели вне зависимости от степени тяжести БЛД в популяционном составе лимфоцитов пуповинной крови, существенных различий по сравнению с показателями детей без БЛД того же гестационного возраста не выявлено. В показателях врожденного иммунитета у детей отмечалось повышение процентного содержания CD14+HLA-DR+ - моноцитов и уровня IL-8 к возрасту 1-го месяца жизни. В ПКВ 38-40 недель значимых различий не выявлено, за исключением увеличения относительного числа натуральных киллеров у детей с БЛД тяжелой степени.

Сепсис в неонатальном периоде перенесли 15 из 69 недоношенных детей (21,7%) сформировавших впоследствии БЛД и 3 из 16 детей с ЭНМТ (18,8%) без БЛД ребенка. При этом у детей с БЛД от сверхранних преждевременных родов сепсис диагностировался в 5,7 раз чаще (37,1% против 6,5% случаев), чем у детей с ГВ 28-31 недели. Значимых различий в зависимости частоты сепсиса от степени тяжести БЛД не выявлено (47,1% и 27,8% в 1-й и 2-й группах). У детей от сверхранних преждевременных родов с тяжелой, а также легкой и среднетяжелой степенью БЛД пневмония регистрировалась с одинаковой частотой (в 82,3% и 50% в 1-й и 2-й группах против 57,1% в 3-й группе). Однако у детей от ранних преждевременных родов данная патология практически в 5 раз чаще диагностировалась у детей с тяжелой степенью БЛД, чем у детей с 5-й и 6-й групп (66,7% против 12% и 11,1% случаев). Анемия тяжелой степени регистрировалась у детей 1-й группы в 82,3% против 33,3% случаев и 28,6%, во 2-й и 3-й группах ($p=0,005$). У новорожденных от ранних преждевременных родов в 55,6%, 20% и 22,2% случаев при тяжелой, средней степени и детей без БЛД ($p>0,05$ во всех случаях).

5.2. Способ прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии тяжелой степени у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела в неонатальном периоде

У детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, диагностирована высокая частота развития тяжелой степени БЛД к ПКВ 38-40 недель. Частота развития БЛД зависит от массы тела при рождении, длительности ИВЛ и составляет 40-45% у детей с ЭНМТ. Летальность при БЛД составляет 14-36% в течение первых 3 месяцев жизни и 11% в дальнейшем на первом году жизни. Течение БЛД характеризуется хронической дыхательной недостаточностью (ДН), длительной зависимостью от кислорода, рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, повторными пневмониями. Часто БЛД трансформируется в облитерирующий бронхиолит и бронхиальную астму [66]. Констатация факта наличия клинико-рентгенологических признаков БЛД, отдалает принятие мер, направленных на предупреждение данной патологии. Лечение бронхолегочной дисплазии представляет серьезные трудности и сопровождается высокими экономическими затратами. Поэтому самое серьезное внимание следует уделять раннему прогнозированию БЛД.

Нами был разработан способ прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии тяжелой степени у детей с ЭНМТ в неонатальном периоде, заключающийся в определении относительного содержания $CD14^+HLA-DR^+$ - моноцитов и абсолютного количества $CD4^+CD25^+$ - лимфоцитов в пуповинной крови с учетом развития анемии тяжелой степени, требующей проведения гемотрансфузии и последующим вычислением прогностического индекса (PI).

Способ осуществляют следующим образом: забор венозной крови из вены пуповины производят в пробирку с ЭДТА, которую используют для определения относительного содержания $CD14^+HLA-DR^+$ - моноцитов и абсолютного количества $CD4^+CD25^+$ - лимфоцитов в пуповинной крови

детей с ЭНМТ методом проточной цитофлюориметрии. Полученные значения с учетом данных анамнеза ребенка (наличия тяжелой степени анемии в неонатальном периоде, требующей проведения гемотрансфузии) используют для вычисления прогностического индекса (PI) по формуле, разработанной с использованием метода дискриминантного анализа:

$$PI_1 = 0,074 \times X_1 + 6,72 \times X_2 + 3,27 \times X_3 - 5,31, \text{ где}$$

X_1 – относительное содержание $CD14^+HLA-DR^+$ - моноцитов крови, %;

X_2 – абсолютное количество $CD4^+CD25^+$ - лимфоцитов, $10^9/л$;

X_3 – наличие/отсутствие анемии тяжелой степени в неонатальном периоде, требующей проведения гемотрансфузии (1/0);

5,31- constanta.

При $PI_1 < 0$ прогнозируют высокий риск реализации бронхолегочной дисплазии тяжелой степени, а при $PI_1 > 0$ делают заключение о низком риске развития данного патологического состояния у недоношенных детей с ЭНМТ.

Чувствительность предлагаемого способа, рассчитанная на экзаменационной выборке, состоящей из дополнительно обследованных 47 недоношенных детей с ЭНМТ, составляет 90%, специфичность – 88,9%. Эффективность способа – 89,5%.

Пример 1. Новорожденный мальчик М. (история родов № 53117) родился у 24-летней первобеременной никотинзависимой женщины. Беременность первая настоящая протекала на фоне хронической плацентарной недостаточности, субкомпенсированная форма, нарушения маточно-плацентарного кровотока I степени, острой гипоксии плода. Преждевременные оперативные роды в головном предлежании в сроке гестации 26 недель. Масса тела при рождении составила 990 г, длина 33 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. ИВЛ с рождения в течение 19 суток, затем дыхательная поддержка методом ВНСРАР 5 суток. На этап реабилитации переведен в возрасте 27 суток жизни. В неонатальном периоде гемотрансфузии не проводились. При исследовании сыворотки пуповинной

методом проточной цитофлюорометрии крови получены следующие данные: CD14⁺HLA-DR⁺- моноциты – 21%, CD4⁺CD25⁺ - лимфоциты – $0,07 \times 10^9$ /л.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = 0,074 \times 21 + 6,72 \times 0,07 + 3,27 \times 0 - 5,31 = -3,2856$, что меньше 0 и свидетельствует о высоком риске развития БЛД тяжелой степени.

В возрасте 88 суток жизни ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой с массой тела 2536 г с диагнозом БЛД, классическая форма, тяжелая степень тяжести, стадия ремиссии. ДН 0-I степени.

Пример 2. Новорожденный мальчик П. (история родов №52391) родился у 35-летней повторнородящей женщины, соматически отягощенной варикозной болезнью нижних конечностей, миопией I степени. В анамнезе 1 искусственное прерывание беременности, 1 срочные самостоятельные роды в доношенном сроке без особенностей, ребенок здоров. Данная беременность третья настоящая протекала на фоне отягощенного акушерского анамнеза (медицинский аборт), хронической плацентарной недостаточности, декомпенсированная форма, нарушения маточно-плацентарного кровотока II-III степени, маловодия, умеренной преэклампсии, прогрессирующее течение. Роды преждевременные оперативные в 28 недель, ножное предлежание. Масса тела при рождении 790 грамм, длина – 33 см, оценка по шкале Апгар 4/6 баллов. ИВЛ с рождения в течение 2 суток, затем дыхательная поддержка методом ВНСРАР 2 суток. На этап ранней реабилитации переведен в возрасте 12 суток жизни. Гемотрансфузия в неонатальном периоде не проводилась. При исследовании сыворотки пуповинной методом проточной цитофлюорометрии крови получены следующие данные: CD14⁺HLA-DR⁺- моноциты – 61%, CD4⁺CD25⁺ - лимфоциты – $0,2816 \times 10^9$ /л.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = 0,074 \times 61 + 6,72 \times 0,2816 + 3,27 \times 0 - 5,31 = 1,0963$, что больше 0 и свидетельствует о низком риске развития бронхолегочной дисплазии тяжелой степени.

В возрасте 79 дней жизни ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой с массой тела 2360 грамм с диагнозом БЛД, классическая форма, легкая степень тяжести, стадия ремиссии. ДН 0 степени.

Пример 3. Новорожденная девочка (история родов № 52039) родилась у 33-летней повторнородящей женщины. В анамнезе 1 срочные роды и 3 медицинских аборта по желанию женщины. Беременность 5 настоящая протекала на фоне отягощенного акушерского анамнеза (3 медицинских аборта), бактериального вагиноза (без санации), генитального герпеса, анемии I степени, синдром задержки развития плода (СЗРП) I-II степени. Роды быстрые преждевременные в 29 недель, затылочное предлежание.

Масса тела при рождении составила 840 г, длина 32 см, оценка по шкале Апгар 4/6 баллов. ИВЛ с рождения в течение 6 суток, затем дыхательная поддержка методом ВНСРАР 6 суток. На этап реабилитации переведена в возрасте 25 суток жизни. Проводилась гемотрансфузия в неонатальном периоде однократно. При исследовании сыворотки пуповинной методом проточной цитофлюорометрии крови получены следующие данные: CD14⁺HLA-DR⁺- моноциты – 14%, CD4⁺CD25⁺ - лимфоциты – 0,13×10⁹/л.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = 0,074 \times 14 + 6,72 \times 0,13 + 3,27 \times 1 - 5,31 = -0,1304$, что меньше 0 и свидетельствует о высоком риске развития БЛД тяжелой степени.

В возрасте 94 суток жизни ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой с массой тела 2000 грамм с диагнозом БЛД, классическая форма, тяжелая степень тяжести, стадия ремиссии. ДН 0-I степени.

Пример 4. Новорожденная девочка Б. (история родов №50427) родилась у 17-летней первобеременной матери, отягощенной синдромом Клиппеля-Фейля. Беременность первая настоящая протекала на фоне хронической плацентарной недостаточности, декомпенсированная форма, нарушения маточно-плацентарного кровотока III степени без централизации с исходом в СЗРП I степени. Преждевременные оперативные роды в тазовом предлежании в 28 недель.

Масса тела при рождении составила 890 г, длина 34 см, оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. ИВЛ с рождения в течение 18 суток, затем дыхательная поддержка методом ВНСРАР 2 суток. На этап реабилитации переведена в возрасте 22 суток жизни. Проводилась гемотрансфузия в неонатальном периоде однократно. При исследовании сыворотки пуповинной методом проточной цитофлюорометрии крови получены следующие данные: CD14⁺HLA-DR⁺- моноциты – 25%, CD4⁺CD25⁺ - лимфоциты – $0,42 \times 10^9$ /л.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = 0,074 \times 25 + 6,72 \times 0,42 + 3,27 \times 1 - 5,31 = 2,6324$, что больше 0 и свидетельствует о низком риске развития БЛД тяжелой степени.

В возрасте 74 суток жизни ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой с массой тела 2040 грамм без диагноза БЛД.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет прогнозировать БЛД тяжелой степени в неонатальном периоде, что дает возможность коррекции тактики ведения недоношенных детей на этапах выхаживания.

Заявляемый способ прогнозирования развития БЛД тяжелой степени недоношенных детей с экстремально низкой массой тела в сравнении с существующими имеет следующие преимущества: способ прост в исполнении, включает оценку клинических и лабораторных исследований, неинвазивен (пуповинная кровь).

5.3. Особенности состояния иммунной системы детей с ретинопатией недоношенных в динамике постнатального периода

Повышенное внимание к ретинопатии недоношенных обусловлено высоким риском развития слепоты и инвалидности по зрению, вследствие выхаживания детей, ранее считавшимися инкурабельными. Частота РН варьирует в различных странах, достигая 24,7 на 100 тыс. живорожденных, и коррелирует со степенью незрелости ребенка, достигая 67% у детей с ЭНМТ [174].

Неизученным остается вопрос об участии иммунных механизмов в развитии РН. В литературе имеются лишь единичные гистологические работы по этому вопросу [125].

Дети, сформировавшие впоследствии ретинопатию, в ходе исследования были подразделены на группы в зависимости от гестационного возраста и степени тяжести.

Дети с ретинопатией I-III стадии с ГВ 22-27 недель:

1D группа – РН III стадии, n=14;

1E группа – РН I-II стадии, n=19.

Дети с ретинопатией I-III стадии с ГВ 28-31 недели:

2D группа – РН III стадии, n=8;

2E группа – РН I-II стадии, n=30.

По гендерному признаку количество девочек и мальчиков в группах было сопоставимо и составляло в 1-й группе 64,3% и 35,7%, во 2-й группе 57,9% и 42,1%, в 3-й группе – 87,5% и 12,5%, в 4-й группе 53,3% и 46,7% ($p > 0,05$ во всех случаях), однако в группах с ретинопатией III стадии девочки регистрировались несколько чаще.

Дети от сверхранних преждевременных родов, развивших впоследствии ретинопатию III стадии, не имели значимых различий в гестационном возрасте ($26,0 \pm 0,96$ против $26,4 \pm 0,77$ недель, $p > 0,05$), однако, масса тела у этих детей была статистически значимо ниже ($802,071 \pm 112,4$ г против $897,3 \pm 88,5$ г, $p = 0,014$). У детей с ретинопатией III стадии от ранних преждевременных родов, напротив, масса тела не отличалась ($845,0 \pm 182,5$ и $915,0 \pm 90,2$ г, $p > 0,05$), а гестационный возраст был достоверно ниже ($28,4 \pm 0,74$ против $29,3 \pm 1,3$ недель, $p = 0,017$).

При исследовании гемограммы у детей от сверхранних преждевременных родов с ретинопатией III стадии отмечалось значимое снижение гемоглобина и гематокрита при рождении ($p_{1D-1E} = 0,049$) (табл.48).

**Показатели гемограммы у недоношенных детей при рождении
(M±σ)**

Показатели	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (28-31 недель)		P
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)	
Нв, г/л	147,64±23,62	165,26±25,46	155,38±28,37	165,13±22,72	
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,78±0,9	4,3±0,66	4,11±0,8	4,22±0,64	
Нт, %	43,46±8,04	49,2±7,75	46,49±9,11	48,95±7,47	1D-1E=0,049
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	231,5±123,82	191,16±68,81	175,25±66,6	201,97±73,77	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	13,86±9,11	17,41±18,3	11,33±6,18	8,64±4,47	
Эозинофилы, %	3,09±6,04	1,77±2,08	2,38±2,070	1,9±2,27	
Нейтрофилы палочкояд., %	6,5±4,83	8,52±10,08	5±2,83	3,97±5,54	
Нейтрофилы сегментояд., %	37,5±12,9	33,84±10,87	27,25±12,76	27,32±13,81	
Лимфоциты, %	45,93±19,09	48,79±18,27	59,13±13,24	59,9±15,62	
Моноциты, %	8,07±4,57	6,63±3,83	6,25±3,33	7,68±4,87	
MCV, fL	116,37±12,35	110,8±18,71	113,13±4,91	116,16±9,03	
МСНС, g/L	34,16±2,25	32,75±4,15	33,56±1,97	33,86±2,39	
RDW, %	16,08±1,34	25,5±4	17,71±2,78	17,07±2,24	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1D группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 1E группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН I-II стадии; 2D группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 2E группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН I-II стадии.

Значимых различий в остальных показателях общего анализа крови не выявлено.

К возрасту 1 месяца жизни у детей от сверхранних преждевременных родов, сформировавших ретинопатию III стадии на фоне снижения лимфоцитов ($p_{1D-1E} = 0,02$) отмечалось уменьшение абсолютного количества тромбоцитов ($p_{1D-1E} = 0,03$) и повышенное содержание моноцитов ($p_{1D-1E} = 0,03$), а также значения показателя МСНС (табл.49) по сравнению с показателями детей с РН I-II стадии группы.

**Показатели гемограммы у недоношенных детей в 1 месяц жизни
(M±σ)**

Показатели	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (28-31 недель)		P
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)	
Нв, г/л	123,43±27,06	116,74±13,49	109,25±19,1	111,32±17,23	
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,93±1,07	3,63±0,6	3,55±0,63	3,37±0,59	
Нт, %	35,74±9,15	33,87±4,38	31,04±6,19	31,66±5,05	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	281,35±121,35	382,16±133,69	269,75±111,44	290,29±117,67	1D-1E=0,03
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,33±4,48	11,23±3,83	11,44±3,04	9,46±2,96	
Эозинофилы, %	7,14±6,33	6,53±5,19	7±7,76	6,62±4,38	
Нейтрофилы палочкояд., %	3,43±2,59	2,63±1,98	2,43±1,4	2±1,54	
Нейтрофилы сегментояд., %	30,21±10,68	24,1±11,36	28,57±11,8	20,59±6,85	
Лимфоциты, %	44,43±13,21	54,9±10,59	50,86±11,82	61±7,57	1D-1E=0,02
Моноциты, %	14,79±3,38	11,84±4,23	11,14±2,8	10,1±3,09	1D-1E=0,03
MCV, fL	91,55±8,79	94,45±11,5	87,58±7,67	95,18±10,83	
MCHC, g/L	35,03±2,9	34,66±3,31	35,5±3,25	35,29±2,95	1D-1E=0,037
RDW, %	19,01±2,4	18,56±2,65	17,99±2,28	18,85±2,79	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента): 1D группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 1E группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН I-II стадии; 2D группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 2E группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН I-II стадии.

У детей гестационного возраста 28-31 неделя значимых различий в показателях крови не выявлено.

По достижению ПКВ 38-40 недель у всех недоношенных детей с ретинопатией параметры гемограммы периферической крови были сопоставимы (табл.50).

