стран БРИКС, предложенный российской стороной на 1-й Встрече министров. Российская делегация также приняла участие в Международном семинаре по экологической устойчивости.

Международное сотрудничество Минприроды России в области охраны окружающей среды и обеспечения экологической безопасности развивалось в 2015 г. в рамках многосторонних конвенций и соглашений, международных организаций, а также двусторонних договоров и соглашений со странами СНГ, ближнего и дальнего зарубежья.

Всего, по различным оценкам, Минприроды России на официальном уровне и/или его представители и ученые на экспертном и других уровнях принимают участие в деятельности более чем 50 международных природоохранных организаций.

· каждый человек имеет право на жизнь в наиболее благоприятных экологических условиях;

· каждое государство имеет право на использование ресурсов своей страны для целей развития и обеспечения нужд своих граждан;

· экологическое благополучие одного государства не может обеспечиваться за счёт других государств без учёта их интересов;

**Источники :**

1-Новиков Ю.В. Экология, окружающая среда и человек. М., 2001.

2-Ерофеев Б.В. Экологическое право — М., 2002.

3-Дубовик О.Л. Экологическое право. – М.: Юристъ, 2002.

4-Мировая экономика: глобальные тенденции за 100 лет / Под ред. И.С. Королева. – М: Экономистъ, 2003.

5-Экология человека Учебное пособие Медицинское информацоное агенство,735стр. / Под ред. Ю.П. Пивоваров, Москва, 2008

6-www.ecosystema.ru

**Sources:**

1-Novikov Y. Ecology, environment and people. M., 2001.

2-Erofeev BV Environmental Law - Moscow, 2002.

3-OL Dubovik Environmental law. - M .: Yurist 2002.

4-The World Economy: Global Trends 100 years / Ed. IS Queen. - M: Ekonomist 2003.

5 Human Ecology Textbook medical information, intelligence agency, 735str. / Ed. YP Brewers, Moscow, 2008

6 www.esosystema.ru

# ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

***Боцьковская Мария Алексеевна[1], д.м.н., проф.***
***Чистякова Гузель Нуховна,***
***Шамова Ксения Павловна,***
***Бычкова Светлана Владимировна***

*[1] заочный аспирант Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, Репина 1*

**Аннотация.** С целью оценки особенностей клинико-иммунологической адаптации глубоко недоношенных детей с синдромом задержки роста плода было проведено исследование 54 образцов пуповинной крови новорожденных, в том числе 39 недоношенных с экстремально низкой массой тела, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов (16 детей с СЗРП и 23 ребенка без СЗРП) и 15 доношенных. Обнаружено, что статистически значимых различий в неврологической патологии, инфекционно-воспалительных заболеваниях, дыхательных нарушениях в группах нет. Формирование СЗРП у глубоко недоношенных детей сопровождается более выраженной лейкопенией и лимфоцитозом, повышением уровня $CD3^+$-лимфоцитов.

**Annotation.** In order to evaluate the features of clinical and immunological adaptation of deeply premature infants with fetal growth retardation syndrome, 54 newborn cord blood samples were examined, including 39 preterm infants with extremely low birth weight who were born at the time of pre-early premature birth (16 children with SGA and 23 children without SGA) and 15 full-term. It was found that there are no statistically significant differences in neurological pathology, infectious and inflammatory diseases, respiratory disorders in groups. The formation of SGA in deeply premature infants is accompanied by more pronounced leukopenia and lymphocytosis, an increase in the level of CD3 + lymphocytes.

**Ключевые слова**: недоношенные дети, синдром задержки роста плода, иммунная система.

**Keywords.** Preterm neonates, fetal growth retardation syndrome, immune system.

**Актуальность**

Совершенствование медицинской помощи недоношенным детям является одной из важнейших задач детского здравоохранения. Недоношенность вносит существенный вклад в показатели младенческой и детской смертности, заболеваемости,

средней продолжительности жизни. Проблемы недоношенности могут еще более усугубляться задержкой внутриутробного развития, так как часть недоношенных детей по морфофункциональным и метаболическим показателям, не соответствует своему гестационному возрасту [4, с. 23].

Согласно данным литературы, частота синдрома задержки роста плода (СЗРП) варьирует от 3 до 17‰, перинатальные потери составляют 15‰ среди доношенных и 104,4‰ среди недоношенных новорожденных [2, с. 84].

