

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ.АКАД. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

**Романюк Оксана Костянтинівна**

УДК 611.018.54+612.112.3 [-053.31:618.33

**ОСОБЛИВОСТІ СТАНОВЛЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ІМУНІТЕТУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ  
ЗАТРИМКОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ**

14.01.10 - педіатрія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ - 2000

Дисертацією є рукопис.  
Робота виконана у Сумському державному університеті.

### **Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор **Маркевич Віталій Едуардович**, Сумський державний університет, завідувач кафедри педіатрії № 2 медичного факультету

### **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Чернишова Людмила Іванівна**, Київська медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України, завідувач кафедри дитячих інфекцій.

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України **Сміян Іван Семенович**, Тернопільська медична академія завідувач кафедри дитячих хвороб

### **Провідна установа**

Український науково-дослідний інститут охорони здоров'я дітей та підлітків, м. Харків

Захист дисертації відбудеться 16.11.2000р. о 13-30 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.04 Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця за адресою: 252004, Київ-4,бульвар Шевченка, 17

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця за адресою: Київ, вул. Зоологічна,3

Автореферат розісланий 12 жовтня 2000року

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук

Кузьменко А.Я.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** В неонатологічній практиці проблема догляду немовлят із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) залишається актуальною (Л.Г.Назаренко, 1992). Синдром ЗВУР є однією з провідних причин високої перинатальної захворюваності та смертності (А.М.Біньковська, 1996, О.І.Сміян, 1998, Т.Ширяєва, Ю.Князєв, 1998). Він суттєво впливає на демографічну ситуацію та генофонд майбутніх поколінь (О.Г.Суліма, Н.Г.Гойда, 1995). Перинатальна смертність серед немовлят із ЗВУР у 4-8 разів вища, ніж у новонароджених із нормальними показниками фізичного розвитку (О.І.Сміян, 1996, М.Амато, 1993).

Поширеність ЗВУР у різних країнах досить нерівномірна. У країнах, що розвиваються, вона досягає 30%, у Латинській Америці - до 24% (А.Т.Бунін, М.В.Федорова, 1988). В Україні в окремих регіонах народження дітей із ЗВУР складає від 10 до 31% (С.М.Янюта, 1997, О.І.Сміян, 1997). Сьогодні прогнозується подальше зростання цієї патології (О.М.Лук'янова, Л.І.Омельченко, 1994).

Аналіз сучасного стану проблеми ЗВУР свідчить, що майже у половини дітей з ознаками ЗВУР у подальшому виникають важкі гострі та хронічні захворювання. Наслідки цього синдрому спостерігаються до 4-6 років, а то і довше (Г.Г.Максименя, 1993, I. Paz, 1993). Вони відстають у розумовому розвитку, у них відмічається порушення метаболічних процесів та імунологічних реакцій (Н.Нурт, 1995). Разом з тим деякі захворювання у дорослому віці пов'язують саме із ЗВУР (Т.Ширяєва, 1998).

Сьогодні існує необхідність удосконалення і конкретизації нині діючої концепції диспансеризації вагітних і антенатального спостереження плода, проведення пошуку неідентифікованих етіологічних факторів ЗВУР. Перспективним є пошук метаболічних маркерів процесів адаптації дітей із ЗВУР, таких, як фібронектин. Останній є важливим складовим компонентом системи резистентності. Він здатний модулювати реакції фагоцитозу в організмі, що несуть основне навантаження у захисті новонародженого.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної програми медичного факультету Сумського державного університету 0197U016606 "Стан вегетативного забезпечення серцево-судинної та травної систем у дітей та дорослих з екологічно несприятливої місцевості".

Напрямок дослідження узгоджено з управлінням охорони здоров'я Сумської обласної державної адміністрації.

