

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Е.Е. Петрашева, Н.Н. Русанова
ЧелГМА, г. Челябинск

Под нашим наблюдением находилось 67 новорожденных с различным гестационным возрастом (ГВ). 32 здоровых новорожденных (ГВ 37–41 нед) и 35 детей (ГВ 28–37 нед) с диагнозом респираторный дистресс-синдром, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Проведен анализ показателей гемограммы, клеточного и гуморального звеньев иммунитета в обследуемых группах на первой неделе жизни.

Ключевые слова: новорожденный, респираторный дистресс-синдром, клеточный и гуморальный иммунитет.

Широкое внедрение методов респираторной и интенсивной терапии позволило добиться существенных результатов в лечении дыхательных расстройств у новорожденных детей, снижения ранней неонатальной смертности. В то же время появилась новая проблема – увеличение частоты инфекционно-воспалительных осложнений со стороны различных органов и систем. Это связано с особенностями становления иммунной системы у новорожденных детей на фоне осложненного течения неонатального периода, а также с применением искусственной вентиляции легких, что благоприятствует повышенной колонизации микроорганизмами покровных тканей и их дальнейшему проникновению внутрь организма и распространению [1, 2, 9, 10].

Цель работы – анализ клинических проявлений, изменений гемограммы и иммунограммы у новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) в раннем неонатальном периоде.

Материалы исследования. Настоящее исследование проводилось в родильном доме Клиники ЧелГМА, отделении реанимации и интенсивной терапии МУЗ ДКБ № 8 в течение 2003–2006 гг.

Под наблюдением находилось 67 новорожденных детей с гестационным возрастом $34,5 \pm 6,5$ недель и массой тела $2018,8 \pm 754,2$ г, которые были разделены на две группы. В основную (1 группу) включены 35 новорожденных с диагнозом РДС (по МКБ–10, код P.22.0), который был выставлен на основании анамнеза беременности и родов, клинических проявлений – развития дыхательной недостаточности II–III степени (по Silverman более 6 баллов, по Downes более 7 баллов), рентгенологического подтверждения РДС [4, 10].

Критерии включения в основную группу: развитие РДС с первых суток, перевод ребенка на ИВЛ в течение 0–24 часов с момента рождения, отсутствие верифицированной TORCH-инфекции, в т.ч. внутриутробной пневмонии, согласие матери на исследование.

Критерии исключения из основной группы: наличие эндокринопатии, врожденных пороков развития плода, гемолитическая болезнь новорожденного, тяжелая черепно-мозговая травма и церебральная ишемия 3 степени, наличие ВИЧ-инфекции у матери.

Контрольную (2 группу) составили 32 здоровых доношенных новорожденных ребенка с физиологическим течением неонатального периода, выписанные на 5–7 сутки в удовлетворительном состоянии домой.

Методы исследования. В настоящей работе проведен анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, оценка факторов риска развития инфекционных осложнений в раннем периоде адаптации у детей, клиническое наблюдение, лабораторное и рентгенологическое обследование новорожденных основной и контрольной групп.

Объектом лабораторного исследования была пуповинная и периферическая кровь новорожденных детей. Исследование венозной крови осуществляли на первые сутки (общий анализ крови и гуморальные показатели иммунитета) и третьи–пятые сутки жизни (общий анализ крови, гуморальные показатели иммунитета и популяционный спектр лимфоцитов) [7, 10].

Гематологическое исследование проводилось на анализаторе «Cell-Dyn 3500R» (США): с определением числа форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лейкоцитарной формулы).

Популяционный спектр лимфоцитов определяли иммунофлюоресцентным методом с использованием моноклональных антител к кластерам дифференцировки $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD22^+$. Определение количества иммуноглобулинов классов М, G, А сыворотки проводили методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле (Mancini G.

et al., 1965) с использованием наборов фирмы ЗАО «Вектор–Бест» (Новосибирск). Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали методом ПЭГ-преципитации с последующим измерением светорассеивания исследуемых образцов сыворотки на спектрофотометре по В. Гашковой с соавт. (1978). Определение размеров ЦИК проводили с помощью модифицированного теста П.В. Стручкова с соавт. (1985).

Все дети (1 и 2 групп) в первые сутки жизни для исключения внутриутробной инфекции были обследованы методом ПЦР на хламидиоз, токсоплазмоз, микоплазмоз, цитомегаловирусную инфекцию, герпесвирусную инфекцию.