Перинатальная смертность маловесных детей в 6-10 раз выше, чем новорожденных с нормальной массой тела, а перинатальная заболеваемость составляет от 70 до 80% и является важной социальной и экономической проблемой для государства в связи с высокими затратами на выхаживание, реабилитацию и социальную адаптацию таких детей. Дети, родившиеся с малой массой тела, умирают в 25-30 раз чаще, чем дети нормальной массой тела, и составляют от 55 до 65% от числа умерших на первом году жизни. [1, с. 82-83].

Зарубежные авторы в своих исследованиях, сравнивая недоношенных новорожденных, родившихся от сверхранних преждевременных родов с детьми с СЗРП такого же гестационного возраста, отмечают, что у детей с СЗРП выше показатели смертности, респираторного дистресс-синдрома, некротизирующего энтероколита, позднего начала сепсиса, тяжелой ретинопатии недоношенных и хронических заболеваний легких. Однако повышенный риск данной патологии зависит и от гестационного возраста [9, с. 58; 10, с. 77]. У недоношенных новорожденных с синдромом задержки развития плода отмечается повышенный риск нозокомиальной инфекции, независимо от инфекционного агента, что диктует необходимость изучения иммунологического статуса у данной категории детей [8, с. 62].

Взаимодействие органов и систем в условиях целостного организма у недоношенных детей в течение первых месяцев жизни характеризуется лабильностью регуляции, истощаемостью и разобщенностью механизмов адаптации. Иммунная система новорожденного является определяющей, отвечающей за сохранение постоянства внутренней среды организма, особенно в условиях постнатальной адаптации. Состояние иммунной системы, по мнению Н.Н. Володина и соавт. (2004), с учетом эффективных лечебных и реабилитационных мероприятий обусловливает выживание ребенка [3, с. 21].

Согласно данным литературы, у детей с СЗРП выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β, IL-12, TNF-α и снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-10. Активация гуморального иммунного ответа при данной патологии отражает развитие хронических воспалительных процессов [2, с. 87].

Имеющиеся в литературе данные в большинстве случаев касаются исследований иммунной системы детей с СЗРП при доношенной беременности, крайне мало работ посвященных изучению данной проблемы у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), что и определило цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** оценить особенности клинико-иммунологической адаптации глубоко недоношенных детей с синдромом задержки роста плода

**Материалы и методы**

Проведено исследование 54 образцов пуповинной крови новорожденных, в том числе 39 недоношенных с экстремально низкой массой тела, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов и 15 доношенных. 1-ю группу составили 16 глубоко недоношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития, 2-ю группу – 23 недоношенных ребенка без признаков задержки развития и группу сравнения – 15 доношенных новорожденных детей, ранний неонатальный период у которых протекал без осложнений, а матери их здоровы, беременность и роды были без особенностей.

Исследование включало оценку основных популяций лимфоцитов (CD3+/CD3+, CD19+/CD3–, CD4+/CD3+, CD8+/CD3+, CD16/56+/CD3–, CD4/CD8), ферритина, гаптоглобина, церулоплазмина, IL-4, IL -6, IL -8 и IFN-γ с использованием метода проточной цитометрии.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6. При оценке качественных признаков, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, количественные данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го перцентилей, P25 и P75). Сравнение проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот качественных признаков осуществляли с использованием критерия хи-квадрат ($\chi^2$) и точного критерия Фишера. Сравнение количественных признаков осуществляли с использованием Критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость различий (p), с учетом поправки Бонферони принимали равным менее или равным 0,017.

**Результаты**

Средний гестационный возраст детей основной группы составил 25,87±1,54 недель, в группе сравнения 25,93±1,03недель (p>0,05). Основные антропометрические показатели наблюдаемых детей представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Средние антропометрические показатели при рождении у наблюдаемых детей (M ± m)

| Показатели | Дети с СЗРП (1-я группа, n=16) | Дети без СЗРП (2-я группа n=23) | Доношенные дети (3-я группа сравнения, n=15) | Уровень значимости (p) |
|---|---|---|---|---|
| Средняя масса тела, г | 670,94±157,57 | 839,9±111,99 | 3552,0 ±502,6 | $p_{1-2,1-3,\ 2-3}$<0,0001 |
| Средняя длина тела, см | 30,2±4,14 | 33,38±4,37 | 52,0 ±2,2 | $p_{1-2,1-3,\ 2-3}$<0,01 |
| Средняя окружность головы, см | 22,83±1,33 | 24,44±1,82 | 35,1±1,7 | $p_{1-2,1-3,\ 2-3}$<0,02 |
| Средняя окружность груди, см | 20,17±1,17 | 22,04±2,03 | 35,1±1,7 | $p_{1-2,1-3,\ 2-3}$<0,01 |