Таблица 50

Показатели гемограммы у недоношенных детей в ПКВ 38-40 недель (M±σ)

Показатели	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (28-31 недель)	
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)
Нв, г/л	106,85±20	116,63±18,65	110,5±17,92	110,06±17
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,19±0,98	4,03±0,77	4,06±0,86	3,73±0,59
Нт, %	35,01±11,14	34,21±4,89	31,45±6,24	32,07±5,74
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	291,21±122,68	297,05±89	344,25±87,9	306,6±91,75
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,96±2,36	8,17±2,58	9,58±2,63	7,72±1,63
Эозинофилы, %	10,46±1,9	6,72±3,86	5,62±2,07	4,92±2,83
Нейтрофилы палочкояд., %	1,54±1,45	1,44±1,04	1,5±1,2	1,83±1,3
Нейтрофилы сегментояд., %	15,46±7,66	17,94±5,87	16,62±6,72	17,17±6,17
Лимфоциты, %	60,38±19,43	64,67±5,88	67,75±8,22	66,25±6,24
Моноциты, %	11,46±3,36	9,22±3	8,5±2,56	9,83±3,28
MCV, fL	83,33±8,41	85,74±8,5	78,05±7,65	86,35±10,8
MCHC, g/L	34,17±3,43	34,13±3,21	35,26±2,27	34,59±3,34
RDW, %	16,7±7,26	17,21±2,19	16,85±1,72	18±2,05

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента) во всех случаях, p>0,05.

При исследовании популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов пуповинной крови, продукции внутриклеточных цитокинов у детей с ЭНМТ вне зависимости от гестационного возраста и стадии РН достоверных отличий не выявлено (табл.51, 52).

Таблица 51

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови недоношенных детей, сформировавших впоследствии ретинопатию, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (28-31 недель)	
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,7 (4,03-6,05)	5,0 (4,24-7,41)	9,55 (6,75-12,9)	6,28 (4,8-11,29)
Лимфоциты, %	68 (59-77,5)	74 (61,75-75,75)	58,5 (49,75-64)	70,5 (57,5-76,5)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	3,44 (2,11-3,54)	3,78 (2,63-4,55)	5,81 (4,11-7,37)	4,02 (3,11-8,26)
CD3, %	43 (38,0-44,0)	34,5 (33,0-35)	50 (41,75-51,5)	44 (38-54)
CD3, 10 ⁹ /л	1,27 (0,73-1,31)	1,6 (1,42-2,4)	2,59 (1,67-3,02)	1,86 (1,26-3,2)
CD19, %	12(10-14)	9 (6-12)	14 (10,25-25,25)	14 (10-17)
CD19, 10 ⁹ /л	0,34 (0,24-0,43)	0,41 (0,22-0,78)	1,01 (0,56-2,19)	0,68 (0,44-0,73)
CD4, %	28 (26-31)	26,5(23,75-37,25)	33 (27,75-38,25)	32 (25-41)
CD4, 10 ⁹ /л	0,78 (0,47-0,87)	1,31 (1,18-1,79)	1,84 (1,32-4,06)	1,35 (0,85-2,43)
CD8, %	14 (13-15-14,75)	8,5 (5,75-13,0)	13 (11,5-18,5)	14 (10-17)
CD8, 10 ⁹ /л	0,47 (0,20-0,53)	0,36 (0,26-0,66)	0,7 (0,62-1,7)	0,59 (0,45-0,89)
CD16/56, %	2,0 (1-3)	4,0 (2,75-6,0)	9,0 (6,5-12,25)	6 (3-10)
CD16/56, 10 ⁹ /л	0,04 (0,03-0,10)	0,12 (0,11-0,37)	0,36 (0,35-0,52)	0,27 (0,09-0,71)
CD4/CD8	2,3/8 (1,86-3,11)	3,55 (2,99-4,33)	2,36 (1,65-2,72)	1,85 (1,71-3,3)
CD25/CD4, %	3 (3-6)	2 (1,25-2,0)	3 (2,5-9,0)	4 (2,75-4,25)
CD25/CD4, 10 ⁹ /л	0,1 (0,08-0,12)	0,09 (0,06-0,24)	0,37(0,17-0,47)	0,16 (0,12-0,28)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента) во всех случаях, $p > 0,05$.

Таблица 52

Уровни внутриклеточных цитокинов в пуповинной крови недоношенных детей, сформировавших впоследствии ретинопатию, МЕ (P25-P75)

	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (28-31 недель)	
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)
CD4 ⁺ CD3 ⁺ IFN- γ спонтанный, %	2,85(1,36-3,95)	3,0(1,76-5,82)	1,89(1,71-4,64)	2,36(1,66-5,82)
CD4 ⁺ IFN- γ стимулированный, %	4,58(3-4,58))	4,92(2,94-8,8)	4,58(1,52-6,13)	3,47(1,64-7,67)
CD4 ⁺ IL-4 спонтанный, %	1,99(0,9-2,93)	1,74(0,88-3,16)	0,83(0,73-2,0)	2,08(0,83-3,17)
CD4 ⁺ IL-4 стимулированный, %	4,59(2,43-5,49)	4,05(2,89-5,01)	3,6(3,22-4,91)	3,8(2,97-5,78)
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ спонтанный, у.е.	1,6(1,36-1,77)	1,38(21,21-1,74)	1,49(1,39-1,84)	1,79(1,43-2,13)
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ стимулированный, у.е.	1,041(0,98-1,26)	1,25(1,08-1,46)	1,19(1,11-1,2)	1,18(0,65-1,36)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Стьюдента) во всех случаях, $p > 0,05$.

У детей, родившихся в сроке 28-31 недель гестации и сформировавших РН III стадии, отмечалось повышение CD11b/CD14 моноцитов ($p_{2D-2E} = 0,045$), что свидетельствует о преобладании в популяции зрелых клеток и отражает повышенную готовность эффекторных клеток к участию в процессах межклеточного взаимодействия и антигенной презентации (табл.53).

Таблица 53

Маркеры активации моноцитов пуповинной крови недоношенных детей, сформировавших впоследствии ретинопатию, ME (P25-P75)

	Дети от сверхранных преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (28-31 недель)		P
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)	
CD11b/CD14, %	31,0(15,0-60,0)	50(11,0-68)	56(46,7-61,5)	35(21,5-48,5)	$^{2D-2E} = 0,045$
CD11b/CD14, абс.	0,09(0,03-0,09)	0,14(0,09-0,19)	0,33(0,19-0,39)	0,19(0,11-0,23)	
CD64/CD14, %	8,0 (7,5-16,75)	42,0 (20,0-44,0)	20(15-32)	42 (38-44)	$^{1D-1E} = 0,0001$ $^{2D-2E} = 0,07$
CD64/CD14, $10^9/л$	0,05 (0,05-0,10)	0,19 (0,11-0,24)	0,10(0,07-0,21)	0,19 (0,12-0,24)	$^{1D-1E} = 0,01$
CD14/HLA-DR, %	39,0 (15,0-58,0)	25,0 (15,75-42,75)	56,5 (43,75-63,3)	28 (18,5-46,75)	$^{2D-2E} = 0,010$
CD14/HLA-DR, $10^9/л$	0,09 (0,08-0,12)	0,12 (0,08-0,17)	0,26 (0,19-0,35)	0,11 (0,06-0,17)	
CD71/CD14, %	11,0 (10,5-12,5)	13,0 (7,75-19,75)	24 (12-24)	15 (12-22)	
CD71/CD14, $10^9/л$	0,12 (0,12-0,14)	0,18 (0,11-0,25)	0,11 (0,08-0,30)	0,20 (0,14-0,28)	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1D группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 1E группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН I-II стадии; 2D группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 2E группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН I-II стадии.

Повышение CD14/HLA-DR-моноцитов пуповинной крови детей ГВ 28-31 недели с пороговой ретинопатией ($p_{2D-2E} = 0,01$) может быть связано с большей частотой инфекционно-воспалительных заболеваний (пневмонии) по сравнению детьми с РН I-II стадии (37,5% против 26,7%).

У детей, родившихся в сроке 22-27 недель, сформировавших РН III стадии, отмечалось значимое снижение как абсолютных, так и

относительных значений CD64/CD14 ($p_{1D-1E}=0,01$, $p_{1D-1E} =0,0001$), которые способны связывать иммунные комплексы, облегчать фагоцитоз патогенных агентов. Частота встречаемости пневмоний в 1D группе 78,57% против 63,16% во 1E группы, сепсиса - 36,6% против 21% случаев соответственно.

Уровень противовоспалительного ИЛ-6 у новорожденных 1D группы ($p_{1D-1E} =0,014$) и IFN- γ 2D группы ($p_{2D-2E} =0,004$) был достоверно ниже, чем у детей с РН I-II стадии, что может свидетельствовать о нарушении защитных свойств иммунной системы (табл.54).

Таблица 54

Уровни цитокинов пуповинной крови недоношенных детей, сформировавших впоследствии ретинопатию, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (28-31 недель)		P
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)	
IFN- γ , пг/мл	13,32 (12,36-14,27)	11,26 (10,46-12,29)	0 (0,0-1,95)	10,33 (6,35-11,76)	$_{2D-2E} =0,004$
ИЛ-6, пг/мл	20,75(17,32-105,9)	139,36 (101,5-155,5)	6,04 (3,37-15,0)	9,84 (4,07-19,85)	$_{1D-1E} =0,014$
ИЛ-8, пг/мл	118,85 (90,05-162,08)	69,31 (55,85-142,2)	28,28 (15,73-40,29)	25,9 (16,83-41,95)	
ИЛ-4, пг/мл	0,61(0,51-0,81)	0,35(0,22-0,90)	0,93 (0,5-1,08)	0,61(0,49-0,97)	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1D группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 1E группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН I-II стадии; 2D группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 2E группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН I-II стадии.

Важнейшее место в иммунной системе принадлежит, как известно, CD4+ лимфоцитам (Т-хелперы), определяющим и направляющим характер иммунного ответа при инфекционной агрессии. При достижении 1 месяца жизни у детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, сформировавших РН III стадии, отмечалось значимое снижение Т-хелперов ($p_{1D-1E} =0,014$) и В-клеток ($p_{1D-1E} =0,002$) (табл.55).

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови недоношенных детей в возрасте 1 месяца жизни, сформировавших впоследствии ретинопатию, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (28-31 недель)		P
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,3 (4,4-8,55)	7,5 (6,05-10)	10,85 (9,63-12,95)	7,55 (5,74-8,93)	^{2D-2E} =0,008
Лимфоциты, %	59 (49-63)	60 (46-63)	54 (50-71,5)	60 (56,75—74,25)	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	3,84 (2,14-5,8)	4,43 (3,65-6)	4,97 (3,26-5,75)	4,37 (3,44-5,67)	
CD3, %	52,5 (49,75-53,75)	57,5 (48,75-67)	48 (44-58,5)	55 (44-62,75)	
CD3, 10 ⁹ /л	1,80 (1,3-2,41)	2,41 (2,06-3,09)	2,38 (1,92-2,89)	2,44 (1,88-3,2)	
CD19, %	8 (6-10)	10,5 (7,5-16,25)	18,5 (16,3-21,5)	14 (9-19)	^{1D-1E} =0,013
CD19, 10 ⁹ /л	0,17 (0,1-0,27)	0,51 (0,2-0,71)	0,57 (0,47-0,88)	0,60 (0,38-1,2)	^{1D-1E} =0,002
CD4, %	31,5 (24,5-39,25)	42,0 (39,0-52,0)	31 (24-41)	41 (31-46,5)	^{1D-1E} =0,08
CD4, 10 ⁹ /л	1,23 (0,79-1,65)	1,86 (1,5-2,34)	1,46 (1,1-1,7)	1,7 (1,29-2,06)	^{1D-1E} =0,014
CD8, %	16 (13,5-23)	18,5 (14,75-22,25)	17 (16-19,5)	15 (13-19)	
CD8, 10 ⁹ /л	0,66 (0,4-1,07)	0,67 (0,57-1,03)	0,82 (0,69-0,92)	0,72 (0,43-0,98)	
CD16/56, %	17,5 (10,25-24,75)	10,5 (9,25-14,75)	12 (8-16,5)	9 (7-14)	
CD16/56, 10 ⁹ /л	0,53 (0,22-0,84)	0,45 (0,34-0,66)	0,4 (0,31-0,73)	0,39 (0,2-0,61)	
CD4/CD8	1,71 (1,08-3,05)	2,41 (1,99-3,03)	1,96 (1,69-2,16)	2,47 (1,95-3,37)	^{2D-2E} =0,04
CD25/CD4, %	5 (4-6)	6 (5-7)	4 (3,5-5,5)	6 (4-6)	
CD25/CD4, 10 ⁹ /л	0,18 (0,11-0,19)	0,25 (0,18-0,42)	0,23 (0,17-0,25)	0,26 (0,18-0,31)	^{1D-1E} =0,016

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1D группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 1E группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН I-II стадии; 2D группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 2E группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН I-II стадии.

Снижение абсолютного числа активированных клеток с рецептором CD25⁺/CD4⁺ также выявлено в этой группе новорожденных ($p_{1D-1E} = 0,016$).

При анализе показателей внутриклеточных цитокинов периферической крови у недоношенных детей 3-й группы отмечалось снижение содержания Т-хелперов, спонтанно синтезирующих IFN- γ ($p_{2D-2E}=0,04$) (табл.56).

Таблица 56

Уровни внутриклеточных цитокинов периферической крови недоношенных детей в возрасте 1 месяца жизни, сформировавших впоследствии ретинопатию, МЕ (P25-P75)

	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (28-31 недель)		P
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)	
CD4 ⁺ CD3+IFN- γ спонтанный, %	1,54(1,04-3,2)	2,95(1,24-4,61)	2,52(1,47-2,83)	2,31 (1,29-6,38)	
CD4 ⁺ IFN- γ стимулированный, %	3,05 (2,27-5,87)	3,53 (2,61-5,35)	5,17 (3,17-5,24)	5,33 (2,48-7,27)	2D-2E=0,04
CD4 ⁺ IL-4 спонтанный, %	1,17 (0,75-2,51)	1,66(1,02-2,51)	1,62 (0,94-1,96)	1,21 (1,03-2,84)	
CD4 ⁺ IL-4 стимулированный, %	1,89 (1,6-3,28)	2,87 (1,71-4,75)	4,04 (2,15-4,25)	3,67 (2,31-4,84)	
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ спонтанный, у.е.	1,36 (1,22-1,55)	1,3(1,18-1,55)	1,53(1,37-1,62)	1,82 (1,32-2,17)	
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ стимулированный, у.е.	1,73 (1,46-1,89)	1,64 (1,51-1,95)	2,41 (1,62-2,82)	1,29 (1,12-1,41)	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1D группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 1E группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН I-II стадии; 2D группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 2E группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН I-II стадии.

У детей от сверхранних преждевременных родов существенных различий в продукции внутриклеточных цитокинов не выявлено.

У недоношенных 1-й группы отмечалось достоверное снижение абсолютного и относительного количества CD64⁺/CD14⁺ -клеток ($p_{1D-1E}=0,01$) (табл.57).

Маркеры активации моноцитов периферической крови недоношенных детей в возрасте 1 месяца жизни, сформировавших впоследствии ретинопатию, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (28-31 недель)		P
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)	
CD11b/CD14, %	51(42-55,5)	68 (49-82)	56 (53,3-57,8)	70,5(64,5-81,25)	
CD11b/CD14, абс.	0,43 (0,38-0,47)	0,5(0,29-0,75)	0,54(0,37-0,89)	0,49 (0,36-0,61)	
CD64/CD14, %	27,0 (20,25-37,75)	56,5(34,0-73,0)	11,0 (8,5-18,0)	30 (14,25-55,75)	$1D-1E=0,01$ $2D-2E=0,025$
CD64/CD14, $10^9/л$	0,25 (0,13-0,30)	0,35 (0,22-0,65)	0,13(0,07-0,18)	0,22 (0,06-0,37)	$1D-1E=0,01$
CD14/HLA-DR, %	70 (67,5-73,25)	66,5 (48,5-83,25)	62 (56,8-67,3)	67,5 (59,25-75)	$2D-2E=0,09$
CD14/HLA-DR, $10^9/л$	0,43 (0,38-0,49)	0,54 (0,29-0,88)	0,61 (0,47-0,91)	0,51 (0,33-0,58)	$2D-2E=0,025$
CD71/CD14, %	10 (3,75-15,5)	14 (9,75-17)	27 (20,5-30)	12,5 (6-20,75)	
CD71/CD14, $10^9/л$	0,08 (0,07-0,11)	0,09 (0,065-0,16)	0,22 (0,13-0,38)	0,08 (0,04-0,13)	$2D-2E=0,08$

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1D группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 1E группа – дети ГВ 22-27 недель, сформировавшие РН I-II стадии; 2D группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН тяжелой III стадии, 2E группа – дети ГВ 28-31 недели, сформировавшие РН I-II стадии.

Повышение численности CD14/HLA-DR ($p_{1D-1E}=0,025$) было характерно для детей 3-й группы.

При оценке сывороточных цитокинов периферической крови детей всех групп статистически значимых различий выявлено не было (табл.58).

Уровни цитокинов детей в возрасте 1 месяца жизни, сформировавших впоследствии ретинопатию, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (22-27 недель)	
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)
IFN- γ , пг/мл	4,25 (3,87-9,51)	1,1(0,0-6,66)	2,05 (1,63-2,19)	1,86 (1,39-1,91)
ИЛ-6, пг/мл	7,55 (4,1—16,62)	6,12 (4,69-13)	22 (7,21-38,09)	5,53 (4,07-10,48)
ИЛ-8, пг/мл	30,63 (25,33-41,42)	27,9 (26,24-32,47)	24,58 (19,56-38,13)	14,73 (12,67-24,04)
ИЛ-4, пг/мл	1,8(1,74-1,84)	1,36(0,89-1,38)	2,05(1,63-2,19)	1,86 (1,39-1,9)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни) во всех случаях, $p>0,05$.

К ПКВ 38-40 недель в периферической крови детей 1-й группы сохраняется сниженное количество CD4-клеток ($p_{1D-1E}=0,05$) и В-лимфоцитов ($p_{1D-1E}=0,017$) на фоне повышения НК-клеток ($p_{1D-1E}=0,01$) (табл.59).