Статистическую обработку производили с использованием программ «Exel» и Statistica for Windows 6.0 путем вычисления средней арифметической (M), средней ошибки (m), с определением достоверности различий между группами по критерию Стьюдента (t). Результаты популяционного анализа лимфоцитов представлены в таблицах в виде универсальной средней медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_{25}-Q_{75}$), для выявления достоверности различий использовали непараметрические методы (Манна–Уитни). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Из 35 детей основной группы с диагнозом РДС 3 ребенка (8,52 %) были доношенными (ГВ 37 недель), а 32 (91,42 %) имели гестационный возраст 28–36 недель. Средний гестационный возраст детей первой группы $30,5 \pm 3,2$ недель, масса тела 1770 ± 253 г, длина $38,3 \pm 3,2$ см. Оценка по шкале Apgar на 1-й мин жизни составила $3,42 \pm 0,09$ балла, на 5-й мин жизни – $5,32 \pm 0,05$ балла. Оценку на 5-й мин жизни проводили только у 8 (22,79 %) новорожденных, остальные 27 детей (77,11 %) из основной группы были переведены на ИВЛ в родильном зале.

Все дети первой группы родились от беременностей высокого риска (угроза прерывания, токсикоз в первом триместре, анемия, гестоз, эпизоды острых инфекционных болезней и обострение хронических воспалительных заболеваний). В 3 случаях (8,52 %) встречались такие осложнения, как длительный безводный промежуток, быстрые и стремительные роды, первичная слабость родовой деятельности – 4 (11,42 %), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 4 (11,42 %), тазовое предлежание, тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода. Роды были самостоятельными в 15 случаях (42,94 %), оперативное родоразрешение проведено в 57,12 % случаев: кесарево сечение по поводу тяжелого гестоза, слабости родовой деятельности, тазового предлежания плода, предлежания и/или отслойки плаценты, ухудшения состояния плода в родах.

У 7 (20 %) детей первой группы на 3–5 сутки жизни на фоне РДС отмечалось появление симптомов инфекционного токсикоза и развитие пневмонии, по поводу чего им была назначена адекватная противомикробная терапия. На основании

данных анамнеза, клинической картины, рентгенологических и микробиологических исследований пациентам был выставлен диагноз вентилятор-ассоциированная пневмония [4, 10]. У 8 (22,79 %) новорожденных основной группы на 7–8 сутки жизни развился гнойный трахеобронхит. Несмотря на проводимую терапию, 2 (2,81 %) недоношенных детей из первой группы умерли на 3 и 6 сутки жизни.

В контрольной группе гестационный возраст новорожденных составил $38,1 \pm 2,2$ недель, масса тела при рождении 3490 ± 354 г ($p < 0,05$), длина – $50,9 \pm 1,3$ см. Почти половина детей (43,72 %) родились от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом. Неблагоприятное течение данной беременности и осложнения в родах отмечались у 9 женщин (28,11 %). Средняя оценка по шкале Apgar была в контрольной группе достоверно выше, чем в основной и составила на 1-й мин жизни $6,95 \pm 0,07$ балла ($p < 0,001$), на 5-й мин жизни – $7,97 \pm 0,03$ балла ($p < 0,002$).

Состояние здоровья новорожденных в первые сутки жизни в контрольной группе было расценено как удовлетворительное у 29 детей (82,82 %), среднетяжелое – у 3 детей (8,53 %). Тяжесть состояния была обусловлена транзиторными нарушениями, которые к концу первых суток купировались самостоятельно [10].

Параллельно с оценкой клинического состояния новорожденных проводился анализ клеточного состава пуповинной крови. Результаты представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что в первые часы жизни у детей основной группы в пуповинной крови отмечается достоверное снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина, в сравнении с контрольной группой.

Лейкоцитоз новорожденных был выявлен в обеих исследуемых группах при отсутствии достоверных различий между ними. Гиперлейкоцитоз отмечен только в основной группе. Причем количество лейкоцитов более 30 тыс./мкл отмечено в 8 (22,82 %) случаях, более 40 тыс./мкл – в 3 (8,54 %) случаях [5, 6, 11]. Следует отметить, что 7 (20 %) новорожденных из 11 с признаками гиперлейкоцитоза на 4–7 сутки развили клинику нозокомиальной (вентилятор-ассоциированной) пневмонии и трахеобронхита. Полученные нами результаты об изменениях гемограммы на первые сутки жизни у детей с РДС совпадают с данными большинства исследователей [2, 9, 10]. Лейкоцитоз в первые сутки жизни в контрольной группе объясняется стресс-индуцированными изменениями миграции клеток при переходе плода от внутриутробного к внеутробному существованию. Наиболее высокие показатели ($27-28$ тыс./мкл лейкоцитов) выявлены в контрольной группе у 7 (21,82 %) детей. Во всех этих случаях матери имели в анамнезе аборт и признаки хронической экстрагенитальной патологии.