Средняя оценка по шкале Апгар у недоношенных обеих групп не отличалась и составила на 1-й минуте жизни у детей 1-й и 2-й групп 3,5±1,03 и 4,03±1,11 баллов соответственно, на 5-й минуте – 5,62±0,5 и 5,76±0,79 баллов. Достоверные различия отмечались только с группой доношенных детей (7,0±0,65 и 7,93±0,45 баллов, p<0,0001 во всех случаях). Состояние детей при рождении оценивалось как тяжелое в 62,5% и 58,6% наблюдений в обеих группах, а в очень тяжёлом состоянии родилось 37,5% и 41,4% недоношенных ($p_{1-2}$>0,05).

Течение раннего неонатального периода новорожденных характеризовалось наличием сочетанной патологии.

У всех недоношенных детей наблюдалось тяжелое перинатальное поражение ЦНС, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) в основной группе встречались в 31,25%, а в группе сравнения – 54,77% (p>0,05). ВЖК I степени регистрировалось в 18,75% и 24,14% случаев, II степени встречалось только у новорожденных без признаков СЗРП у 20,69 % ($p_{1-2}$=0,02), ВЖК III степени у детей основной группы составило 12,5% и 10,35% у новорожденных из группы сравнения. Глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга в 1-й группе наблюдалась в 68,75% случаев, во 2-й группе – 44,82%.

Всем глубоко недоношенным детям был выставлен диагноз респираторный дистресс-синдром, однако бронхолегочная дисплазия регистрировалась практически в 2 раза реже, чем у детей без СЗРП (28,57% и 44,83%).

Внутриутробная инфекция диагностирована у всех недоношенных, пневмония встречалась у половины новорожденных обеих групп. Развитие септического процесса в неонатальном периоде в 3 раза реже отмечалось у детей с СЗРП (10,0% и 33,3% , p>0,05).

Иммунологические показатели пуповинной крови новорожденного отражают степень зрелости иммунной системы, сформировавшейся на протяжении антенатального периода, и являются стартовой характеристикой противоинфекционной резистентности ребенка, от которой в дальнейшем зависит риск реализации инфекционной патологии [6, с. 254]. Согласно полученным данным у всех детей, рожденных от сверхранних преждевременных родов отмечалось достоверное снижение абсолютного количества лейкоцитов (табл.2).

Таблица 2 – Популяционный состав лимфоцитов недоношенных детей в пуповинной крови

| Показатели | Дети с СЗРП (1-я группа, n=16) | Дети без СЗРП (2-я группа n=23) | Доношенные дети (3-я группа сравнения, n=15) | Уровень значимости (p) |
|---|---|---|---|---|
| Лейкоциты $10^9$/л | 4,9 (3,5-5,5) | 6,1 (4,45-7,4) | 10,85 (9,0-14,5) | $p_{1-2,1-3,2-3}$≤0,017 |
| Лимфоциты % | 80 (79,3-85,5) | 72,0 (64,25-79,0) | 34 (29-41) | $p_{1-2,1-3,2-3}$≤0,017 |
| Лимфоциты $10^9$/л | 4,51 (2,79-4,54) | 4,23 (3,2-4,97) | 4,25 (3,16-5,07) | |
| $CD3^+$ % | 58,5 (51,63) | 44 (36,5-64,5) | 50 (39-57) | $p_{1-2}$=0,027 $p_{1-3}$=0,006 |
| $10^9$/л | 2,62 (1,59-2,8) | 1,92 (1,31-2,63) | 1,99 (1,39-2,57) | |
| $CD19^+$ % | 11 (7-15) | 14 (11-20) | 12 (8-15) | |
| $10^9$/л | 0,59 (0,19-0,67) | 0,23 (0,16-0,32) | 0,36 (0,29-0,74) | |
| $CD3^+CD4^+$ % | 40,5 (35-45) | 31 (25,5-41,5) | 37 (29-43) | |
| $10^9$/л | 1,58 (0,93-1,75) | 1,41 (0,79-1,82) | 1,47 (1,04-2,06) | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $CD3^+CD8^+$ % | 19 (11-24) | 13 (10,5-17,5) | 15,5 (12-19) | |
| $10^9$/л | 0,99 (0,23-1,08) | 0,52 (0,34-0,62) | 0,58 (0,43-0,60) | |
| $CD3^-CD16^+56^+$ % | 7 (4-16) | 9,5 (4-18,8) | 5 (3-6,75) | $p_{2-3}$=0,021 |
| $10^9$/л | 0,33 (0,18-0,49) | 0,43 (0,14-1,04) | 0,18 (0,12-0,30) | $p_{2-3}$=0,021 |
| CD4/CD8 | 2,4 (1,62-3,82) | 2,5 (2,06-3,18) | 2,39 (1,79-2,95) | |