**Мета роботи.** Вивчення розповсюдженості та факторів ризику виникнення ЗВУР різної форми, особливостей становлення рівня сироваткового фібрoneктину та його вплив на фагоцитарну активність у немовлят із ЗВУР у неонатальному періоді для об'єктивної оцінки стану тяжкості перебігу адаптації.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчити поширеність та проаналізувати особливості етіологічних факторів ризику та виникнення ЗВУР.
2. Провести морфологічне дослідження фетоплацентарного комплексу при народженні дітей із проявами ЗВУР.
3. Вивчити рівень концентрації фібрoneктину сироватки крові у новонароджених із ЗВУР протягом першого місяця життя.
4. З'ясувати роль фібрoneктину у формуванні неонатальних адаптаційних процесів у дітей із ЗВУР.
5. Дослідити фагоцитарну активність клітин крові у немовлят з ознаками ЗВУР, провести зіставлення з концентрацією фібрoneктину сироватки крові упродовж неонатального періоду.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У результаті аналізу клінічних даних визначено пріоритет факторів ризику розвитку ЗВУР.

На основі морфологічних досліджень показано значення фетоплацентарної недостатності як однієї з основних ланок патогенезу ЗВУР плода.

Вперше розроблені нормативні показники рівня фібрoneктину у здорових доношених та умовно здорових недоношених дітей у неонатальному періоді.

Визначена роль фібрoneктину як показника рівня адаптації здорових новонароджених та немовлят з проявами ЗВУР.

Отримані дані щодо патогенетичної ролі дезадаптації гуморальних та клітинних факторів імунної системи у дітей із ЗВУР.

Вперше проведено зіставлення рівня сироваткового фібрoneктину і фагоцитарної активності нейтрофілів і виявлено їх взаємозв'язок у немовлят із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода у неонатальному періоді.

**Практичне значення роботи.** Визначено питому вагу етіологічних факторів у розвитку ЗВУР, отримані дані про морфофункціональні особливості плаценти при ЗВУР, що дозволить своєчасно формувати в жіночих консультаціях групи ризику вагітних.

Запропоновані нормативні показники концентрації фібрoneктину сироватки крові у здорових дітей протягом неонатального періоду.

Показано інформативне значення визначення концентрації фібронектину у сироватці крові та фагоцитарної активності для прогнозування і діагностики дезадаптації імунологічного гомеостазу у дітей із ЗВУР у неонатальному періоді.

Запропоновані нові підходи у визначенні концентрації фібронектину як показника напруженості адаптаційних процесів у новонароджених.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведено аналіз наукових даних відносно епідеміології, значення різних факторів ризику ЗВУР, стану захисту у новонароджених із ЗВУР. Самостійно обстежено 242 дитини із ЗВУР, що знаходилися в дитячих відділеннях пологових будинків №1 та №2 м.Суми та перебували на лікуванні у неонатологічних відділеннях Сумської обласної клінічної лікарні. Проаналізовано 204 історії пологів, історії розвитку новонароджених та історії захворювань. Брала участь у заборі матеріалу для лабораторних обстежень. Проведений детальний аналіз отриманих результатів та їх узагальнення, сформульовані основні висновки і положення роботи, що виносяться на захист.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати досліджень обговорювалися на наукових засіданнях кафедри дитячих хвороб медичного факультету Сумського державного університету (1998-1999р.). Матеріали дисертації висвітлювалися на підсумкових наукових конференціях медичного факультету СумДУ (1997,1998,1999рр.,Суми), на VI Конгресі патологів України (1998р.,Вінниця), II Конгресі анатомів, гістологів та ембріологів України (1998р., Луганськ), Міжнародному конгресі фізіологів з питань гіпоксії (1998р.,Київ), X з'їзді педіатрів України (1999р., Київ).

**Публікації за темою дисертації.** Результати дисертаційної роботи опубліковані у 4 статтях, розміщених у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 8 наукових праць видано у збірниках матеріалів наукових конференцій, конгресів.

**Обсяг та структура дисертації.** Повний обсяг роботи - 156 сторінок машинописного тексту, з них таблиці, рисунки, список використаної літератури займають 48 сторінок. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, загальної характеристики обстежених дітей та опису методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури (251 джерело, з них 71 – іноземне).