На 3–5 сутки жизни, как видно из табл. 2, в гемограмме новорожденных основной группы в

Показатели пуповинной крови в обследуемых группах детей

Показатель крови	1 группа (основная)			2 группа (контроль)			P ₁₋₂	
	n	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	n	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅		
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	35	3,4	2,6-4,2	32	4,8	4,5-5,5	0,0001	
Гемоглобин, г/л	35	117	110-125	32	154	145-172	0,05	
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	35	28,4	19,2-35,1	32	22,3	18,2-23,3		
Лимфоциты	%	35	20,5	18,5-22,3	32	20,3	18,3-22,1	
	абс. ч	35	4,79	3,2-4,9	32	4,52	3,3-4,6	
Нейтрофилы, %	35	73,5	63-77	32	74,2	67,2-75,4		
Палочкоядерные, %	35	5,0	3,1-5,2	32	4,07	3,9-4,8		
Сегментоядерные, %	35	72,8	63-74,1	32	67,4	65,7-78,2	0,001	
Эозинофилы, %	35	1,3	0,1-2,1	32	1,2	0,8-1,5		
Моноциты, %	35	5,4	4,6-8,1	32	5,2	4,3-5,7		

Таблица 2

Показатели крови в обследуемых группах детей на 3-5 день жизни

Показатели крови	1 группа			2 группа			P ₁₋₂	
	n	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	n	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅		
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	33	2,9	2,6-3,9	32	4,2	4,2-4,9	0,05	
Гемоглобин, г/л	35	102	89-115	32	124	120-142		
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	33	7,8	6,2-9,4	32	14,2	12,8-14,9	0,001	
Лимфоциты	%	33	48,5	41,3-51	32	58,4	54-58,6	
	абс. ч	33	3,4	3,2-3,9	32	8,29	7,8-8,5	0,005
Нейтрофилы, %	33	36	32-38	32	52,4	50,1-54,3	0,004	
Палочкоядерные, %	33	4,9	4,3-5,4	32	2,2	1,08-2,5	0,005	
Сегментоядерные, %	33	42,4	41,4-56	32	52,4	50,2-52,8		
Миелоциты, %	33	0,1	0,1-0,3	32	-	-		
Эозинофилы, %	33	0,12	0,1-0,2	32	0,41	0,3-0,6	0,002	
Моноциты, %	33	13,6	12,1-14,3	32	8,3	8,2-8,6	0,003	

сравнении с группой контроля сохраняется и прогрессирует тенденция к снижению числа эритроцитов, параллельно происходит снижение числа лейкоцитов.

Снижение количества лейкоцитов у детей с РДС происходит за счёт уменьшения числа нейтрофилов, эозинофилов при возрастании доли лимфоцитов и моноцитов, что является отражением «физиологического перекреста» популяций, характерного для данного периода жизни [7, 10]. Необходимо отметить, что общее число лимфоцитов в группе новорожденных с РДС на 3-5 день жизни вдвое с лишним раза ниже, чем в контрольной группе.

К концу первой недели жизни (3-5 сутки) в основной и контрольной группах детей был проведен анализ популяционного спектра лимфоцитов крови. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что снижение абсолютного числа лимфоцитов в циркуляции в этой группе в сопоставлении с контрольной обусловлено достоверно более низким абсолютным количеством всех изучаемых популяций лимфоцитов: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺. Изменение абсолютных показателей может свидетельствовать о нарушениях лимфопоэза, уменьшении процессов пролиферации клеток, усилении их апоптотической гибели, снижении миграции [2, 9].

Анализ показателей гуморального звена имму-

нитета был проведен в пуповинной крови (табл. 4) и венозной крови новорожденного на 3-5 сутки жизни.

Из табл. 4 следует, что в основной группе новорожденных с РДС содержание иммуноглобулинов первичного иммунного ответа (IgM) в пуповинной крови было достоверно выше, чем в группе здоровых. По мнению многих авторов, повышение уровня IgM в пуповинной крови является показателем инфекционного процесса у новорожденного и/или отражает антигенную стимуляцию плода в антенатальный период [1, 9].

В пуповинной крови основной группы регистрируется более низкий уровень иммуноглобулинов вторичного иммунного ответа (IgA, IgG), что является особенностью недоношенных новорожденных детей [1, 2]. На 3-5 сутки уровень IgA в основной группе остается существенно более низким, чем у здоровых новорожденных, а различия в уровне IgG исчезают. Нивелирование различий по уровню IgG в основной и контрольной группах может быть связано с тем, что у 12 (34,21 %) новорожденных с респираторным дистресс-синдромом была проведена заместительная терапия со 2-4 суток жизни путем внутривенного введения иммуноглобулина G (Пентаглобин) в дозе 5 мл/кг массы тела через день, трехкратно.