Процентное содержание лимфоцитов, напротив, повышено. Наибольшие изменения, как в сторону повышения, так и снижения были выявлены у новорожденных с СЗРП по сравнению с показателями детей 2-й группы и группы сравнения. Доля Т-лимфоцитов у новорожденных с СЗРП также достоверно превышала показатели группы сравнения и на уровне тенденции показатели недоношенных детей без СЗРП. Необходимо отметить, что популяционный состав лимфоцитов у детей 2-й группы был сопоставим с показателями доношенных детей, за исключением численности NK-клеток, уровень которых практически в 2 раза превышал таковые доношенных новорожденных.

Важным информативным показателем состояния иммунной системы новорожденного в периоде адаптации является уровень продукции цитокинов, которые представляют собой связующее звено между иммунитетом, гемостазом, гемопоэзом, ангиопоэзом и неспецифической резистентностью организма, выступает в роли регуляторов всех основных этапов жизнедеятельности [7, с. 66].

При исследовании медиаторов межклеточного взаимодействия было обнаружено, что у всех детей, рожденных от сверхранних преждевременных родов, концентрация IL-8 практически в 6 раз превышала показатели доношенных новорожденных (табл.3).

Таблица 3 – Содержание медиаторов межклеточного взаимодействия у глубоко недоношенных детей

| Показатели | Дети с СЗРП (1-я группа, n=16) | Дети без СЗРП (2-я группа n=23) | Доношенные дети (группа сравнения, n=15) | Уровень значимости (p) |
|---|---|---|---|---|
| | Me (P25-P75) | Me (P25-P75) | Me (P25-P75) | |
| IL-4, пг/мл | 7,25 (0,77-12,4) | 1,02 (0,58-4,93) | 3,33 (2,87-3,47) | $p_{1-3}$=0,014 |
| IL-6, пг/мл | 9,84 (5,16-24,6) | 25,76 (9,8-132,0) | 6,79 (3,54-14,76) | $p_{2-3}$=0,001<br>$p_{1-3}$=0,024 |
| IL-8, пг/мл | 76,87 (39,73-142,2) | 86,1 (55,85-163,4) | 12,02 (6,75-15,6) | $p_{1-3, 2-3}$=0,017 |
| IFN-γ, пг/мл | 11,82 (8,71-12,73) | 10,24 (2,63-12,29) | 1,57 (0,87-2,62) | $P_{1-3, 2-3}$=0,001 |
| Ферритин, нг/мл | 24,07 (23,3-77,7) | 36,11 (22,83-85,81) | 197,4(81,25-292,95) | $p_{1-3, 2-3}$=0,010 |
| Гаптоглобин, мг/дл | 5,65 (3,24-9,7) | 2,88 (0,84-10,6) | 12,14 (6,8-15,54) | $p_{2-3}$=0,010 |
| Церулоплазмин, мг/дл | 10,0 (6,39-16,79) | 12,71(7,93-15,01) | 10,7 (9,27-17,49) | |

Интерлейкин-8 (IL-8) является мощным медиатором воспаления, относящимся к группе хемокинов и повышенный уровень его в пуповинной крови и околоплодных водах ассоциируется с неонатальной бактериальной инфекцией, реперфузионными повреждениями ишемизированной плаценты, преждевременными родами. С другой стороны, IL-8 представляет собой протективный цитокин, обеспечивающий ангиогенез и защиту плацентарных оболочек.