Таблица 59

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови детей в ПКВ 38-40 недель, сформировавших ретинопатию, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (22-27 недель)		P
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)	
Лейкоциты, $10^9/л$	6,2 (4,98-6,74)	6,45 (5,99-7,91)	7,5 (6,98,7)	6,33 (5,36-7,6)	
Лимфоциты, %	74 (67,5-81,5)	64,5 (60,25-69,25)	68 (63,5-69)	65,5 (60,75-75,75)	
Лимфоциты, $10^9/л$	4,14 (3,63-4,62)	4,8 (3,59-5,09)	4,59 (4,39-6,19)	4,65(4-5,06)	
CD3, %	50,5 (40,5-56)	56 (50-59)	47 (42,5-51)	50 (45-52,75)	
CD3, $10^9/л$	1,78 (1,6-2,37)	2,36 (2,03-2,73)	2,13 (1,94-2,49)	2,22 (1,99-2,55)	
CD19, %	24 (16,25-32)	28 (19-30)	37 (31,5-42,5)	26 (19,5-29)	$2D-2E$ =0,017
CD19, $10^9/л$	1,21 (0,63-1,3)	0,68 (0,58-1,53)	1,8 (1,43-2,44)	1,12 (0,84-1,33)	$1D-1E$ =0,002 $2D-2E$ =0,04
CD4, %	27,5 (23,5-34,25)	39 (33-44)	29 (28-35,5)	34,5 (29,5-38,5)	$1D-1E$ =0,05
CD4, $10^9/л$	1,07 (0,97-1,48)	1,71 (1,23-1,85)	1,36 (1,26-1,63)	1,56 (1,28-1,83)	$1D-1E$ =0,07
CD8, %	20,5 (12,75-26,25)	15 (15-19)	15 (13-18)	14,5 (12-19)	
CD8, $10^9/л$	0,72 (0,5-1,07)	0,62 (0,49-0,76)	0,87 (0,6-0,98)	0,64 (0,57-0,8)	
CD16/56, %	20 (13-23,5)	9 (6-15)	10 (5,5-17,5)	13,5 (10,5-16,5)	
CD16/56, $10^9/л$	0,78 (0,51-1)	0,3 (0,29-0,59)	0,66 (0,26-0,95)	0,63 (0,4-0,77)	$1D-1E$ =0,010
CD4/CD8	1,65 (1,26-1,94)	2,6 (2,11-2,8)	2,1 (1,36-2,64)	2,17 (1,78-3,17)	
CD25/CD4, %	4 (3,75-5)	5 (4-6)	5 (4-5)	5 (4-6)	$1D-1E$ =0,03
CD25/CD4, $10^9/л$	0,16 (0,14-0,18)	0,21 (0,18-0,25)	0,22 (0,2-0,23)	0,24 (0,19-0,28)	$1D-1E$ =0,010

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1и 3 группы – дети, сформировавшие РН III стадии, 2 и 4 группы - дети, сформировавшие РН I и II стадии.

Численность CD25/CD14 как в абсолютном, так и в относительном количестве остается на прежнем сниженном уровне ($p_{1D-1E}=0,01, p_{1D-1E}=0,03$).

Для детей, родившихся в сроке ранних преждевременных родов, сформировавших РН III стадии, напротив, характерно повышение численность В-клеточного звена иммунитета ($p_{1D-1E}=0,017$).

Анализ внутриклеточных цитокинов показал, что по достижению ПКВ 38-40 недель, достоверно повышенное количество CD4⁺IL-4⁺ -клеток в стимулированном тесте, отмечалось детей 2D группы ($p_{2D-2E}=0,036$) (табл.60).

Таблица 60

Уровни внутриклеточных цитокинов периферической крови детей в ПКВ 38-40 недель, сформировавших ретинопатию, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранних преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (22-27 недель)		P
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)	
CD4 ⁺ CD3+IFN- γ спонтанный, %	1,93(1,27-4,07)	3,23(2,28-5,18)	3,68 (1,88-3,87)	2,81 (2,26-5,89)	
CD4 ⁺ IFN- γ стимулированный, %	4,82 (2,06-6,3)	6,87 (4,95-8,87)	4,51 (2,4-5,08)	3,83 (2,63-6,41)	
CD4 ⁺ IL-4 спонтанный, %	1,25 (0,91-4,32)	1,32(1,29-3,54)	2,1 (0,97-2,39)	1,34 (1,03-2,01)	
CD4 ⁺ IL-4 стимулированный, %	2,22 (2,06-4,39)	3,7 (2,22-6,2)	4,35 (2,76-5,02)	3,77 (3,2-4,38)	$_{2D-2E}=0,036$
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ спонтанный, у.е.	1,4 (1,22-1,48)	1,37(1,27-1,82)	1,72 (1,64-1,83)	1,79 (1,49-2,11)	
CD4 ⁺ IFN- γ ⁺ / CD4 ⁺ IL-4 ⁺ стимулированный, у.е.	2,15 (1,32-2,75)	1,73 (1,4—2,31)	0,96 (0,86-1,04)	1,06 (0,98-2,52)	$_{2D-2E}=0,005$

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 и 3 группы – дети, сформировавшие РН III стадии, 2 и 4 группы - дети, сформировавшие РН I и II стадии.

Среди маркеров активации моноцитов сохранялось повышение численности CD14/HLA-DR у детей 1D группы ($p_{1D-1E}=0,017$) и снижение абсолютного количества CD14+CD64+ моноцитов ($p_{1D-1E}=0,01$), у детей 2D группы регистрировалось снижение доли CD11b/CD14 -клеток ($p_{2D-2E}=0,004$) (табл.61).

Таблица 61

Маркеры активации моноцитов периферической крови детей в ПКВ 38-40 недель, сформировавших ретинопатию, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранных преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (22-27 недель)		P
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)	
CD11b/CD14, %	77,0(75,0-77,25)	72 (68-76)	71,5(68,3-74,5)	82 (78,3-86,5)	$^{2D-2E}$ =0,004
CD11b/CD14, абс.	0,24 (0,22-0,26)	0,39(0,25-0,78)	0,52(0,41-0,53)	0,54 (0,39-0,62)	
CD64/CD14, %	22 (17,5-32,5)	29 (22,0-56,5)	49(44,3-56,25)	73 (65-87)	$^{2D-2E}$ =0,09
CD64/CD14, 10 ⁹ /л	0,10 (0,09-0,12)	0,35 (0,25-0,63)	0,33(0,24-0,44)	0,5 (0,42-0,6)	$^{1D-1E}$ =0,01
CD14/HLA-DR, %	81 (77-83,25)	67 (57,25-69,75)	74 (65,5-85)	75,5 (63,25-79)	$^{1D-1E}$ =0,01
CD14/HLA-DR, 10 ⁹ /л	0,32 (0,28-0,55)	0,35 (0,27-0,5)	0,66 (0,52-0,73)	0,5 (0,42-0,59)	
CD71/CD14, %	11,5 (9,75-16,5)	15 (13-23)	17 (9,5-19,5)	15,5 (10,5-24)	
CD71/CD14, 10 ⁹ /л	0,07 (0,03-0,09)	0,09 (0,08-0,14)	0,08 (0,06-0,14)	0,1 (0,06-0,15)	

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни): 1 и 3 группы – дети, сформировавшие РН III стадии, 2 и 4 группы - дети, сформировавшие РН I и II стадии.

Достоверных отличий при сравнительном анализе цитокинового статуса всех недоношенных детей не выявлено (табл.62).

Таблица 62

Уровни цитокинов периферической крови детей в ПКВ 38-40 недель, сформировавших ретинопатию, МЕ (P25-P75)

Показатели	Дети от сверхранных преждевременных родов (22-27 недель)		Дети от ранних преждевременных родов (22-27 недель)	
	РН III стадии (1D группа, n=14)	РН I-II стадии (1E группа, n=19)	РН III стадии (2D группа, n=8)	РН I-II стадии (2E группа, n=30)
IFN- γ , пг/мл	1,93 (1,1-3,6)	0 (0-5,2)	2,15 (0,556,69)	3,6 (0-5,7)
ИЛ-6, пг/мл	3,97 (3,77-4,8)	3,78 (2,46-4,35)	4,58 (3,33-11,32)	5,68 (2,89-12,24)
ИЛ-8, пг/мл	22,13 (14,99-29,28)	14,71 (12,18-19,89)	11,87 (11,71-12,88)	13,04 (12,22-34,06)
ИЛ-4, пг/мл	2,47 (2,12-2,76)	2,05(1,89-4,77)	1,97 (1,68-2,19)	2,22 (2,01-2,46)

Примечание. уровень значимости различий между группами детей (критерий Манна-Уитни) во всех случаях, p>0,05.

Таким образом, проведенные исследования показали, что дети от сверхранных преждевременных родов, сформировавшие к ПКВ 38-40 недель пороговую ретинопатию характеризуются при рождении более низкой

массой тела, чем новорожденные с ретинопатией I-II стадии. Среди детей с данной патологией количество в 1,8 раза чаще регистрируются девочки. В показателях общего анализа крови на 1-е сутки жизни отмечается сниженное содержание гемоглобина и показателя гематокрита, что, по-видимому, обусловлено наличием анемии недоношенных у детей с ретинопатией III стадии. В динамике периода обследования к возрасту 1 месяца жизни в показателях гемограммы отмечается снижение абсолютного количества лимфоцитов и тромбоцитов и повышение числа моноцитов, а также значения показателя МСНС (отношение уровня гемоглобина в эритроците к объему эритроцита). По достижению ПКВ 38-40 недель значимых различий в показателях общего анализа крови не выявлено. При иммунологическом исследовании пуповинной крови, достоверно значимых изменений в показателях адаптивного иммунитета не обнаружено. К возрасту 1 месяца жизни у детей, развивших пороговую ретинопатию, отмечается снижение численности В-лимфоцитов, Т-хелперов и регуляторных CD4+CD25+ - клеток. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) снижен. В ПКВ 38-40 недель количество В-клеток увеличивается и не отличается от аналогичного показателя детей с РН I-II стадии, однако, сохраняется сниженное содержание Т-хелперов и CD4+CD25+ -лимфоцитов, при этом повышается абсолютное количество натуральных киллеров.

В показателях врожденного иммунитета регистрируется сниженное содержание провоспалительного IL-6 и уровня экспрессии молекул адгезии на моноцитах пуповинной крови (CD64CD14), которое сохраняется в течение неонатального периода и в ПКВ 38-40 недель. Также в этот период у детей с пороговой ретинопатией отмечается повышенное содержание CD14+HLA-DR+ – моноцитов и абсолютное количество натуральных киллеров.

Дети от ранних преждевременных родов, сформировавших впоследствии ретинопатию III стадии, имеют меньший гестационный возраст, по сравнению с новорожденными с РН I-II стадии. Существенных различий в массе тела, показателях гемограммы на протяжении всего

периода обследования и количестве основных популяций и субпопуляций лимфоцитов при рождении не выявлено. В 1 месяц жизни отмечается повышенное содержание лейкоцитов и снижение продукции IFN- γ при стимуляции CD4⁺ -клеток. К моменту выписки из стационара у детей от ранних преждевременных родов с РН III стадии регистрируется повышение численности В-лимфоцитов и увеличение количества CD4⁺IL-4⁺ - цитокин-продуцирующих популяций при стимуляции. При исследовании маркеров активации моноцитов выявлено повышение процентного содержания молекул адгезии (CD14CD11b) и CD14+HLA-DR⁺ -клеток, а также снижение на уровне тенденции и CD14+CD64⁺ -моноцитов. По завершению неонатального периода у детей с РН III стадии сохраняется повышенный уровень экспрессии рецепторов CD14+HLA-DR⁺, снижение CD14+CD64⁺ - моноцитов достигает статистически значимых различий и увеличивается абсолютное количество CD14+CD64⁺ -клеток. По достижению ПКВ 38-40 недель уменьшается количество активированных CD14+CD11b⁺ и CD14+CD64⁺ моноцитов. В продукции сывороточных цитокинов у детей от ранних преждевременных родов с РН III стадии не выявлено, за исключением сниженного содержания IFN- γ в сыворотке пуповинной крови.

Одним из механизмов патогенеза РН является воздействие свободных радикалов на мембранные структуры сетчатки и ее сосудов. Именно избыточным накоплением свободных радикалов объясняют влияние на развитие ретинопатии таких факторов риска, как бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, интравентрикулярные геморрагии, респираторный дистресс-синдром и кардиопатии, заболеваний, относящихся к группе так называемых «болезней свободных радикалов».

Дополнительными факторами риска, влияющими на возникновение ретинопатии недоношенных, служат гипоксия плода, внутриутробные инфекции, синдром дыхательных расстройств, внутричерепные родовые травмы, сепсис, анемия новорожденных и др.

Выявлена связь развития РН с наличием ацидоза, сепсиса, анемии новорожденных, повторными гемотрансфузиями и др.

Сепсис в раннем периоде адаптации перенесли 35,7% и 21,1% ребенок от сверхранних преждевременных родов (1-й и 2-й групп) с ретинопатией и 0% и 3,2% детей с РН от ранних преждевременных родов. Пневмония в неонатальном периоде диагностировалась в 71,4% и 57,9% , а также в 37,5% и 0% случаев у новорожденных 1-й - 4-й групп, соответственно. Анемию тяжелой степени в периоде новорожденности перенесли 50% новорожденных, как от сверхранних, так и от ранних преждевременных родов, что потребовало проведение гемотрансфузии, достоверно чаще у детей ГВ 22-27 недель с пороговой ретинопатией ($3,64 \pm 2,34$ против $1,74 \pm 1,24$ раз у детей с РН I-II степени, $p=0,01$), у детей с ГВ 28-31 недели значимых различий в частоте гемотрансфузий не выявлено ($2,12 \pm 1,46$ против $1,22 \pm 1,23$ раз, $p>0,05$). Бронхолегочная дисплазия: 42,9% и 28,6% тяжелой, а также легкой и умеренной степени тяжести у детей с РН III стадии; 21,05% и 42,1% у детей с РН I-II стадии от сверхранних преждевременных родов, а также детей от ранних преждевременных родов – 37,5% и 25%, 6,5% и 12,9%

При проведении корреляционного анализа обнаружены положительные и отрицательные связи между изменением показателей врожденного и адаптивного иммунитета в крови с развитием РН III стадии и тяжелой БЛД у детей с ЭНМТ (рис.1).

Гипоксия, внутриутробные инфекции, дефицит сурфактанта, гены, вовлеченные в регуляцию, дифференциацию, рост и альвеоляризацию легочной ткани, васкулогенез, гипероксигенация организма приводят к прогрессированию воспалительного процесса на системном и локальном уровнях, а так же оказывают повреждающее действие на сосудисто-капиллярную сеть, включая сосуды сетчатки и легких, что влияет на формирование БЛД и РН.

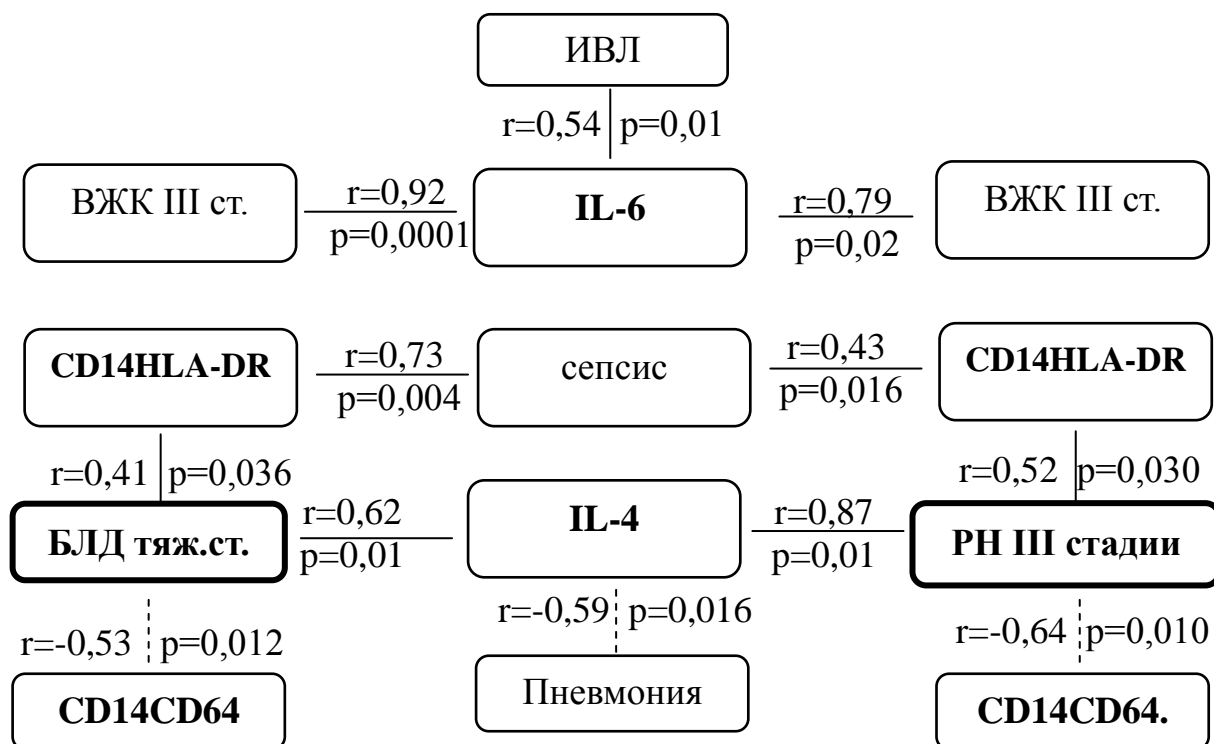


Рис.2. Корреляционные связи показателей иммунной системы с наличием БЛД и РН.

Незрелость фагоцитарного звена иммунной системы и сниженная продукция противовоспалительного ИЛ-4 предопределяет развитие инфекционного процесса. Перенесенная гипоксия и длительное нахождение на ИВЛ вызывает усиленную продукцию медиаторов воспаления, которые оказывают прямое воздействие на мембрану альвеолярных капилляров, моделируют иммунную защиту, опосредуют острое повреждение тканей легких и сетчатки глаза, инициируя или усиливая воспалительный каскад на фоне инфекционного процесса, а также индуцируют процессы свободно-радикального окисления. Быстро растущие структуры глубоко недоношенного ребенка особо чувствительны к оксидативному стрессу, что может приводить к серьезным тканевым нарушениям. В дальнейшем начинаются репаративные процессы поврежденных органов и гиперпродукция интерстициальных фибробластов, ведущей к фиброзу и в последующем формировании БЛД и РН.