Таким образом, риск развития тяжелых проявлений респираторной инфекционной патологии,

Таблица 3

Популяционный спектр лимфоцитов у обследуемых групп детей на 3–5 день жизни

Показатель		1 группа			2 группа			P ₁₋₂
		n	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	n	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	
Лимфоциты	%	33	48,5	41,3–51	32	58,4	54–58,6	0,005
	абс. ч	33	3,46	3,2–3,9	32	8,29	7,8–8,5	
CD3	%	33	44,2	36,8–48,6	32	66,5	64,3–68,4	0,0001
	абс. ч	33	1,52	0,8–1,8	32	5,51	4,8–6,5	
CD4	%	33	32,6	24,3–35,9	32	45,2	42,2–47,3	0,0001
	абс. ч	33	1,12	0,9–1,5	32	3,74	3,2–4,1	
CD8	%	33	20,1	18,2–24,4	32	26,3	24,5–27,9	0,003
	абс. ч	33	0,69	0,4–1,2	32	2,18	1,9–2,5	
CD4/CD8		33	1,4	1,3–1,8	32	1,9	1,5–2,9	
CD22	%	33	4,37	3,4–5,3	32	11,6	10,2–13,2	0,002
	абс. ч	33	0,15	0,1–0,2	32	0,96	0,7–1,1	0,0001

Таблица 4

Показатели гуморального иммунитета пуповинной и венозной крови новорожденных на 3–5 сутки жизни (M ± m)

Показатель	1 группа		2 группа	
	1 сутки (n = 35)	3-5 сутки (n = 30)	1 сутки (n = 32)	3-5 сутки (n = 30)
Ig M, г/л	0,65 ± 0,3	0,82 ± 0,1	0,16 ± 0,02 [#]	0,14 ± 0,01*
Ig A, г/л	0,01 ± 0,02	0,52 ± 0,13	0,06 ± 0,02 [#]	0,09 ± 0,01*
Ig G, г/л	6,04 ± 0,3	9,04 ± 0,3	11,2 ± 0,4 [#]	9,78 ± 0,23
ЦИК усл. ед.	31 ± 3,5	52 ± 2,5	21,1 ± 2,2 [#]	28,3 ± 2,3

Примечание: # – достоверность различий между первой и второй группами в первые сутки жизни, p < 0,05; * – достоверность различий между первой и второй группами на 3–5 сутки жизни, p < 0,05.

установленный более чем у 40 % детей с РДС, находящихся на ИВЛ, формируется на фоне неблагоприятного акушерско-гинекологического анамнеза, нарушений периферического звена эритрона, иммунной системы, характеризующихся развитием признаков анемии, лимфопении, уменьшением численности основных лимфоидных популяций, снижением уровня иммуноглобулинов вторичного иммунного ответа в крови, требующим проведения заместительного введения IgG.

Литература

1. Ветрова, Е.К. Нарушения местного иммунитета дыхательных путей и их коррекция у недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. К. Ветрова. – М., 2007. – 27 с.

2. Влияние применения пентаглобина в неонатальном периоде на динамику иммунологических параметров недоношенных детей на протяжении первого года жизни / Е.В. Аронскинд, И.А. Тузанкина, О.П. Ковтун и др. // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 1. – С. 40–45.

3. Дементьева, Г.Н. Болезни бронхолегочной системы у новорожденных: лекций для врачей / Г.Н. Дементьева. – М.: Медицина, 2004. – 84 с.

4. Клиническое значение анализа крови: пособие для врачей. – М., 1999. – 12 с.

5. Курзина, Е.А. Особенности лейкоцитарной формулы крови новорожденных в период адаптации / Е.А. Курзина, Д.О. Иванов // Педиатрическая

анестезиология и интенсивная терапия: материалы II Рос. конгресса. – М.: БДЦ-пресс, 2003. – С. 184–185.

6. Мазурин, А.В. Пропедевтика детских болезней: учебник для вузов / А.В. Мазурин, И.М. Воронцов. – СПб.: Фолиант, 2000. – 928 с.

7. Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме, при респираторном дистресс-синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, Д.Н. Дегтярев и др. // International Journal on Immunorehabilitation. – 1999. – V. 1, № 1. – P. 82–91.

8. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, А.С. Симбирцев и др. // International Journal on Immunorehabilitation. – 2000. – V. 2, № 1. – P. 175–185.

9. Самсыгина, Г.А. Гематологическая и иммунологическая характеристика внутриутробных инфекций у детей / Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаяева, Н.В. Непокучицкая // Педиатрия. – 1997. – № 4. – С. 59–61.

10. Шабалов, Н.П. Неонатология: учеб. пособие: в 2 т. / Н.П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – Т. 2. – 640 с.

11. Raes, M. Lymphocyte subpopulations in healthy newborn infants: comparison of cord blood values with values five days after birth / M. Raes, P. Alliet, P. Gillis et al. // Journal Pediatric. – 1993. – V. 123, № 3. – P. 465–467.

Поступила в редакцию 11 ноября 2009 г.