Концентрация IFN-γ у детей 1-й и 2-й группы также была достоверно высокой, при этом наибольший уровень противовоспалительного IL-4 отмечался у новорожденных с СЗРП, что указывает на развитие компенсаторных возможностей, ограничивающих синтез макрофагами провоспалительных цитокинов.

Необходимо отметить высокое содержание IL-6 у детей без СЗРП, что наряду с повышенным уровнем IL-8 указывает на внутриутробное инфицирование.

В клинической практике широко используется определение белков острой фазы воспаления, что обусловлено их ключевой ролью в каскаде реакций неспецифической защиты при патологических процессах [5, с. 142].

Исследование белков острой фазы показало, что уровень ферритина и гаптоглобина у детей от сверхранних преждевременных родов был существенно ниже, чем у доношенных новорожденных, что указывает на нарушение белково-синтетической функции печени. Наименьшее содержание гаптоглобина регистрировалось у новорожденных без СЗРП.

**Заключение**

Известно, что глубоко недоношенные новорожденные с СЗРП характеризуются морфофункциональной незрелостью органов и тканей и составляют группу риска по реализации тяжелой перинатальной патологии. Однако, в литературе нет единого мнения о клиническом течение неонатального периода глубоко недоношенных детей с СЗРП.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют об отсутствии значимых различий в неврологической патологии, инфекционно-воспалительных заболеваний, дыхательных нарушений, что согласуется с данными Boghossian N. S. (2018).

Тем не менее, по результатам настоящего исследования у детей с СЗРП несколько реже наблюдалось формирование БЛД, сепсиса, внутри-желудочковых кровоизлияний, что, по-видимому, может быть обусловлено неравномерным распределением детей относительно гестационного возраста (23-27,6 недель).

Состояние иммунной системы глубоко недоношенных детей вне зависимости от наличия или отсутствия СЗРП характеризовалось лейкопенией, относительным лимфоцитозом, повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) и сниженным содержание ферритина. Формирование СЗРП у глубоко недоношенных детей сопровождается более выраженной лейкопенией и лимфоцитозом, повышением уровня $CD3^+$-лимфоцитов, что свидетельствует об активации Т-клеточного звена иммунной системы. У детей от сверхранних преждевременных родов без СЗРП имеет место повышение численности натуральных киллеров и снижение уровня гаптоглобина. Полученные нами результаты исследования диктуют необходимость изучения клинической адаптации и функциональной активности показателей иммунитета на большой выборке новорожденных.

**Список литературы:**

1. Алтынбаева Г. Б. И др. Факторы риска ранней неонатальной смертности маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденних //Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – №. 2
2. Будюхина О. А. Синдром задержки развития плода—современный взгляд на проблему (обзор литературы) //Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – №. 1 (19).
3. Каракушикова А. С., Рахимова К. В., Абдуллаева Г. М. Особенности иммунного статуса недоношенных детей с перинатальной патологией в раннем неонатальном периоде //Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – №. 1. – С. 20-25.
4. Копцева А. В., Иванова О. В., Виноградов А. Ф. Особенности течения периода адаптации и совершенствование реабилитации недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53. – №. 3.
5. Мухин В. Е., Панкратьева Л. Л., Володин Н. Н. Неонатальный сепсис: проблемы лабораторной верификации диагноза //Pediatriya named after GN Speransky. – 2018. – Т. 97. – №. 1.
6. Ремизова И. И. и др. Иммунологические показатели пуповинной крови детей, родившихся от женщин с урогенитальной инфекцией //Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – №. 3.
7. Чистякова Г. Н. и др. Про-и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – №. 2.
8. Bartels D. B. et al. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight< 1500 g: a multicentre analysis //Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. – 2007. – Т. 92. – №. 6. – С. F449-F453.
9. Boghossian N. S. et al. Morbidity and Mortality in Small for Gestational Age Infants at 22 to 29 Weeks' Gestation //Pediatrics. – 2018. – С. e20172533.
10. Ray J. G., Park A. L., Fell D. B. Mortality in Infants Affected by Preterm Birth and Severe Small-for-Gestational Age Birth Weight //Pediatrics. – 2017. – С. e20171881.