5.4. Способ прогнозирования развития пороговой стадии ретинопатии у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела

У детей меньшего срока гестации достоверно чаще диагностировалась пороговая ретинопатия недоношенных, что согласуется с данными авторов о зависимости частоты заболевания от степени зрелости ребенка, достигая 54-72% у детей с массой тела 500-1000 г при рождении [5, 51].

Несмотря на многолетние клинические и экспериментальные исследования патогенез РН до конца не изучен. Наиболее сложной задачей является прогнозирование развития и характера течения заболевания.

Принятые в настоящее время в России принципы скрининга РН включают осмотр глазного дна с широким зрачком путем непрямой офтальмоскопии всех недоношенных детей, рожденных до 35 недель гестации или с весом менее 2000 г (международные критерии - гестационный возраст при рождении до 32 недель и вес менее 1500 г) с первым осмотром, как правило, в возрасте 4-6 недель жизни и последующими периодическими осмотрами, осуществляемыми многократно до полного завершения процесса васкуляризации сетчатки либо до развития так называемой пороговой стадии РН, требующей лечебного вмешательства. Пороговой принято считать III стадию активной фазы заболевания с распространением экстраретинального процесса на 5 последовательных или 8 суммарных часовых меридианов [51]. Стоимость существующих способов прогноза течения ретинопатии недоношенных (РН) делает актуальным поиск новых простых и информативных признаков прогрессирования заболевания.

Нами был разработан способ прогнозирования развития пороговой стадии ретинопатии недоношенных детей с экстремально низкой массой телана основании клинических и лабораторных данных с использованием метода математического моделирования. Технический результат при использовании изобретения – повышение эффективности формирования группы риска по развитию пороговой РН.

Способ осуществляют следующим образом: оценивают пол ребенка и массу тела при рождении, содержание гемоглобина в периферической крови на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60-OT18» (Франция) на 1-е сутки жизни и продолжительность нахождения ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН).

Проведено обследование 55 детей с экстремально низкой массой тела. Срок гестации детей на момент рождения составлял от 22 до 30 недель. Было произведено разделение на 2 группы (методом копи-пар):

1 группа: дети, не имевшие РН III стадии (n=23);

2 группа: дети с диагностированной РН III стадии (n=22).

При формировании групп учитывали сопоставимость детей по основным, конкурирующим и сопутствующим заболеваниям. Офтальмологическое обследование проводили у детей, начиная с 4 недель жизни, регулярно, каждые 1-2 недели до полного завершения процесса васкуляризации сетчатки либо до развития пороговой стадии РН, требующей лечебного вмешательства.

В результате проведенных исследований выявлены предикторы высокого риска реализации ретинопатии III стадии у новорожденных с экстремально низкой массой тела. С использованием метода дискриминантного анализа разработана математическая модель прогнозирования данной патологии, заключающаяся в определении прогностического индекса (PI_1) по формуле:

$$PI = 1,804 \times X_1 - 0,0095 \times X_2 - 0,0285 \times X_3 + 0,0963 \times X_4 + 9,563, \text{ где}$$

X_1 – пол ребенка (женский/мужской) (1/0);

X_2 – масса тела при рождении, г;

X_3 – содержание гемоглобина в периферической крови на 1-е сутки жизни, г/л;

X_4 – количество суток, проведенных в ОРИТН;

9,563 – Const

При PI более 0 прогнозируют высокий риск реализации ретинопатии III степени, а при PI менее 0 делают заключение о низком риске прогрессирования данной патологии.

Специфичность предлагаемого способа составляет 80,6% чувствительность – 87,2%. Эффективность способа – 83,9%.

Пример 1. Новорожденная девочка (история родов № 3039), родилась у 23-летней повторнородящей женщины, соматически отягощенной нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу. В анамнезе 1 срочные роды. Беременность вторая настоящая протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, декомпенсированная форма, нарушения маточно-плацентарного кровотока III степени без централизации кровообращения, тяжелой преэклампсии. Преждевременные оперативные роды в поперечном положении в сроке гестации 28 недель. Масса тела при рождении составила 820 г, длина 34 см, оценка по шкале Апгар 4/6 баллов. Искусственная вентиляция легких с рождения в течение 9 суток, затем дыхательная поддержка методом ВНСРАР 9 суток. На этап реабилитации переведена в возрасте 23 суток жизни. Показатели красной крови при рождении составили: гемоглобин 151 г/л, гематокрит 43,8%, эритроциты $3,78 \times 10^{12}$ /л. По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = 1,804 \times 1 - 0,0095 \times 820 - 0,0285 \times 151 + 0,0963 \times 23 + 9,563 = 1,477$, что больше 0 и свидетельствует о высоком риске развития пороговой ретинопатии.

В возрасте 35 суток жизни при плановом офтальмологическом осмотре была диагностирована РН II стадии, к 42 суткам жизни - РН III стадии обоих глаз, потребовавшая оперативного лечения. В возрасте 82 дней жизни ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой с массой тела 2152 г.

Пример 2. Новорожденный мальчик (история родов № 649), родился у 37-летней первобеременной женщины. Беременность протекала на фоне отягощенного акушерского анамнеза (первичное бесплодие,

экстракорпоральное оплодотворение, 4 попытка), хроническая фетоплацентарная недостаточность, декомпенсированная форма, нарушение маточно-плацентарного кровотока III степени, гестационного сахарного диабета, преэклампсия тяжелой степени, HELLP синдром (кардиальная форма). Роды преждевременные оперативные в 26 - 27 недель, головное предлежание. Масса тела при рождении составила 690 г, длина 28 см, оценка по шкале Апгар 4/6 баллов. Искусственная вентиляция легких с рождения в течение 25 суток, затем дыхательная поддержка методом ВНСРАР 15 суток. На этап реабилитации переведен в возрасте 42 суток жизни. Показатели красной крови при рождении составили: гемоглобин 146 г/л, гематокрит 42,6%, эритроциты $3,58 \times 10^{12}/л$. По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = 1,804 \times 0 - 0,0095 \times 690 - 0,0285 \times 146 + 0,0963 \times 42 + 9,563 = 2,8916$, что больше 0 и свидетельствует о высоком риске развития пороговой ретинопатии.

В возрасте 42 суток жизни при плановом офтальмологическом осмотре была диагностирована РН II стадии, к 92 суткам жизни - РН III стадии обоих глаз, потребовавшая оперативного вмешательства. В возрасте 108 дней жизни ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой с массой тела 2300 г.

Пример 3. Новорожденная девочка (история родов № 434), родилась у 34-летней повторнородящей женщины, отягощенной В-20 III степени. В анамнезе 1 срочные роды и 3 медицинских аборта по желанию женщины. Беременность 5 настоящая протекала на фоне отягощенного акушерского анамнеза (3 медицинских аборта), бактериального вагиноза (без санации), генитального герпеса, анемии I степени. Роды быстрые преждевременные в 29 недель, затылочное предлежание. Масса тела при рождении составила 840 г, длина 32 см, оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. Искусственная вентиляция легких с рождения в течение 6 суток, затем дыхательная поддержка методом ВНСРАР 4 суток. На этап реабилитации переведен в возрасте 14 суток

жизни. Показатели красной крови при рождении составили: гемоглобин 160 г/л, гематокрит 46,7%, эритроциты $3,71 \times 10^{12}/л$. По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = 1,804 \times 1 - 0,0095 \times 990 - 0,0285 \times 160 + 0,0963 \times 14 + 9,563 = -1,2498$, что меньше 0 и свидетельствует о низком риске развития пороговой ретинопатии.

В возрасте 30 суток жизни при плановом офтальмологическом осмотре была диагностирована РН I стадии, к 65 суткам жизни - РН II стадии обоих глаз без последующего прогрессирования. В возрасте 73 дней жизни ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой с массой тела 2256 г.

Пример 4. Новорожденный мальчик (история родов №107), родился у 41-летней повторнородящей женщины, соматически отягощенной параноидальной формой шизофрении. В анамнезе 1 искусственное прерывание беременности. Данная беременность вторая настоящая протекала на фоне отягощенного акушерского анамнеза (медицинский аборт), хронической фето-плацентарной недостаточности, декомпенсированная форма, нарушения маточно-плацентарного кровотока III степени без централизации кровообращения, тяжёлой преэклампсии, двухстороннего гидроторакса, гидроперикарда. Роды преждевременные оперативные в 25 – 26 недель, ножное предлежание. Масса тела при рождении 770 грамм, длина – 30 см, оценка по шкале Апгар 5/5 баллов. ИВЛ с рождения в течение 7 – ми суток жизни, затем респираторная поддержка методом ВНСРАР 10 суток. На этап ранней реабилитации переведен в возрасте 19 суток жизни. Показатели красной крови при рождении: гемоглобин 168 г/л, гематокрит 49,5%, эритроциты $4,31 \times 10^{12}/л$. По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = 1,804 \times 0 - 0,0095 \times 770 - 0,0285 \times 168 + 0,0963 \times 19 + 9,563 = -0,71$, что меньше 0 и свидетельствует о низком риске развития пороговой ретинопатии.

В возрасте 35 суток жизни при плановом офтальмологическом осмотре диагностирована РН I стадии, в возрасте 42 суток – РН II стадии без

последующего прогрессирования. В возрасте 75 дней жизни ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой с массой тела 2356 г.

Таким образом, прогнозирование развития пороговой ретинопатии недоношенных предлагаемым способом позволяет уменьшить число тяжелых стадий РН за счет раннего выявления детей, склонных к развитию заболевания.

Заявляемый способ прогнозирования развития пороговой стадии ретинопатии недоношенных детей с экстремально низкой массой тела в сравнении с существующими имеет следующие преимущества: способ прост в исполнении, включает оценку клинических и лабораторных исследований, которые проводятся в соответствии со стандартом в любом лечебном учреждении, не требует дорогостоящего оборудования.

5.5. Алгоритм дополнительного обследования детей, родившихся с экстремально низкой массой тела

Разработанные способы позволили наряду со стандартными протоколами обследования рекомендовать дополнительные исследования новорожденных с ЭНМТ для определения групп детей высокого риска (рис. 2).

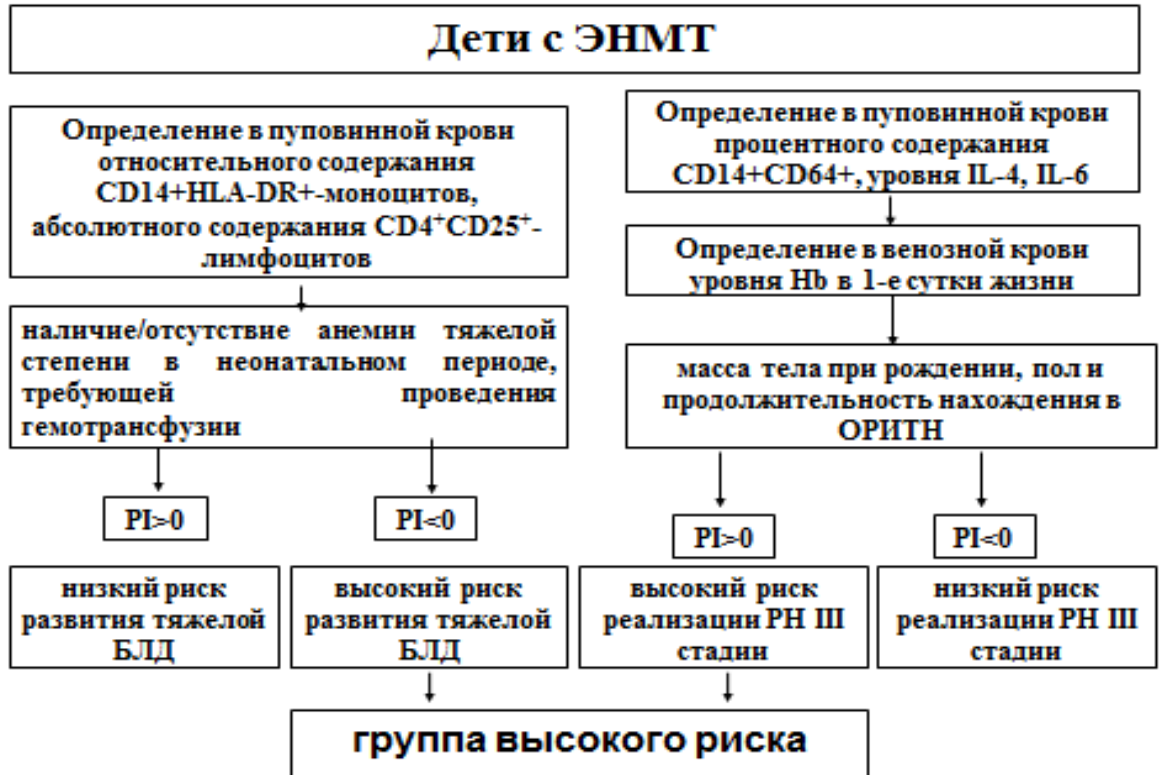


Рис. 2. Алгоритм дополнительного обследования детей с ЭНМТ в неонатальном периоде для прогнозирования развития осложнений постнатального периода.

Алгоритм позволяет в неонатальном периоде объективно оценить тактику выхаживания, своевременно назначить адекватную терапию и скорректировать схему наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее актуальной проблемой современной неонатологии является рождение и выхаживание детей с крайней степенью незрелости после перехода РФ с 2012 года на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения. Учитывая крайне напряженный период адаптации, связанный с преждевременными родами на фоне неблагополучия как со стороны матери, так и со стороны плода, которые приводят к замедлению созревания всех органов и систем и в последующем к развитию жизнеугрожающих состояний, формированию постнатальной патологии, актуальным направлением научных исследований в области неонатологии остается поиск ранних прогностических критериев реализации патологических состояний у недоношенных детей с ЭНМТ и алгоритмов наблюдения. Это позволит своевременно выявить группы высокого риска развития постнатальных осложнений, что и определило цель настоящего исследования – оценить особенности формирования врожденного и адаптивного иммунитета детей с ЭНМТ для выявления прогностических маркеров формирования постнатальной патологии на этапе ранней реабилитации.

Для достижения поставленной цели проведено сравнительное когортное клинико-иммунологическое обследование 89 детей с ЭНМТ, родившихся в сроке гестации 22-31 недели, и 25 здоровых доношенных новорожденных: 1-я группа – 46 новорожденных с ЭНМТ, родившихся в сроке гестации 22-27 недель (сверхранные преждевременные роды); 2-я группа – 43 новорожденных с ЭНМТ, родившихся в сроке гестации 28-31 неделя (ранние преждевременные роды); 3-я группа (сравнения) – 25 здоровых доношенных новорожденных детей, родившихся от условно здоровых женщин благоприятного репродуктивного возраста (20-34 лет) с физиологически протекавшими беременностью, родами и послеродовым периодом. В ходе исследования, в зависимости от сформировавшейся патологии на втором этапе ранней реабилитации и с учетом гестационного возраста дети были разделены на группы.

Дети с БЛД с ГВ 22-27 недель: 1А группа – БЛД тяжелой степени, n=17; 1В группа – БЛД легкой и среднетяжелой степени тяжести, n=18; 1С группа – без БЛД, n=7. Дети с БЛД с ГВ 28-31 недели: 2А группа – БЛД тяжелой степени тяжести, n=9; 2В группа – БЛД легкой и среднетяжелой степени тяжести, n=24; 2С группа – без БЛД n=9.

Дети с ретинопатией I-III стадии с ГВ 22-27 недель: 1D группа – РН III стадии, n=14; 1Е группа – РН I-II стадии, n=19. Дети с ретинопатией I-III стадии с ГВ 28-31 недели: 2D группа – РН III стадии, n=8; 2Е группа – РН I-II стадии, n=30.

В ходе проведенного исследования установлено, что антенатальный период детей с ЭНМТ протекал на фоне угрозы прерывания беременности, преэклампсии средней степени тяжести, хронической плацентарной недостаточности, маловодия, истмико-цервикальной недостаточности. Достоверно чаще у женщин со сверхранными преждевременными родами выявлялся хориоамнионит и преждевременный разрыв плодного пузыря, а у женщин с ранними преждевременными родами – нарушение маточно-плацентарного кровотока III степени, что впоследствии обусловило более частое развитие инфекционной патологии (сепсис и пневмония –78,6%) и летальный исход (8,7%) в раннем неонатальном периоде у новорожденных с ГВ 22-27 недель и СЗРП у детей с ГВ 28-31 недели (83,7%).

Согласно данным литературы наряду с инфекционно-воспалительной патологией, к причинам летального исхода относят респираторный дистресс-синдром (РДС), внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), некротизирующий энтероколит (НЭК), недостаточность левого желудочка и системную гипотензию, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП) [1, 34, 54, 131, 172]. Тяжесть респираторных нарушений у данной категории детей связывают с гестационным возрастом, массой тела, полом ребенка и особенностями материнского анамнеза [69, 187]. Полученные результаты в настоящем исследовании также свидетельствуют, что существенное значение в тяжести РДС имели оценка

по шкале Апгар, тяжелая соматическая, инфекционная патология и преэклампсия у матерей, которые достоверно чаще встречались у женщин 1-й группы. Способ родоразрешения также является существенным моментом, оказывающим влияние на состояние ребенка при рождении и дальнейшую постнатальную адаптацию.

Дети с летальным исходом были рождены через естественные родовые пути, хотя в систематическом обзоре Adams M. не находит преимуществ планового кесарева сечения по сравнению с вагинальными родами у глубоко недоношенных новорожденных [103]. По данным Н.В. Башмаковой, наилучшая выживаемость детей с ЭНМТ наблюдалась в сроке беременности 26 недель и более, при этом предпочтительнее использовать абдоминальный способ родоразрешения. Причем при сроке беременности менее 26 недель способ родоразрешения не влиял на исход [17].