## **ЗМІСТ РОБОТИ**

**Об'єкт та методи дослідження.** Обстежено 242 дитини у періоді неонатального розвитку. Всі випадки ЗВУР було розділено на три форми:

I - гіпотрофічну (52 дітей), II - гіпопластичну (38 дітей), III - диспластичну (36 дітей). В окрему IV групу виділені недоношені діти з проявами ЗВУР (40 дітей). Контрольними були V група - недоношені діти без ознак ЗВУР (42 дитини) та VI група - здорові доношені немовлята (34 дитини). Додатково проаналізовано 204 історії пологів, карт новонароджених та історій хвороб дітей.

Клінічне обстеження проводилося з урахуванням анамнестичних даних матері, перебігу вагітності, вивчення історії пологів, карт новонароджених, об'єктивного статусу дитини, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження. До клінічних методів дослідження входило визначення строку гестації та антропометричне обстеження новонароджених (маса та довжина тіла, обвід головки та грудної клітини, масо-ростовий показник). Результати оцінювалися за таблицями Г.М.Дементієвої (1993). Першочерговим критерієм наявності ЗВУР було зменшення маси тіла порівняно з нормальними параметрами цього показника відповідного гестаційного віку.

Гуморальна система оцінювалася за опсонізуючими властивостями сироватки крові (концентрація фібрoneктину). За допомогою твердофазного імуноферментного аналізу, використовуючи тест-систему Науково-дослідного інституту гематології та переливання крові (м. Москва), визначали рівень сироваткового фібрoneктину. Облік результатів здійснювали за допомогою спеціальної моделі спектрофотометра – Multiskan Titertek (Фінляндія) при 492 нм.

Стан клітинних факторів захисту немовлят визначали за рівнем фагоцитарної активності нейтрофілів, яку вивчали шляхом дослідження інтенсивності поглинання частинок латексу фагоцитами методом визначення фагоцитарного індексу Гамбургера та фагоцитарного числа Райта.

Обстеження проводилися в динаміці, починаючи з першої доби після народження, коли брали кров з пупкової вени, а також на 2-5-ту, 6-10-ту, 11-20-ту та 21-30-ту добу життя.

Плаценти вивчали стандартизованим методом. Матеріал проводили за загальноприйнятою гістологічною методикою з подальшою заливкою у парафін. Зрізи товщиною 5-7мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином, ШИК реактивом та за методом Ван-Гізона.

Патологічні зміни у плаценті діагностували за наявністю ділянок склеювання фібриноідом групи ворсин, спазм капілярів, венул та артеріол, вогнищ інфарктів та крововиливів із некротичними змінами, кальцифікатів різних розмірів, запальної інфільтрації і т.ін..

Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики. Обчислення проводили на комп'ютері IBM - 586 з використанням пакету програм "Microsoft Exel".

### **Результати власних досліджень та їх обговорення.**

Аналіз анамнестичних даних матерів, що народили дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку, показав, що серед факторів розвитку ЗВУР значне місце відводиться материнським факторам. Серед них слід виділити вік вагітних менше 18 та більше 35 років, гестози, обмін-

но-ендокринні порушення, переривання першої вагітності (викидні, медичні аборти), соматичні та інфекційні захворювання під час вагітності.

У жінок віком менше 18 років немовлята з внутрішньоутробною затримкою розвитку плода народжувалися у два рази частіше, що співпадає з літературними даними (В.М.Запорожан та співавт., 1998). Більшість немовлят - 166 дітей (53,89%) народились від першої вагітності, з них 36 (11,69%) у юних матерів, що також є фактором, який сприяє виникненню даної патології (О.В. Горбунова, та співавт., 1997). Після 35 років у вагітних підвищується ризик народження дітей з диспластичною формою ЗВУР у 1,8 рази. Тому можна зробити висновок, що вік матері є одним з факторів, який впливає на частоту ЗВУР та її важкість. В зв'язку з цим планування сім'ї з урахуванням віку є одним з чинників, який впливає на народжуваність здорових дітей, що відіграє важливу роль у покращенні демографічної ситуації у нашій державі.