Течение постнатального периода недоношенных новорожденных характеризовалось наличием тяжелой сочетанной патологии.

Учитывая глубокую незрелость головного мозга и механизмов компенсации, способных обеспечить его защиту, перинатальные повреждающие факторы и срыв адаптации ребенка к внеутробной жизни, нарушают генетически детерминированное нормальное развитие и дифференцировку нейронов и становятся благодатной почвой для реализации патологического процесса, особенно в перивентрикулярных зонах [135]. У всех глубоко недоношенных детей на фоне перенесенной асфиксии при рождении в раннем неонатальном периоде было диагностировано гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Тяжелое поражение головного мозга чаще выявлялось у новорожденных ГВ 22-27 недель, у которых впоследствии достоверно чаще диагностировались ВЖК тяжелой степени в связи с отсутствием механизмов ауторегуляции сосудистой сети перивентрикулярных зон, что согласуется с данными отечественных и иностранных авторов [70, 188].

Перивентрикулярные зоны головного мозга глубоко недоношенных

детей вследствие анатомо-физиологических особенностей и отсутствия механизмов ауторегуляции сосудов угрожаемы по развитию гипоперфузии и ишемии тканей, формирования перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ), ведущими провоцирующими факторами развития которого являются тяжелая гипоксия/асфиксия при рождении, инфекция (хориоамнионит у матери, ранний сепсис), респираторные нарушения, приводящие к колебаниям артериального давления [70, 113, 152, 171, 186]. ПВЛ развивается у 10-15% недоношенных детей с ЭНМТ, обуславливая развитие церебрального паралича и зрительных нарушений [59]. В клинической картине поражения центральной нервной системы у недоношенных детей доминировал синдром двигательных нарушений, который сформировался по типу нижнего спастического парапареза у каждого четвертого и второго ребенка 1-й и 2-й групп соответственно, однако спастический тетрапарез наблюдался у недоношенных детей гестационного возраста 22-27 недель в 5 раз чаще.

Несмотря на усовершенствование методов реанимационной помощи, более чем у половины недоношенных детей к постконцептуальному возрасту 38-40 недель диагностирована БЛД различной степени тяжести (85,71% и 58,14% среди 1-й и 2-й группы). Каждый пятый ребенок, сформировавший БЛД, перенес в раннем периоде адаптации сепсис и каждый второй в неонатальном периоде – пневмонию. Сепсис диагностировался в 5,5 раз чаще у детей с ГВ 22-27 недель.

Тяжелые формы заболевания у детей ГВ 22-27 недель встречались в 1,8 раза чаще, что несомненно связано с достоверно более длительным нахождением на ИВЛ на фоне незавершенности процессов альвеоло- и ангиогенеза, отягощенного соматического и акушерского анамнез матери (хориоамнионит, преэклампсии), обширными внутрижелудочковыми кровоизлияниями, функционирующим открытым артериальным протоком, что согласуется с данными авторов [35, 71, 116, 134, 136, 149, 168].

Проведенные исследования показали, что все дети, развившие впоследствии тяжелую БЛД вне зависимости от гестационного возраста,

имели более низкую массу тела, чем дети с легкой и умеренной степенью. Однако у новорожденные от сверххранних преждевременных регистрировался меньший гестационный возраст ($25,4 \pm 1,53$ против $26,2 \pm 0,88$ недель с легкой и среднетяжелой степенью БЛД). Значимых различий между степенью тяжести БЛД и частотой развития сепсиса и пневмонии у детей от сверххранних преждевременных не выявлено. У детей от ранних преждевременных родов данная патология практически в 1,7 раз чаще диагностировалась у детей с тяжелой степенью БЛД, чем у детей с легкой и среднетяжелой степенью БЛД.

Этиология и патогенез ранней анемии недоношенных детей определяются, главным образом, физиологическими и биохимическими особенностями эритропоэза и его регуляции, а также гестационным возрастом ребенка, поскольку наиболее значимые изменения гемопоэза происходят в последние 3 месяца гестации [79]. Известно, что запасный фонд железа у недоношенных детей снижен и пропорционален дефициту массы тела при рождении. Проведенные исследования показали, что анемия недоношенных наблюдалась чаще у детей с ЭНМТ гестационного возраста 22-27 недель. Причем, анемия тяжелой степени в периоде новорожденности у детей с тяжелой БЛД, как от сверххранних, так и от ранних преждевременных родов встречалась в 2,5 и 2,8 раза чаще, чем у детей того же гестационного возраста с легкой и среднетяжелой БЛД, что потребовало проведение повторных гемотрансфузий, достоверно чаще у новорожденных от сверххранних преждевременных родов ($4,3 \pm 2,19$ против $2,2 \pm 1,3$ раза, $p < 0,01$). У детей с ГВ 28-31 недели и тяжелой формой БЛД повторные гемотрансфузии встречались в 2 раза чаще ($2,7 \pm 1,75$ против $1,3 \pm 1,5$ раза у детей с БЛД легкой среднетяжелой степенью), однако значимых различий выявлено не было.

Наиболее распространенной патологией у детей с ЭНМТ является ретинопатия недоношенных, причиной развития которой служит множество различных факторов риска приводящих к нарушению нормального

васкулогенеза сетчатки у глубоко недоношенных детей. По данным литературы дети с меньшей массой тела при рождении и меньшим сроком гестации имеют наибольший риск развития РН и ее тяжелых форм. Аналогичные результаты были получены при проведении настоящего исследования. Дети от сверхранных преждевременных родов, развивших впоследствии ретинопатию III стадии, имели меньшую массу тела ($802,071 \pm 112,4$ г против $897,3 \pm 88,5$ г у детей с РН I-II стадии, $p=0,014$), а дети от ранних преждевременных родов – меньший гестационный возраст ($28,4 \pm 0,74$ против $29,3 \pm 1,3$ недель, $p=0,017$). Девочки от сверхранных преждевременных родов в 2 раза чаще развивали пороговую ретинопатию, чем мальчики. Другими не менее важными причинами развития РН являются РДС, БЛД, некротизирующий энтероколит, интравентрикулярные геморрагии и кардиопатии, а также гипоксия плода, внутриутробные инфекции, сепсис, анемия, повторные гемотрансфузии.

Анемию тяжелой степени в периоде новорожденности, вне зависимости от гестационного возраста перенесла половина детей с пороговой РН. Однако, проведение повторных гемотрансфузий, достоверно чаще регистрировалось у детей ГВ 22-27 недель ($3,64 \pm 2,34$ против $1,74 \pm 1,24$ раз у детей с РН I-II стадии, $p=0,01$), у детей с ГВ 28-31 недели значимых различий в частоте гемотрансфузий не выявлено ($2,12 \pm 1,46$ против $1,22 \pm 1,23$ раз, $p>0,05$). Достоверных различий в частоте выявления сепсиса и пневмонии в зависимости от степени тяжести ретинопатии не отмечено. Бронхолегочная дисплазия тяжелой степени тяжести наиболее часто отмечалась у детей с пороговой ретинопатией ($42,9\%$ против $21,5\%$ у детей с ГВ 22-27 недель и $37,5\%$ против $6,5\%$ случаев у детей с ГВ 28-31 недели).

Иммунная система является одной из самых уникальных систем организма, обладающих способностью быстро реагировать на любые патогенные факторы и регулировать функционирование систем гомеостаза при развитии патологических процессов, что является определяющим в

выживании новорожденного ребенка, особенностей течения постнатального периода жизни, эффективности лечебных и реабилитационных мероприятий.

На настоящий момент достаточно подробно описаны отдельные звенья иммунной системы у недоношенных новорожденных при различных патологических состояниях. Вместе с тем, источников, содержащих информацию о взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета у детей с экстремально низкой массой тела в динамике постнатального периода крайне мало, что не позволяет точно оценить сложную взаимосвязь иммунных процессов, и не дает единого представления по многим аспектам иммунологического реагирования глубоко недоношенных детей.

Степень зрелости морфологического субстрата иммунной системы недоношенных детей к моменту рождения зависит от гестационного возраста ребенка, антигенной нагрузки, патологических воздействий, которым подвергается плод при осложненном течении беременности и нарушении иммунологической взаимосвязи в системе мать – плод – новорожденный [82, 95].

Рядом исследователей показано, что у глубоко недоношенных детей темпы созревания иммунной системы и факторов неспецифической защиты отстают от таковых у доношенных сверстников, поскольку становление возрастных показателей функционального состояния иммунной системы достаточно пролонгировано в онтогенезе и к моменту рождения недоношенного ребенка еще не является полностью завершенным процессом. В отличие от доношенных новорожденных у детей с гестационным возрастом менее 32 недель иммунокомпетентные клетки имеют признаки незрелости, характерные для клеток плода, и, следовательно, являются функционально неполноценными для адекватной защиты ребенка в период массивной антигенной нагрузки при переходе из внутриутробного состояния во внеутробное [37]. Такое состояние иммунной системы недоношенных детей предотвращает развитие избыточного реагирования в условиях высокой антигенной нагрузки в родах и

послеродовом периоде, а механизмы врожденного иммунитета обеспечивают элиминацию патогенов и предотвращение инфекции на самых ранних этапах.

Проведенные исследования позволили выявить некоторые закономерности механизма формирования врожденного и адаптивного иммунитета. У всех детей с ЭНМТ вне зависимости от гестационного возраста на фоне снижения количества лейкоцитов установлено повышение относительного числа лимфоцитов, что отражает физиологический процесс «обучения» множества клонов Т- и В-клеток, несущих TCR-рецепторы для распознавания чужеродных антигенов. Отсутствие значимых различий в количестве CD3-, CD19-, CD4- и CD8 – популяций, свидетельствует о достижении в становлении клеточного звена иммунитета необходимого числа зрелых клеток по основным популяциям лимфоцитов к 22 неделе гестационного возраста.

Развитие иммунного ответа в сторону Th1-зависимого клеточного или Th2-гуморального реагирования напрямую зависит от индукции цитокинового сигнала, получаемого клетками. При исследовании продукции внутриклеточных цитокинов у недоношенных детей установлено снижение количества цитокин-продуцирующих CD4+ IFN- γ + -клеток вне зависимости от наличия или отсутствия стимуляции лимфоцитов, следствием чего явилось повышение индекса поляризации (CD4+IFN- γ + / CD4+IL-4+) клеток и воспалительная направленность иммунного ответа. Повышение индекса поляризации (IFN- γ /IL-4) более 1,0 регистрировалось у детей с ЭНМТ в 95,7% и 97% случаев соответственно. У доношенных новорожденных доминировало смещение баланса цитокин-продуцирующих клеток в сторону Th2-зависимого иммунного ответа в 72,3% наблюдений соответственно ($p < 0,017$). Выявленные изменения сохранялись на протяжении всего периода выхаживания недоношенных детей. Тем не менее, в возрасте 1 месяца жизни у детей с ЭНМТ увеличивается количество регуляторных клеток, экспрессирующих рецептор IL-2R (CD25⁺) и по достижению ПКВ 38-40 недель повышается доля В-лимфоцитов в сравнении с показателями

доношенных детей, что свидетельствует о «зрелости» клеточных реакций адаптивного иммунитета.

Необходимо отметить статистически значимое снижение количества клеток, продуцирующих IL-4 у детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, что указывает на угнетение процессов ранней активации клеток и свидетельствует о сдвиге баланса иммунокомпетентных клеток в пользу системной супрессии.

Большое значение в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний имеет система врожденного иммунитета. Формирование иммунного ответа ребенка и сопротивляемость к повышенной микробной колонизации определяется функционированием клеточных факторов неспецифической резистентности (микро- и макрофагами). В реализации эффекторных механизмов врожденного иммунитета недоношенных детей участвуют клетки миелоидного ряда, в том числе моноциты, от способности которых к фагоцитозу зависит блокирование жизнедеятельности, дезинтеграция и удаление патогена из организма.

Процесс фагоцитоза можно разделить на несколько стадий: распознавание объекта, активация, хемотаксис, адгезия, фагоцитоз, переваривание, представление антигена.

Проведенные нами исследования показали, что спектр моноцитарно-макрофагальных факторов защиты детей с ЭНМТ при рождении оказался существенно ограничен за счет снижения адгезии и миграции клеток в очаг воспаления (CD14+CD11b+, CD14+CD64+), а также представлению инфекционных патогенов (CD14HLA-DR), что свидетельствует о нарушении координации между врожденным и адаптивным иммунитетом и может быть причиной развития бактериальных осложнений и затяжного течения воспалительного процесса.

К моменту перевода детей с ЭНМТ на этап ранней реабилитации, установлено включение эффекторных механизмов клеточного звена

иммунитета – увеличение процентное содержание НК-клеток, уровень которых сохранялся по достижению ПКВ 38-40 недель.

Восстанавливалась способность моноцитов к распознаванию инфекционных патогенов и полноценной антигенпрезентирующей функции. Количество клеток, экспрессирующих сигнальные молекулы (CD11b и CD64) у детей основных групп не отличалось, а относительное число CD14+HLA-DR+ -клеток превышало показатели доношенных новорожденных как по завершению неонатального периода, так и в ПКВ 38-40 недель.

Регуляция межклеточных взаимодействий в ходе развития иммунного ответа опосредована системой цитокинов, являющихся продуктами активированных иммунокомпетентных клеток.

Еще одной общей чертой врожденного иммунитета детей с ЭНМТ является преобладание в сыворотке пуповинной крови провоспалительных цитокиновых факторов, определяющих характер иммунного реагирования (Th1-зависимый ответ): повышенная при рождении концентрация IL-8 и сниженное содержание IL-4, сохраняющееся по достижению ПКВ 38-40 недель.

Таким образом, формирование иммунного ответа в постнатальном периоде новорожденных с ЭНМТ не зависит от гестационного возраста. Выявленное наибольшее содержание сывороточных IFN- γ , IL-6 и IL-8 у новорожденных 22-27 недель ГВ при рождении, свидетельствует об активации иммунной системы в антенатальном периоде, обусловленной наличием факторов риска по развитию инфекционной патологии матерей (хориоамнионит, длительный безводный период, преждевременный разрыв плодного пузыря).

Для адекватного формирования иммунного ответа новорожденных необходимо воздействие антигенов нормофлоры, которая активирует не только местный иммунитет кишечника, но и иммунную систему всего организма. Колонизация кишечника микроорганизмами – процесс естественный и необходимый для становления нормального биоценоза и

иммунного ответа. Кишечная микрофлора у недоношенных новорожденных менее разнообразна, чем у доношенных, особенно, при родоразрешении кесаревым сечением, что способствует чрезмерному росту патогенных штаммов *E.coli*, *Clostridium*, *Klebsiella* и *Bacterioides*, запуская в незрелом кишечнике воспалительные процессы с дальнейшей транслокацией патогенных бактерий и токсинов. Нарушения микробиоценоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и вследствие этого иммунный дисбаланс, могут приводить как к изменению клинических проявлений, так и низкой эффективности традиционного лечения.

К моменту перевода на этап ранней реабилитации у недоношенных детей с ЭНМТ на фоне системной антибактериальной установлено нарушение кишечной микробиоты в 71,5 и 70% случаев детей обеих групп. По достижению ПКВ 38-40 недель у детей от сверхранних преждевременных родов частота выявления нарушения микробного пейзажа увеличилась в 1,4 раза, а у детей от ранних преждевременных родов сохранилась на прежнем уровне (100% и 75,8%, $p=0,005$ в 1-й и 2-й группах соответственно).

Колонизация кишечника условно-патогенной микрофлорой у всех недоношенных детей в динамике постнатального периода сопровождалось повышением концентрации $IFN-\gamma$ и $IL-4$, и уменьшением содержания $IL-6$ и $IL-8$ на фоне увеличения продукции $sIgA$ в копрофильтратах, что свидетельствует о развитии гуморального ответа и подтверждается наличием положительных корреляционных связей между уровнем $sIgA$ в копрофильтратах в возрасте 1 месяца жизни и содержанием $IL-4$ в 38-40 недель ПКВ.

Необходимо отметить, что повышение частоты выявления нарушения микробного пейзажа у детей от сверхранних преждевременных родов, по-видимому, связано с сокращением в 4,5 раза количества детей находящихся на грудном вскармливании к ПКВ 38-40 недель в отличие от детей от ранних преждевременных родов. Уменьшение содержания $sIgA$ в копрофильтратах у детей с ГВ 28-31 недели свидетельствует о сниженной потребности в данном

иммуноглобулине в связи с элиминацией микроорганизмов в ПКВ 38-40 недель по сравнению с месячным возрастом. Концентрация противовоспалительного IL-4, у детей от ранних преждевременных родов в этот период по сравнению с месячным возрастом практически не изменялась, а у детей от сверхранних преждевременных родов увеличивалась в 1,4 раза, что указывает на активацию гуморальных реакций в ответ на внедрение условно-патогенных микроорганизмов.

Как указывалось выше, к завершению неонатального периода все дети с ЭНМТ сформировали сочетанную патологию, основными из которых явились БЛД и ретинопатия недоношенных. Для поиска ранних прогностических критериев реализации патологических состояний у новорожденных с ЭНМТ, позволяющих своевременно выявлять группы высокого риска развития постнатальных осложнений, проведено иммунологическое исследование пуповинной и периферической крови детей сформировавших БЛД или РН.

У всех детей, сформировавших легкую и среднетяжелую степень БЛД вне зависимости от срока гестации, достоверных различий в популяционном составе лимфоцитов в динамике постнатального периода, по сравнению с показателями детей без БЛД не выявлено. Тем не менее, у детей от сверхранних преждевременных родов регистрировалось повышение абсолютного количества лейкоцитов и уровня экспрессии рецептора CD4+CD25+ при рождении.

Наибольшие изменения отмечались в показателях адаптивного иммунитета при формировании тяжелой БЛД у детей с ГВ 22-27 недель для которых была характерна активация клеточного звена иммунной системы, проявляющаяся увеличением Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, CD16+CD56+ клеток и регуляторных CD4+CD25+ -лимфоцитов на фоне абсолютного лейко- и лимфоцитоза при рождении. Сохранение высокого уровня лейкоцитов и NK-клеток, при снижении численности Т-лимфоцитов и Т-хелперов – по ПКВ 38-40 недель. У детей гестационного возраста 28-31

недели вне зависимости от степени тяжести БЛД значимых различий в показателях адаптивного иммунитета не отмечалось.

При исследовании показателей врожденного иммунитета, было обнаружено, что несмотря на повышенный уровень пролиферации моноцитов CD14⁺ CD71⁺ при рождении у детей от сверхранних преждевременных родов с тяжелой БЛД, которые в постнатальный период жизни ребенка могут оказывать противовоспалительное действие [120] обнаружено достоверное снижение функциональной активности моноцитов по представлению инфекционных патогенов лимфоцитов (CD14⁺HLA-DR⁺) у детей ГВ 22-27 недель с БЛД в возрасте 1 месяца жизни и снижение на уровне тенденции к исходу заболевания в ПКВ 38-40 недель, что также свидетельствует о перенесенной ранее инфекционной патологии, наиболее часто, выявляемой у этих детей. По данным Kanakoudi-Tsakalidou, экспрессия HLA-DR на моноцитах может быть критична при наличии респираторного дистресс-синдрома [139], а также по данным F. Genel et al. (2010) уменьшение экспрессии HLA-DR на клеточной поверхности наблюдалось на циркулирующих моноцитах у новорожденных с сепсисом [127]. Согласно результатам исследования других авторов, значимых различий в экспрессии моноцитами HLA-DR у инфицированных и неинфицированных новорожденных, а также среди здоровых детей не обнаружено [163]. В проведенном нами исследовании обнаружена сильная положительная связь между уровнем CD14/HLA-DR в пуповинной крови с развитием сепсиса у детей, родившихся в сроке ранних преждевременных родов ($r=0,73$, $p=0,004$) и формированием тяжелой формы БЛД ($r=0,52$, $p=0,018$).

Роль адгезивных молекул в патогенезе дыхательных расстройств в настоящее время активно изучается, у детей от сверхранних преждевременных родов с тяжелой БЛД отмечалось снижение численности CD14⁺CD64⁺ моноцитов, как при развитии активной формы заболевания, так и к ее исходу, что свидетельствует о снижении внутриклеточного

поглощения опсонированных микробов и согласуется с литературными источниками [45].

Существуют данные о формировании БЛД как результата дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных механизмов, выделяя большую роль провоспалительным цитокинам [104, 168] и подчеркивая недостаточную активность противовоспалительных.

Оценка цитокинового статуса показала, что при формировании БЛД вне зависимости от степени тяжести данного заболевания у детей от сверхранних преждевременных родов отмечалась повышенная продукция ИЛ-8 в течение неонатального периода, у детей от ранних преждевременных родов – в возрасте 1 месяца жизни. Высокий уровень ИЛ-6 при рождении регистрировался только у детей с ГВ 22-27 недель, что обусловлено перенесенными инфекционно-воспалительными заболеваниями в неонатальном периоде (сепсис, пневмония), случаями летального исхода в этой группе детей и согласуется с данными литературы. Ряд зарубежных авторов, связывают высокие уровни ИЛ-6 в пуповинной крови с повышенным риском заболеваемости и летальности новорожденного [136, 155], с РДС-ассоциированным воспалением и ранними пери/интравентрикулярными кровоизлияниями [146]. В некоторых исследованиях, получены данные о высокой диагностической и прогностической значимости уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 в качестве предикторов и ранних маркеров при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе у недоношенных детей [163].

Резюмируя вышеизложенное можно заключить, что состояние иммунной системы детей от сверхранних преждевременных родов, сформировавших впоследствии тяжелую БЛД, характеризуется активацией клеточного (увеличение количества лимфоцитов и их субпопуляций) и гуморального иммунитета (повышение продукции ИЛ-6 и ИЛ-8) при рождении; при формировании заболевания – сниженной способностью моноцитов к презентации антигенов, повышением уровня ИЛ-8 в течение неонатального периода, к ПКВ 38-40 недель – уменьшением количества Т-

лимфоцитов, Т-хелперов, снижением эффективности фагоцитоза моноцитов, при повышенном количестве натуральных киллеров и лейкоцитов. У детей от ранних преждевременных родов, сформировавших БЛД тяжелой степени, имеет место отсутствие изменений в показателях адаптивного иммунитета на протяжении всего периода обследования, повышение функциональной активности CD14+HLA-DR+ -моноцитов при рождении, увеличение синтеза IL-8 в периоде новорожденности и NK-клеток в ПКВ 38-40 недель.

При формировании легкой и среднетяжелой степени БЛД у всех детей вне зависимости от гестационного возраста значимые различия аналогичные вышеназванным, регистрировались в показателях врожденного иммунитета.

При исследовании гемограммы детей от сверхранных преждевременных родов, развивших ретинопатию, достоверные различия в снижении содержания гемоглобина и показателя гематокрита в пуповинной крови обнаружены при развитии ее тяжелой формы, что потребовало проведение повторных гемотрансфузий в неонатальном периоде, чаще ($3,64 \pm 2,34$ против $1,74 \pm 1,24$ раз у детей с РН I-II стадии, $p=0,01$). К возрасту 1 месяца жизни в показателях гемограммы у новорожденных отмечается снижение абсолютного количества лимфоцитов и тромбоцитов, повышение числа моноцитов, а также значения показателя МСНС (отношение уровня гемоглобина в эритроците к объему эритроцита). У детей ГВ 28-31 недели с РН, значимых различий в общем анализе крови не выявлено.

Согласно результатам иммунологического исследования значимые различия у детей, сформировавших пороговую ретинопатию выявлены в показателях врожденного иммунитета пуповинной крови: снижение молекул адгезии на моноцитах, статистически значимое у детей ГВ 22-27 недель и на уровне тенденции у детей ГВ 28-31 недели; повышение процентного содержания активированных CD14+HLA-DR моноцитов у новорожденных от ранних преждевременных родов и отсутствие таковых различий у детей с ГВ 22-27 недель, снижение продукции IL-6 у глубоко недоношенных и IFN- γ – у недоношенных ГВ 28-31 недели.

К завершению неонатального периода формирование РН III стадии у детей от сверхранных преждевременных родов сопровождалось уменьшением численности В-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), CD4+ -лимфоцитов и регуляторных CD4+CD25+ -клеток. Полученные результаты исследования по снижению популяций лимфоцитов и регуляторных клеток у недоношенных новорожденных, согласуются с данными литературы, свидетельствующие о данных изменениях при увеличении тяжести ретинопатии [12]. К исходу заболевания в ПКВ 38-40 недель сохранялось выявленное снижение Т-хелперов и активированных субпопуляций, отмечалось повышение абсолютного числа натуральных киллеров и CD14+HLA-DR+-моноцитов. У детей от ранних преждевременных родов, сформировавших впоследствии ретинопатию III стадии в 1 месяц жизни, отмечается повышение лейкоцитов и снижение внутриклеточной продукции IFN- γ при стимуляции CD4+ -клеток, количество активированных CD14+HLA-DR+- и CD14+CD71+ - моноцитов повышается. По достижению ПКВ 38-40 недель в показателях адаптивного иммунитета регистрируется повышение доли В-лимфоцитов, внутриклеточной продукции IL-4 и снижение адгезивной способности моноцитов. Врожденный иммунитет характеризуется снижением на уровне тенденции процентного содержания CD14+CD64+ -моноцитов и достоверным снижением относительного числа CD14+CD11b+ -клеток.

Выявленные нами отличия в показателях иммунной системы у недоношенных детей с ретинопатией при активной фазе заболевания, по-видимому, обусловлены степенью перенесенной в постнатальном периоде бронхолегочной дисплазией: БЛД тяжелой степени регистрировалась в 2,0 и 5,7 раза чаще при пороговой ретинопатии у детей от сверхранных и ранних преждевременных родов.

Таким образом, полученные данные выявили очевидные различия иммунного статуса у новорожденных с бронхолегочной дисплазией и ретинопатией в различные стадии заболевания. На основании метода

логистической регрессии нами была рассчитана чувствительность и специфичность лабораторных показателей, имеющих достоверные различия в проведенном исследовании, и предложены способы прогнозирования высокого риска прогрессирования таких заболеваний, как бронхолегочная дисплазия и ретинопатия у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении. Итогом проведенного исследования явился алгоритм диспансерного наблюдения за данной категорией детей, который позволяет своевременно выделять группы риска по развитию постнатальной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Дети с ЭНМТ, родившиеся в сроке сверхранных преждевременных родов, характеризуются высокой частотой развития в неонатальном периоде церебральной ишемии III степени (100%), пневмонии (64,3%), сепсиса (35,71%). К ПКВ 38-40 недель у этих детей в 2 раза чаще формируется тяжелая форма патологии (БЛД тяжелой степени – 54,7%, РН III стадии – 38%), чем у детей 28-31 недель ГВ.
2. Особенности динамики показателей иммунной системы детей с ЭНМТ в постнатальном периоде в большей степени определяют маркеры активации врожденного (CD14+CD11b+/-, CD14+CD64+ и CD14+HLA-DR+ -моноциты, IL-4, IL-8) и адаптивного (CD4⁺CD25⁺, CD4+IL-4+) иммунитета.
3. Состояние локального иммунитета недоношенных детей от сверхранных и ранних преждевременных родов характеризуется повышенным уровнем IFN-γ при сниженном содержании IL-6 и IL-8 в возрасте 1 месяца жизни, усилением продукции IL-4 и sIgA в копрофильтратах в динамике постнатального периода.
4. Бронхолегочная дисплазия тяжелой степени у детей ГВ 22-27 недель формируется на фоне повышенной концентрации IL-8 и снижения способности моноцитов к адгезии и презентации антигена в возрасте 1 месяца жизни; повышенным содержанием NK-клеток, уменьшением количества CD3+/- и CD4+ -лимфоцитов, а также CD14+CD64+ - моноцитов в ПКВ 38-40 недель.
5. Формирование РН III стадии у детей от сверхранных преждевременных родов сопряжено со снижением численности В-лимфоцитов в возрасте 1 месяца жизни. Уменьшением абсолютного количества Т-хелперов, регуляторных CD4CD25 популяций и CD14+CD64+ -моноцитов – в неонатальном периоде и ПКВ 38-40 недель. Повышением количества натуральных киллеров и уровня экспрессии CD14+HLA-DR+/- моноцитов к ПКВ 38-40 недель.

6. Предикторами развития БЛД тяжелой степени является содержание CD14+HLA-DR+- моноцитов и CD4+CD25+ - лимфоцитов в пуповинной крови и наличие анемии тяжелой степени, требующей проведения повторных гемотрансфузий; РН III стадии – уровень IL-4, IL-6, CD14+CD64+ моноцитов пуповинной крови, пол ребенка, масса тела, количество суток проведенных в ОРИТН и уровень гемоглобина в периферической крови при рождении.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При высоком риске реализации бронхолегочной дисплазии у недоношенных с ЭНМТ с целью оценки тяжести данной патологии необходимо проводить определение в пуповинной крови концентрации CD14+HLA-DR+ моноцитов и CD4+CD25+ лимфоцитов с учетом наличия анемии тяжелой степени в неонатальном периоде, требующей проведения повторных гемотрансфузий с последующим вычислением прогностического индекса.
2. Для прогнозирования риска реализации РН III стадии всем детям, родившимся с ЭНМТ, рекомендуется определение процентного содержания CD14+CD64+ моноцитов, уровень IL-6 и IL-4 в пуповинной крови, гемоглобина периферической крови в первые сутки жизни с учетом пола ребенка, массы тела при рождении, продолжительности нахождения в ОРИТН с последующим вычислением прогностического индекса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЖК	внутрижелудочковые кровоизлияния
ВУИ	внутриутробная инфекция
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИЦН	истмико-цервикальная недостаточность
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФН	интерферон
КОС	кислотно-основное состояние крови
НМПК	нарушение маточно-плацентарного кровотока
ХПН	хроническая плацентарная недостаточность
НСГ	нейросонография
ОАП	открытый артериальный проток
ПВЛ	перивентрикулярная лейкомаляция
ПКВ	постконцептуальный возраст
ГВ	гестационный возраст
ППЦНС	перинатальное поражение центральной нервной системы
РДС	респираторный дистресс-синдром
БЛД	бронхолегочная дисплазия
СЗРП	синдром задержки развития плода
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХПН	хроническая плацентарная недостаточность
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ЭНМТ	экстремально низкая масса тела
ГЗ ФАП проток	гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
РН	ретинопатия недоношенных

BE _{ecf}	буферные основания во внеклеточной жидкости
CPAP	constant positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
HCO ₃ ct	стандартный бикарбонат
IFN- γ	интерферон-гамма
CD	cluster of differentiation(кластер дифференцировки)
HLA-DR	human leucocyte antigens (антигены тканевой совместимости)
MHC	major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)
TNF	tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)
NK	natural killer cells (натуральные киллеры)
Ig	иммуноглобулин
IL	интерлейкин
MCH	среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCV	средний объем эритроцита
PaO ₂	парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
PaCO ₂	парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
SaO ₂	насыщение кислородом артериальной крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э.К. Дискуссионные проблемы преждевременных родов и выхаживания детей с экстремально низкой массой / Э.К. Айламазян, И.И. Евсюкова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - № 3. - С.183-189.
2. Александрова, Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. - 2007. - №1. - С.116-118.
3. Альбицкий, В.Ю. Смертность новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении / В.Ю. Альбицкий, Е.Н. Байбарина, З.Х. Сорокина и др. // Общественное здоровье и здравоохранение. - 2010. - № 2. - С.16-21.
4. Алямовская, Г.А. Особенности физического развития глубоконедоношенных детей / Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - № 4. - С.11-18.
5. Антонов, А.Г. Принципы ведения новорожденных с РДС / А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина, В.А. Гребенников и др. — М.: ГОУ ВУН НЦ, 2002. — 80 с.
6. Антонов, А.Г. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела при рождении: методическое письмо / А.Г. Антонов, О.А. Борисевич, А.С. Буркова и др. - М.: НЦАГ и П, 2011. - 70 с.
7. Аронскинд, Е.В. Некоторые аспекты вскармливания и физического развития недоношенных детей на первом году жизни / Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун, О.А. Уфимцева // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - № 5. - С.94-96.
8. Артюхов, И.П. Семейные и медицинские проблемы, связанные с рождением и выхаживанием детей, родившихся с экстремально низкой

- массой тела / И.П.Артюхов, В.Б.Цхай, В.Ф.Капитонов // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. - № 3. - С.98-103.
9. Байбарина, Е.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты / Е.Н.Байбарина, Д.Н.Дегтярев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011.- № 6. — С. 6-9.
 10. Байбарина, Е.Н. Переход Российской Федерации на международные критерии регистрации рождения детей: взгляд организатора здравоохранения / Е.Н.Байбарина, М.П.Шувалова, З.Х.Сорокина и др. // Акушерство и гинекология. — 2011.- № 6. — С. 4-8.
 11. Байбарина, Е.Н. Исходы беременности в сроке 22-27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации / Е.Н.Байбарина, З.Х.Сорокина // Вопросы современной педиатрии.- 2011.- №1.- С.17-20.
 12. Балашова, Л.М. Особенности клеточного иммунитета при ретинопатии недоношенных в различных стадиях заболевания / Л.М.Балашова, Ю.Д. Кузнецова, Л.С.Коробова и др.// Офтальмология. – 2016. – № 1. – С.47-54.
 13. Баранов, А.А.Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. Руководство для практических врачей / А.А.Баранов, Л.С.Намазова, И.В.Давыдова. - М.: Изд.-во «ПедиатрЪ», 2013.- 172 с.
 14. Башмакова, Н.В. Выживаемость и актуальные перинатальные технологии выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела / Н.В.Башмакова, В.В.Ковалев, А.М.Литвинова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - № 1. - С. 4-7.
 15. Башмакова, Н.В. Организационные принципы выхаживания и катамнез детей, родившихся в сроках экстремально ранних преждевременных родов, в перинатальном центре / Н.В.Башмакова, А.М.Литвинова, Г.Б.

- Мальгина и др. // Российский вестник акушера - гинекологии - 2015.- №1.-С.12-16.
16. Башмакова, Н.В. Мониторинг детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, в условиях перинатального центра / Н.В. Башмакова, А.М.Литвинова, Г.Б.Мальгина и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. -№ 9. – С.80-86.
 17. Башмакова, Н.В. Анализ ведения преждевременных родов, закончившихся рождением детей с ЭНМТ: первый опыт в эру новых критериев живорождения / Н.В.Башмакова, А.В.Каюмова, О.А. Мелкозерова // Акушерство и гинекология.- 2013.- № 6.- С.41-45.
 18. Белоусова, Н.А. Основные причины смерти новорожденных с экстремально низкой массой тела / Н.А.Белоусова, Б.А.Глуховец, Г.Г. Попов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 5. — С.61.
 19. Белоусова, Т.В. Становление иммунной системы у детей в различных условиях внутриутробного развития и в неонатальном периоде : лекции по педиатрии / Т.В.Белоусова // Иммунология.- Т.9.- М.: РГМУ,2010.- С. 80-89.
 20. Бениова, С.Н. Заболевания желудочно-кишечного тракта у доношенных и недоношенных новорожденных / С.Н.Бениова, М.Л. Столина, Н.В.Руденко // Современные проблемы науки и образования. –2012. – № 3.–С.45-49.
 21. Бирюкова, Т.В. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина 8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе / Т.В. Бирюкова, И.Г. Солдатова, Н.Н. Володин и др. // Педиатрия.- 2007.-№ 4.- С.44-50.
 22. Большакова, А.Н. Анализ заболеваемости ВБИ в Областном перинатальном центре ОДКБ № 1/ А.Н.Большакова, С.С.Смирнова // Материалы X съезда ВНПОЭМ и П. — М., 2012. — С. 471-472.