Простежується пряма залежність між розвитком ЗВУР плода і станом здоров'я матері і в першу чергу з перебігом вагітності, що співзвучно з літературними даними (Л.Г. Назаренко, 1993; В.А. Никитюк, 1997). У більшості жінок (87,34% - 269) вагітність перебігала несприятливо (акушерсько-гінекологічна патологія, соматичні та інфекційні захворювання, напруженість соціально-побутового життя і т.ін.).

Серед соматичної патології найчастіше зустрічалися захворювання дихальних шляхів (26,56%), серцево-судинної системи (18,34%) та нирок і сечовивідних шляхів (17,89%). У 32,12% вагітних виявлені ознаки хронічних запальних процесів різних органів та систем. Кожна третя жінка була з числа часто хворіючих у дитинстві. У кожній п'ятій знаходили прояви алергічної гіперреактивності. Ендокринна патологія матерів при ЗВУР була представлена ожирінням (11,34%) та збільшенням щитовидної залози першої та другої ступені (16,98% і 19,73%). Середнє число екстрагенітальної патології на одну жінку складало 1,57. Одночасно у таких вагітних гінекологічна захворюваність виявлялась у 41,98% і була представлена кольпітами, ерозіями, ендоцервікозами та ін. Разом з тим, практично здоровими серед матерів, які народили дітей із ЗВУР, було 12,86%.

Синдром ЗВУР формувався на фоні раннього гестозу у 28,67% вагітних, пізнього гестозу - у 29,87%, гіпотонії - у 21,54% жінок. Загроза переривання вагітності мала місце у кожній третій вагітній. Анемію діагностовано у кожному другому випадку. Гострі респіраторні вірусні інфекції під час вагітності спостерігались у 52 жінок (16,88%), розвиток або прогресування запальних процесів сечовивідних шляхів виявляли у 26 вагітних (8,44%).

Найвищий процент ускладнень перебігу вагітності спостерігався у матерів дітей з диспластичною формою. У 12 жінок (30,77%) робота була пов'язана із шкідливими факторами: високе забруднення повітря парами токсичних речовин, вібрація та дія високих температур, висока концен-

нтрація пилкових частинок( робота на в/о Хімпром, в/о ім. Фрунзе, комвой22но-прядильній фабриці).

Таким чином, результати проведеного клінічного дослідження показують, що ЗВУР залишається мультифакторною патологією і вимагає комплексного підходу на всіх етапах діагностики та профілактики цього синдрому.

Морфологічне дослідження плаценти жінок, які народили немовлят із ЗВУР, показало, що у всіх випадках в тій чи іншій мірі мала місце фетоплацентарна недостатність. Ступінь її вираження зумовлювала формування ЗВУР різної форми.

Найбільш різко ознаки порушення плацентарного кровообігу спостерігалися у фетоплацентарних комплексах матерів, які народили дітей із ЗВУР диспластичного типу. В меншій мірі вони виявлялися при ЗВУР гіпопластичного типу, а при народженні немовлят із ЗВУР гіпотрофічного типу поряд з дистрофічно-інволютивними змінами в достатній мірі спостерігалися компенсаторно-приспосувальні процеси у системі ворсинчастого дерева плаценти . З ознаками ЗВУР нами обстежено 166 немовлят, з них було 68 хлопчиків (40,96%) та 98 дівчаток (59,04%). Група дітей із ЗВУР гіпотрофічної форми складала 52 новонароджених (31,33%), гіпопластичної форми - 38 (22,89%), диспластичної - 36 (21,69%), недоношених із проявами ЗВУР - 40 (24,09%). Слід відмітити, що при дослідженні архівних матеріалів сліпим методом за для визначення розповсюдженості згаданої патології серед загальної популяції розподіл новонароджених за формою ЗВУР мав інші пропорції. Так, гіпотрофічна форма зустрічалася у 55,19% випадках, гіпопластична - у 18,51%, диспластична 12,66%.