23. Булатова, Е.М. Становление кишечной микрофлоры в постнатальном периоде и ее значение в формировании адаптивного иммунного ответа и иммунологической толерантности / Е.М.Булатова, Н.М.Богданова // Вопросы современной педиатрии .- 2007.- № 3.- С.53 – 61.
24. Булатова, Е.М. Кишечная микробиота: современные представления/ Е.М.Булатова, Н.М.Богданова, Е.А.Лобанова и др. // Педиатрия.- 2009.- № 3.- С.104 - 110.
25. Валиулина, А.Я. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела /А.Я.Валиулина, Э.Н.Ахмадеева, Н.Н.Кривкина // Вестник современной клинической медицины.- 2013.- № 6.- С.34-41.
26. Васильева, Т.Г. Особенности обмена кальция и фосфора у детей раннего возраста / Т.Г.Васильева, В.А.Кочеткова // Вестник ДВО РАН.- 2006.-№ 2.- С.91-96.
27. Ведение детей, рожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ): клинический обзор международных данных // Здоровье семьи : инф.- обр. вестник. - 2011 .- № 2 .- С.2 – 24.
28. Виноградова, И.В. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении / И.В.Виноградова, М.В.Краснов, Л.Г.Ногтева // Практическая медицина .– 2008 .– № 7 .– С.67 - 69.
29. Виноградова, И.В. Летальность детей с экстремально низкой массой тела и пути ее снижения в Чувашской Республике / И.В. Виноградова // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 4. — С. 5-7.
30. Виноградова, И.В. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела / И.В.Виноградова, М.В.Краснов, Н.Н.Иванова // Медицинский альманах.– 2009 .– № 4 .– С. 103 - 106.

31. Виноградова, И.В. Постнатальная адаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела / И.В. Виноградова, М.В.Краснов // Вестник Чувашского университета. — 2010. — № 3. — С. 63-69.
32. Виноградова, И.В. Оценка влияния времени введения сурфактанта на исходы у недоношенных пациентов / И.В.Виноградова, М.В.Краснов, М.Б.Иванова // Практическая медицина. - 2011.-№ 6.- С.66-68.
33. Виноградова, И.В. Опыт ведения глубоко недоношенных детей с персистирующим фетальным кровообращением / И.В.Виноградова, М.В.Краснов, Н.Н.Иванова // Практическая медицина.- 2011.-№ 6.- С.69-71.
34. Виноградова, И.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении и в отдаленные периоды жизни / И.В. Виноградова, М.В. Краснов // Вестник современной клинической медицины.- 2013.- Т.6.- №1.- С.20-25.
35. Володин, Н.Н. Бронхолегочная дисплазия : учебно-методическое пособие / Н.Н.Володин.— М.: ГОУ ВПО «РГМУ» Росздрава, 2010. — 56 с.
36. Володин, Н.Н. Принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / Н.Н.Володин, Д.Н.Дегтярев // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.-2003.-№ 2.- С.64-69.
37. Володин, Н.Н. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей / Н.Н.Володин, М.В. Дегтярева, А.С.Симбирцева др. // International Journal on Immuno rehabilitation.- 2000.- Vol 2, № 1.- P.175-185.
38. Володин, Н. Н. Неонатология : национальное руководство / под ред. Н. Н.Володина. —М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 848с.
- 39.Володин, Н.Н. Современная концепция организации перинатальной помощи в России / Н.Н.Володин, Е.Н.Байбарина, Д.Н.Дегтярев // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2006.- № 6.- С.19-22.

40. Воробьев, А.А. Иммунология и аллергология / А.А.Воробьев, А.С. Быков, А.В.Караулов.- М.: Практическая медицина, 2006. - С.72-74.
41. Волянюк, Е.В. Современные подходы к диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Е.В. Волянюк, А.И. Сафина, С.А. Любин // Практическая медицина.-2010.- № 6.- С.80-83.
42. Громада, Н.Е. Психомоторное развитие недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в течение 3-х лет жизни / Н.Е.Громада, Т.А.Якимова // Уральский медицинский журнал.-2017.- № 5.-С.33-39.
43. Громада, Н.Е. Диагностическое значение цитокинов у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением центральной нервной системы / Н.Е. Громада // Уральский медицинский журнал.- 2008.- №12.- С.140-145.
44. Демьянова, Т.Г. Наблюдение за глубоконедоношенными детьми на первом году жизни / Т.Г.Демьянова, Л.Я.Григорьянц, Т.Г.Авдеева и др. — М.: Медпрактика-М, 2006. — 148 с.
45. Дударева, М.В. Особенности врожденного иммунитета у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на искусственной вентиляции легких / М.В.Дударева, В.А.Линде // Журнал фундаментальной медицины и биологии.- 2013.- № 4.- С.18-21.
46. Захарова, Л.И. Амбулаторная неонатология. Достижения и повседневная практика : руководство для врачей - педиатров / Л.И.Захарова, Н.С.Кольцова, Д.В.Печкуров. — Самара: Самлюкспринт, 2000. — 298 с.
47. Захарова, Л.И. Причины танатогенеза недоношенных детей с экстремально и очень низкой массой тела в раннем неонатальном периоде по данным перинатального центра / Л.И.Захарова, Н.С. Кольцова, С.А.Тупикова // Вопросы практической педиатрии. — 2010. - № 1. — С.24.

48. Зурочка, А.В. Изменения экспрессии hla-dг-антигенов на моноцитах у детей и ее клиническая значимость при сепсисе / А.В.Зурочка, А.Н. Котляров, М.В.Кувайцев и др. // Медицинская иммунология. - 2008.- № 4-5.- С.379-388.
49. Иванов, Д.О. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22-27 недель /Д.О.Иванов, О.Г. Капустина, Т.К.Мавропуло и др. — СПб.: Информ-Навигатор, 2013. — 132 с.
50. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении : методическое письмо / под ред. Е.Н.Байбариной, Д.Н.Дегтярева, В.И.Широковой.- М.: НЦАГ и П., 2011. - 71 с.
51. Катаргина, Л.А. Ретинопатия недоношенных / Л.А.Катаргина, Л.В. Коголева // Избранные лекции по детской офтальмологии / под ред. В.В.Нероева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- С.27-61.
52. Кешишян, Е.С. Особенности системы интерферона у новорожденных / Е.С.Кешишян, В.В.Малиновская // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.- 2006. - № 3. - С.12-17.
53. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни : методические рекомендации / под ред. Н.Н.Володина, А.С.Петрухина. – М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2005. - 88с.
54. Коваленко, Т.В. Результаты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / Т.В.Коваленко, Л.Ю.Зернова, Н.В.Бабинцева // Практическая медицина.-2013.- № 6.- С.84-89.
55. Коваль, Г.С. Особенности иммунитета глубоконедоношенных новорожденных при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Г.С. Коваль, С.А.Самсыгин, Л.К.Кузнецова // Российский вестник перинатологии и педиатрии .– 1999.- № 2. – С.8 – 11.

56. Копанев, Ю.А./ Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микробиологических нарушений у детей / Ю.А.Копанев, А.Л.Соколов.- М.: Изд-во Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, 2002.- 148 с.
57. Коршунова, Г.С. О состоянии заболеваемости внутрибольничными инфекциями в Российской Федерации / Г.С.Коршунова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2007. - № 1. - С.4-5.
58. Краснов, М.В.Современные технологии в выхаживании детей с низкой и экстремально низкой массой / М.В.Краснов, И.В.Виноградова, А.В.Самойлова // Практическая медицина .- 2008 .- № 7 .- С. 22 – 26.
59. Кулаков, В.И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе / В.И. Кулаков, А.Г.Антонов, Е.Н.Байбарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006.- № 4. - С. 8-11.
60. Курносков, Ю.В. Глубоконедоношенные новорожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела, перенесшие транспортировку в ранние и поздние сроки из отдаленных районов (на примере Пермского края) / Ю.В.Курносков, Н.Б.Мерзлова, Л.Н.Винокурова // Фундаментальные исследования.-2012.- № 8.- С.107-110.
61. Литвицкий, П.Ф. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы / П.Ф.Литвицкий, Т.Г.Синельникова // Вопросы современной педиатрии.- 2009.- № 4.- С.95-102.
62. Максимова, А.К. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у новорожденных детей с внутриутробной генерализованной ДНК-вирусной инфекцией в зависимости от массы тела / А.К.Максимова, Е.Н.Самсонова, Т.В.Белюсова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009.- № 2.– С.49-52.
63. Мерзлова, Н.Б. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Н.Б.Мерзлова, Ю.В.Курносова, Л.Н.

- Винокурова и др. // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 3. - С.121-125.
64. Никитенко, В.И. Новые данные о механизме формирования и регулирующей роли нормальной микрофлоры кишечника / В.И. Никитенко, В.Б.Сапрыкин, О.И.Матвеева и др. // Гастроэнтерология .- 2004 .- № 2-3.- С.5 – 30.
65. Никулин, Л.А. Иммунокоррекция в неонатальном периоде : методическое пособие для врачей / Л.А.Никулин, Д.А.Каюмова, М.Г. Кулагина и др. - Краснодар, 2005.- 56 с.
66. Овсянников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль / Д.Ю.Овсянников // Педиатрия. - 2011.- № 1.- С.143–150.
67. Овсянников, Д.Ю. Современные алгоритмы диагностики бронхолегочной дисплазии / Д.Ю.Овсянников, Н.А.Комлева, Т.Б. Оболадзе и др. // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011. — № 3. — С.12—20.
68. Организация медицинской помощи новорожденным в Российской Федерации с точки зрения соответствия современным перинатальным технологиям : руководство по организации и деятельности перинатального центра / под ред. Н.Н.Володина, В.И.Кулакова, Р.А. Хальфина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 472 с.
69. Павлинова, Е.Б. Течение и исходы респираторного дистресс-синдрома у новорожденных различного гестационного возраста / Е.Б.Павлинова, Т.В.Оксеньчук, Н.Г.Маренко и др. // Вопросы практической педиатрии.-2010.- № 3.- С.12-15.
70. Пальчик, А.Б. Неврология недоношенных детей / А.Б.Пальчик, Л.А. Федорова, А.Е.Понятишин.- М.: Медпресс-информ, 2010.- 342 с.
71. Панов, П.В. Перинатальный анамнез и генетические аспекты формирования бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных

- младенцев / П.В.Панов, Э.Н.Ахмадеева, Л.Д.Панова и др. // Практическая медицина.-2013.- № 7.- С.131-135.
72. Перцева, В.А. Характеристика гуморального иммунитета недоношенных новорожденных детей в зависимости от особенности течения неонатального периода / В.А.Перцева, Н.И.Захарова // Русский медицинский журнал.- 2011.- №31 .- С.11 – 15.
73. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2003. – 312 с.
74. Ремизова, И.И. Особенности фенотипического состава и функциональной активности иммунокомпетентных клеток пуповинной крови в зависимости от гестационного возраста / И.И.Ремизова, Г.Н. Чистякова, В.А.Ляпунов и др. // Медицинская иммунология.- 2016.- № 3.- С. 291-298.
75. Рогалева, Т.Е. Роль цитокинов в развитии церебральных поражений у новорожденных от матерей с гестозами / Т.Е.Рогалева, П.П.Терешков, Т.А.Федосеева и др. // Забайкальский медицинский вестник.- 2007.- №2.- С.21 – 25.
76. Савельева, Г.М. Улучшение перинатальных исходов - одна из основных проблем современного акушерства/ Г.М.Савельева, Л.Г. Сиченова, Р.И.Шалина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - № 6. - С. 56-60.
77. Сахарова, Е.С. Динамика заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, наблюдавшихся в специализированном центре/ Е.С.Сахарова, Е.С.Кешишян, Г.А.Алямовская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015.- № 3.- С.108-112.
78. Семикина, Е.Л. Иммунофенотипические особенности лимфоцитов крови новорожденных детей и экспрессия цитокиновых рецепторов /

- Е.Л.Семикина, Е.А.Копыльцова, Т.В.Ходунова и др. // Вестник РАМН.- 2008 .- №12 .- С.37- 41.
79. Сергеева, А.И. Показатели феррокинетики и состояния эритропоэза при ранней анемии недоношенных детей / А.И.Сергеева, А.А.Левина, Ю.И.Мамукова и др.// Педиатрия.- 2006. - №1.- С.26-31.
80. Сметанина, Е.А. Клинико-иммунологическая характеристика и оптимизация лечения ранней анемии недоношенных новорожденных с крайне низкой и очень низкой массой тела при рождении : автореф. дис. ... канд.мед.наук / Е.А.Сметанина.- Хабаровск, 2012.- 24с.
81. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии : руководство для практических врачей / под ред. А.А.Баранова, Л.С.Намазовой, И.В.Давыдовой.- М.: Изд.-во «ПедиатрЪ», 2013.- 172 с.
82. Стефани, Д.В. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста : руководство для врачей / Д.В.Стефани, Ю.Е.Вельтищев. – М.: Медицина, 1996. – С.125-166.
83. Сурков, Д.Н. Заболеваемость и смертность новорожденных, родившихся в сроке гестации 22-27 недель / Д.Н.Сурков, Д.О.Иванов, Т.К.Мавропуло и др. // Детская медицина Северо-Запада.- 2012.- № 3.- С.14-17.
84. Суханова, Л.П. Младенческая смертность в России с позиций достоверности ее регистрации/ Л.П.Суханова, Н.Н.Бушмелева, З.Х. Сорокина // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный ресурс].-2012.-№6.-Электронный журнал – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru>.
85. Таболин, В.А. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии / В.А. Таболин, Н.Н.Володин, М.В.Дегтярева // Детские инфекции. - 2007. - № 3.- С.23–30.
86. Толстопятова, М.А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитие инфекционной патологии у новорожденных детей / М.А.

- Толстопятова, Г.А.Буслаева, И.Г.Козлов // Педиатрия .- 2009.- № 1.- С.115 – 120.
87. Тупикова, С.А. Показатели мозгового кровотока и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у глубоко недоношенных детей как ранние индикаторы развития субэпендимальных кровоизлияний / С.А. Тупикова, Л.И.Захарова // Практическая медицина.- 2013.-№ 7.- С.136-139.
88. Углева, Т.Н. Анализ летальных исходов новорожденных с экстремально низкой массой тела / Т.Н.Углева, И.В.Колмаков, Е.Д. Хадиева // Материалы VII Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины. — М., 2012. — С.45.
89. Филькина, О.М. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия у детей: клиника, прогнозирование, диагностика, профилактика и коррекция, соматическое здоровье . – Иваново, 2007. – 238с.
90. Фомичев, М.В. Персистирующая легочная гипертензия / М.В. Фомичев // Интенсивная терапия.- 2006. — № 2. — С. 15-18.
91. Фомичев, М.В. Респираторный дистресс у новорожденных / М.В.Фомичев.- Екатеринбург : ИРА УТК, 2007.- 481 с.
92. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология / Р.М.Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г.Сидорович.- М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – С.86-92.
93. Чарипова, Б.Т. Клиническая характеристика детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Б.Т.Чарипова, Г.Н.Чистякова, М.Н. Тарасова и др. // Уральский медицинский журнал. — 2010. — № 5. — С. 147-151.
94. Чистякова, Г.Н. Гендерные клинико-иммунологические особенности детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Г.Н.Чистякова, Л.С.Устьянцева, И.И.Ремизова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2016.- № 5.- С.24–29.

95. Чистякова, Г.Н. Особенности состояния иммунной системы и характер микробной колонизации детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Г.Н.Чистякова, Б.Т.Чарипова, М.Н.Тарасова и др. // Педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 42-48.
96. Шабалов, Н.П. Асфиксия новорожденных / Н.П.Шабалов, В.А.Любименко, А.Б.Пальчик.- М.: Медпресс-М, 2003.- 123 с.
97. Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П.Шабалов. — СПб.: ГЭОТАР, 2009. — 580 с.
98. Шалина, Р.И. Преждевременные роды и перинатальные исходы / Р.И. Шалина, Е.Б.Херсонская, Е.М.Карачунская и др. // Акушерство и гинекология.- 2003.- № 2. - С.21 - 25.
99. Шумилов, П.В. Иммунная система желудочно-кишечного тракта : лекции по педиатрии / П.В.Шумилов, М.Г.Ипатова, Ю.Г. Мухина // Иммунология.- Т.9.- М.: РГМУ, 2010.- С.145-149.
100. Щеплягина, Л.А. Возрастные особенности иммунитета у детей / Л.А.Щеплягина, И.В.Круглова // Русский медицинский журнал.- 2009.- № 23. -С.1564-1569.
101. Юсупова, Э.Ф. Перивентрикулярная лейкомаляция: этиология, патогенез, клиника, исходы / Э.Ф.Юсупова, Д.Д.Гайнетдинова // Вопросы современной педиатрии.- 2010.-№ 4.- С.68-73.
102. Яцык, Г.В. Перспективы применения эритропоэтина в неонатологии / Г.В.Яцык, Н.Д.Одинаева // Вопросы современной педиатрии .- 2002 .- № 5 .- С.32 – 36.
103. Adams, M.M. The future of very preterm infants: learning from the past / M.M.Adams, W.D.Barfield // JAMA.-2008.- Vol.299, № 12.- P. 1477-1478.
104. Ambalavanan, N. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants / N.Ambalavanan, W.A. arlo, C.T.D'Angio et al. // Pediatrics.- 2009.- Vol. 123, № 4.- P. 1132-1141.

105. Ancel, P.Y. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: The EPIPAGE Cohort Study / P.Y.Ancel, F.Livinec, B.Larroque et al. // *Pediatrics*.- 2006.- Vol.117.- P. 828-835.
106. Auffray, C. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells / C.Auffray, M.H.Sieweke, F.Geissmann // *Annual Review of Immunology*.- 2009.- Vol. 27.- P.669–692.
107. Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition / E.Bancalari, N.Claure, I.R.Sosenko // *Semin. Neonatol.* — 2003. — Vol. 8. — P. 63-71.
108. Bass, W.T. Proinflammatory cytokine-receptor interaction model improves the predictability of cerebral white matter injury in preterm infants / W.T.Bass, E.S.Buescher, P.S. Hair et al. // *Am. J. Perinatol.* -2008. -Vol. 25, № 4.- P. 211-218.
109. Bender, L. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis / L.Bender, J.Thaarup, K.Varming et al. // *Dan Med Bull.* - 2008.-Vol. 55, № 4. – P. 219-223.
110. Bhandari, A. Long-term pulmonary outcomes of patients with bronchopulmonary dysplasia / A.Bhandari, S.McGrath-Morrow // *Semin Perinatol.*-2013.- Vol. 37, № 2. – P.132-137.
111. Birenbaum, H.J. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infant's results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit / H.J.Birenbaum // *Pediatrics.* - 2009. - Vol. 123, № 1. - P. 44-50.
112. Bronchopulmonary dysplasia / edited by S.H.Abman.- USA: Informa Healthcare, 2010.- 499 p.
113. Burd, I. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth / I.Burd, B.Balakrishnan, S.Kannan // *Am.J.Reprod.Immunol.* -2012. -Vol.67, № 2.- P. 87-94.

114. Buschmann K. RAGE controls leukocyte adhesion in preterm and term infants / K.Buschmann, R.Tschada, M.S.Metzger et al. // *BMC Immunol.*- 2014.- Vol.15.- P.53.
115. Caron, J.E. Multiplex analysis of toll-like receptor-stimulated neonatal cytokine response /J.E.Caron, T.R.La Pine, N.H.Augustine et al.// *Neonatology.*- 2010.- Vol. 97, № 3.- P. 266-273.
116. Chess, P.R. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / P.R.Chess, C.T.D'Angio, G.S.Pryhuber et al. // *Semin. Perinatol.* -2006.-Vol. 30, № 4.- P.171-178.
117. Cooke, R.J. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infants. Importance of growth for health and development / R.J.Cooke // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser. Pediatr. Program.* — 2010. — Vol.65. — P.85-98.
118. Cotton, C.M. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants / C.M.Cotten, S.Taylor, B.Stoll et al. // *Pediatrics.* -2009.-Vol.123, № 1.- P. 58-66.
119. Du, J. Diagnostic utility of neutrophil CD64 as a marker for early-onset sepsis in preterm neonates /J.Du, L.Li, Y.Dou et al. // *PLoS One.*- 2014.- Vol.9, № 7.- P.1026 - 1047.
120. Elahi, S. Immunosuppressive CD71+ erythroid cells compromise neonatal host defence against infection / S.Elahi, J.M.Ertelt, J.M.Kinder et al.// *Nature.*- 2013.- Vol.504, № 74.- P.158-162.
121. Fan, Y. Umbilical blood biomarkers for predicting early-onset neonatal sepsis / Y.Fan, J.L.Yu // *World J. Pediatr.*- 2012.- Vol. 8, № 2.- P. 101-108.
122. Fanaro, S. Intestinal microflora in early infancy: composition and development / S.Fanaro, R.Chierici, P.Guerrini et al. // *Acta Pediat.*- 2003.- Vol. 91, № 441.- P. 48 – 55.

123. Fellman, V. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden / V.Fellman, L.Hellström-Westas, M.Norman // JAMA. -2009.-Vol. 301, № 21.- P. 2225-2233.
124. Fily, A.N. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort / A.N.Fily // Pediatrics.- 2006.- Vol. 117, № 2.- P. 357-366.
125. Gaynon, M.W. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity / M.W.Gaynon, D.K.Stevenson, P.Sunshine et al.// J. Perinatol.-1997.- Vol.17,№ 6. - P. 434-438.
126. Gäbler, J. Promiscuous gene expression and the developmental dynamics of medullary thymic epithelial cell/ J.Gäbler, J.Arnold, B. Kyewski // Eur. J. Immunol. -2007.- Vo.1.37, № 12.- P.3363-3372.
127. Genel, F. Monocyte HLADR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis / F.Genel, F.Atlihan, E.Ozsu et al. // Journal of Infection.-2010.- Vol.60, № 3.-P. 224–228.
128. Gille, C. Clearance of apoptotic neutrophils is diminished in cord blood monocytes and does not lead to reduced IL-8 production / C.Gille, F.Steffen, K. Lauber et al. // Pediatr. Res. -2009.- Vol. 66, № 5.- P. 507-512.
129. Gray, J.W. Which factors predict hospital-acquired late-onset neonatal sepsis? / J.W.Gray // Pediatr. Health. – 2008.-Vol. 2, № 4.- P. 477-484.
130. Hammoud, M.S. Incidence, etiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: A five-year prospective study / M.S.Hammoud, A.Al-Taiar, L.Thalib et al. // Journal of Paediatrics and Child Health.- 2012.- Vol.23.- C.1-6.
131. Hamrick, S.E. Patent ductus arteriosus of the preterm infant / S.E. Hamrick, G.Hansmann // Pediatrics.-2010.-Vol. 125, № 5.-P. 1020-1030.

132. Hans, D.M. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutrition survey / D.M.Hans, M.Pylypow, J.D. Long et al. // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123, № 1. — P.51-57.
133. Hansen, A.R. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia / A.R.Hansen, C.M.Barnés, J.Folkman et al. // *Pediatr.* -2010.-Vol. 156, № 4.- P. 532-536.
134. Hartling, L. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis / L.Hartling, Y.Liang, T. Lacaze-Masmonteil // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal*. -2012.-Vol.97,№ 1.- P.8-17.
135. Hintz, S.R. Early-Childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age / S.R.Hintz, D.E.Kendrick, D.E.Wilson-Costello et al. // *Pediatrics*.-2011.- Vol. 127,№ 1.- P. 62-70.
136. Hofer, N. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates / N.Hofer, R.Kothari, N.Morris et al. // *Am.J.Obstet.Gynecol.*- 2013.-Vol. 209, № 6.- P.542.
137. Hummler, H. Accuracy of pulse oximetry readings in an animal model of low perfusion caused by emerging pneumonia and sepsis / H.Hummler, A.Engelmann, F.Pohlandt // *Intensive Care Med* .- 2004 .- Vol. 231 .- P.234-236.
138. Ishii, N.Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation /N.Ishii, Y.Kono, N.Yonemoto et al. // *Pediatrics*.-2013.-Vol. 132.-P. 1–10.
139. Kanakoudi-Tsakalidou, F. Flow cytometric measurement of HLA-DR expression on circulating monocytes in healthy and sick neonates using monocyte negative selection / F.Kanakoudi-Tsakalidou, F.Debonera, V. Drossou-Agakidou et al.// *Clin. Exp. Immunol.* -2001.-Vol.123, №3.-P.402–407.
140. Kapitanović Vidak, H. The association between proinflammatory cytokine polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants / H.

- Kapitanović Vidak, T.Catela Ivković, M.Jokić // *Cytokine*.-2012.-Vol. 58, №1. - P.57-64.
141. Kent, A.L. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants /A.L.Kent, I.M.Wright, M.E.Abdel-Latif // *Pediatrics*. — 2012. — Vol. 129, № 1. — P. 124-131.
142. Kipfmueller, F. Role of Neutrophil CD64 Index as a Screening Marker for Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants / F. Kipfmueller, J.Schneider, J.Prusseit et al // *PLoS One*. -2015.-Vol.10, № 4.- P.124 - 634.
143. Klebermass-Schrehof, K. Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants / K.Klebermass-Schrehof, C.Czaba, M.Olischer et al. // *Childs Nerv. Syst.* - 2012.- Vol.28, № 12.- P. 2085-2092.
144. Klinger, G. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants / G.Klinger, I.Levy, L. Sirota // *Pediatrics*. -2010.- Vol. 125, № 4.-P. 736-740.
145. Kramer, B.W. From classic to new bronchopulmonary dysplasia / B.W.Kramer, S.Lie-vense, J.V.Been et al. // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2010.- Vol. 154.- P. 1024.
146. Kredient, T.G. RDS-associated inflammation is associated with early but not late peri / intra-ventricular hemorrhage in preterm infants / T.G.Kredient, A.Kavelaars, H.J. Vreman et al. // *J.Pediatr.*- 2006.- Vol. 148, № 6.- P. 740-746.
147. Kugelman, A. A Comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia /A.Kugelman, M.Durand // *Pediatr. Pulmonol.* -2011.- Vol. 46, №12.- P.1153-1165.
148. Kusuda, S. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: Center Variation / S.Kusuda, M.Fujimura, I.Sakuma et al. // *Pediatrics*.-2006.- Vol.118.- P. 1130-1138.

149. Lacaze-Masmonteil T. That Chorioamnionitis is a risk factor for broncho-pulmonary dysplasia - the case against / T. Lacaze-Masmonteil // Paediatr. Respir. Rev.- 2014.- Vol.15, № 1.- P. 53-55.
150. Latini, G. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants / G.Latini, C.De Felice, R. Giannuzzi et al. // Early Hum. Dev. -2013.-Vol. 89, № 1.- P. 69-73.
151. Lee, B.H. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone / B.H.Lee, B.J.Stoll, S.A.McDonald et al. // Pediatrics.- 2008.- Vol. 121, № 2.- P.289-296.
152. Lodha, A. Cytokine levels in neonatal necrotizing enterocolitis and long-term growth and neurodevelopment /A.Lodha, E.Asztalos, A.M. Moore // Acta Paediatr. -2010. -Vol. 99, № 3. -P.338-343.
153. Low, J. Antepartum fetal asphyxia in the preterm pregnancy / J.Low, E.Killen, J.Derrick // Am. J. Obstet Gynecol .-2003 .- Vol.45.- P.188-461.
154. Luciano, A.A. Alterations in regulatory T cell subpopulations seen in preterm infants /A.A.Luciano, I.M.Arbona-Ramirez, R.Ruiz // PLoS One.- 2014.-Vol.9, № 5.- P.958 - 967.
155. Martínez Nadal, S. Cord blood levels of interleukin 6 in preterm infants as an early marker of neonatal morbidity / S.Martínez Nadal, M.J.Elizari Saco, D.Fernández Del-clos et al. // An. Pediatr (Barc). -2008.- Vol. 68, № 3. -P. 218-223.
156. Matsuda, Y. T-cell activation in abnormal perinatal events / Y.Matsuda, H.Kato, K.Im-anishi et al.// Microbiol Immunol.- 2010.- Vol. 54, № 1.- P. 38-45.
157. Mohamed, M.A. Day-by-day postnatal survival in very low birth weight infants / M.A.Mohamed, A.Nada, H.Aly // Pediatr Neonatol.-2010.- Vol 51, № 3.- P. 160-165.
158. Moore, G.P. Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks' gestational age. A Meta-analysis / G.P.Moore,

- B.Lemyre, N.Barrowman et al. // JAMA Pediatrics.-2013.- Vol. 167, № 10.- P. 967-974.
159. Mosca, F. BPD: old and new problems / F.Mosca, M.Colnaghi, M. Fumagal-li // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. -2011.- Vol. 24, №1.- P. 80-82.
160. Mularoni, A. The role of coagulase-negative staphylococci in early-onset sepsis in a large European cohort of very low birth weight infants / A. Mularoni, M.Madrid, A.Azpeitia et al.// *Pediatr. Infect. Dis J.*- 2014.- Vol. 33, № 5- P.121-125.
161. Nakhla, T. The time to death for extremely low birth weight infants in the neonatal intensive care Unit /T.Nakhla, S.Imaizumi, J.Saslow et al. //The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology ISSN: 1528-8374. -2007.- Vol. 6- № 2.
162. Nakstad B. Early detection of neonatal group B streptococcus sepsis and the possible diagnostic utility of IL-6, IL-8, and CD11b in a human umbilical cord blood in vitro model / B.Nakstad, T.Sonerud, A.L.Solevåg // *Infect. Drug. Resist.* -2016.- Vol.8, № 9.- P.171-179.
163. Ng, P.C. Quantitative measurement of monocyte HLA-DR expression in the identification of earlyonset neonatal infection / P.C.Ng, G.Li, K.M. Chui et al.// *Biology of the Neonate.*- 2006.- Vol. 89, № 2.- P. 75–81.
164. Nupponen, I. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis / I.Nupponen, S.Andersson, H.Kautiainen and H. Repo // *Pediatrics.*-2001.- Vol. 108, № 1.- P. 1-12.
165. Orcesi, S. Neurodevelopmental outcomes of preterm very low birth weight infants born from 2005 to 2007 / S.Orcesi, I.Olivieri, S.Longo et al. // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2012.- Vol. 16, № 6.- P. 716-723.
166. O'Shea, J.E. Maternal preeclampsia and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / J.E.O'Shea, P.G.Davis, L.W.Doyle et al.// *Pediatr Res.* -2012. –Vol. 7, № 2.- P. 210-214.

167. Ozkan, H. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia / H.Ozkan, M.Cetinkaya, N.Koksal // *J.Matern. Fetal. Neonatal Med.* -2012.- Vol. 25, №12.- P. 2681-2685.
168. Paana-nen, R. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relation-ship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia / R.Paana-nen, A.K.Husa, R.Vuolteenaho et al. // *J.Pediatr.* - 2009.- Vol.154, № 1.- P.39-43.
169. Pérez, A. Impairment of stimulation ability of very-preterm neonatal monocytes inresponse to lipopolysaccharide /A.Pérez, J.M.Bellón, M.D. Gurbindo et al. // *HumImmunol.*- 2010.- Vol. 71, № 2.- P. 151-157.
170. Procianoy, R.S. Association between high cytokine levels with white matter injury in preterm infants with sepsis / R.S.Procianoy, R.C.Silveira // *Pediatr. Crit. Care Med.*- 2012.- Vol. 13, № 2.- P. 183-187.
171. Resch, B. Episodes of hypocarbia and early-onset sepsis are risk factors for cystic peri-ventricular leukomalacia in the preterm infant / B.Resch, K.Neubauer, N.Hofer et al. // *Early Hum. Dev.*- 2012. -Vol. 88, № 1.- P. 27-31.
172. Rocha, G. On the limit of viability extremely low gestational age at birth / G.Rocha, H.Guimarães // *Acta Med. Port.* -2011.- Vol.24,№2.- P.181-188.
173. Serenius, F. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden / F.Serenius, K.Källén, M.Blennow et al. // *JAMA.*-2013.- Vol.309, №17.- P.1810-1820.
174. Seiberth, V. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis/ V.Seiberth, O.Linderkamp // *Ophthalmologica.*- 2010.- Vol.214, № 2.- P.131-135.
175. Simmons, L.E. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions / L.E.Simmons, C.E.Rubens, G.L. Darmstadt et al. // *Semin Perinatol.*-2010.- Vol.34, № 6.- P.408-415.

176. Singh, J. Resuscitation in the "gray zone" of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes / J.Singh, B.Andrews, J.Lagatta et al. // *Pediatrics*. - 2007. - Vol.120, № 3. - P.519-526.
177. Slaughter, J.L. The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates / J.L.Slaughter, J.Meinzen-Derr, S.R. Rose // *Pediatrics*.- 2010.- Vol. 126, № 5.- P. 910-916.
178. Somaschini, M. Genetic predisposing factors to bronchopulmonary dysplasia: preliminary data from a multicentre study / M.Somaschini, E.Castiglioni, C.Volonteri // *J. Matern.Fetal. Neonatal. Med.* -2012.- Vol. 25, № 4.-P.127-130.
179. Stoll, B.J. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network / B.J.Stoll, T.Gordon, S.B.Korones et al. // *J. Pediatr.*- 1996.- Vol.129.- P.72–80.
180. Tagare, A. Routine antibiotic use in preterm neonates: a randomised controlled trial /A.Tagare, S.Kadam, U.Vaidya et al, // *J. Hosp. Infect.* - 2010.- Vol. 74, № 4.- P. 332-336.
181. Thomas, W. Bronchopulmonary dysplasia. Epidemiologie, pathogenese und treatment / W.Thomas, C.P.Speer // *Monatsschrift fur Kinderheilkunde*. — 2005. — Vol. 153. — P. 211-219.
182. Thomas, W. Современный взгляд на профилактику и лечение бронхолегочной дисплазии / W.Thomas, C.Speer // *Детская медицина Северо-Запада*. - 2012. - № 2. - С.50-60.
183. Usuda, T. Interleukin-6 polymorphism and bronchopulmonary dysplasia risk in very low-birth weight infants / T.Usuda, T.Kobayashi, S.Sakakibara et al. / *Pediatr. Int.* -2012.-Vol. 54, № 4.- P.471-475.
184. VandenBerg, J.P. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature / J.P.VandenBerg // *EarlyHumDev.*-2011.- Vol. 87, № 2.- P.67-72.

185. Van der Meer, W. Hematological indices, inflammatory markers and neutrophil CD64 expression: comparative trends during experimental human endotoxemia / W.Van der Meer, P.Pickkers Peter, C.S.Scott et al. // Journal of Endotoxin Research.-2007.- Vol. 13, № 2.- P. 94–100.
186. Xiong, T. An overview of risk factors for poor neurodevelopmental outcome associated with prematurity / T.Xiong, F.Gonzalez, D.Z.Mu // World. J. Pediatr. -2012.-Vol. 8, № 4.- P. 293-300.
187. Xu, F.L. Perinatal conditions of preterm infants with different severities of respiratory distress syndrome / F.L.Xu, F.L.Zhuang, Q.D. Bai et al. // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. -2011.-Vol.13,№10.- P. 80-782.
188. Zhao, W.T. Research progress on periventricular white matter damage pathogenesis in preterm infants / W.T.Zhao, H.M.Yu // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. -2013. -Vol. 15, № 5.-P. 396 - 400.