Неонатальний період у дітей з проявами ЗВУР характеризувався високою захворюваністю, яка знаходилася в прямій залежності від форми затримки розвитку плода. Так, при ЗВУР ГТ патологічні стани виявлялись у 34,56% немовлят і проявлялись переважно перинатальною енцефалопатією з підвищенням нервово-рефлекторної збудливості, респіраторними інфекціями, котрі частіше, ніж у здорових немовлят ускладнювалися гострим бронхітом, і мали тенденцію до затяжного перебігу.

У немовлят із ЗВУР гіпопластичної форми патологічні стани спостерігались у 46,45% і проявлялися морфофункціональною незрілістю, порушенням мозкового кровообігу першої та другої ступеней, ознаками збудження, які швидко, до кінця першої доби життя, змінювалися картиною пригнічення ЦНС, порушеннями терморегуляції.

Новонароджені з диспластичною формою ЗВУР частіше мали більш виражені прояви порушення гемоліквородинаміки. Крім того у них частіше (66,36 %) виявляються синдром пригнічення, синдром рухових порушень та гіпертензивно-гідроцефальний синдром. Перинатальні ура-

ження центральної нервової системи у немовлят із ЗВУР спостерігались у 41,56 % випадків, інфекційні ускладнення – у 36,6 %, дихальні розлади – у 25,43 %, анемія – в 52,26 % випадків.

Таким чином, клінічне спостереження за дітьми із ЗВУР показало, що у них постнатальна адаптація до позаутробного життя проходить з численними ускладненнями та високою захворюваністю, що зумовлено тривалими несприятливими впливами під час внутрішньоутробного розвитку. Остання знаходилась у зворотній залежності від маси тіла і гестаційного віку, що співпадає з літературними даними (B.Zarrogne, M.Kaminski, N. Zelong, 1993).

За даними більшості науковців, у новонароджених дітей, що народилися від матерів групи ризику, в тому числі у немовлят із ЗВУР відмічаються зміни як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету (B.Abrams, S. Selvin, 1995; I.K. Paz, D.S.Seidman, Y.L. Danon, 1993).

Нами особливо чітко це було прослідковано на прикладі динаміки сироваткової концентрації фібронектину. Визначення рівня ФН у сироватці крові протягом неонатального періоду показало, що у доношених немовлят концентрація цього опсонічного білка характеризується значною динамічністю: після народження -  $129,31 \pm 6,41$  мкг/мл, на 2-5 доби життя –  $37,35 \pm 2,70$ , на 6-10 доби –  $73,32 \pm 3,39$ , на 11-20 доби –  $110,90 \pm 4,54$ , на 21-30 доби –  $159,07 \pm 10,56$  мкг/мл. (табл.1).

Упродовж раннього неонатального періоду концентрація ФН різко знижується, цілком можливо, в зв'язку з його інтенсивним використанням. Окрім того, синтез власного глікопротеїду, в переважній більшості гепатоцитами, ще не може відповідати потребам організму, оскільки в період переважання катаболічного обміну речовин у перші дні життя основну функціональну навантаження виконують клітини печінки, як універсальні джерела синтезу білків плазми крові (S.D.Biystone, J.E.Kaplan, 1993; S.K.Acharya, S.Dasarathy, M. Irshad, 1995).

Становлення адаптаційних процесів до кінця першого місяця позаутробного життя характеризується поступовим зростанням концентрації опсонічного білка, що, власне, і забезпечує адекватні захисні реакції здорового новонародженого до умов позаутробного життя. Таким чином, досить вірогідно, що за концентрацією фібронектину у сироватці крові можна судити про рівень адаптаційних можливостей новонароджених дітей.

У недоношених немовлят концентрація ФН у сироватці крові впродовж неонатального періоду значно нижча, ніж у здорових новонароджених. Лише на 20 добу життя рівень досліджуваного опсонічного білка вирівнюється з концентрацією ФН на момент народження, але залишається суттєво нижчим (28,3 %), ніж у здорових дітей, що свідчить про значно нижчий рівень компенсаторних реакцій організму недоношених немовлят із ЗВУР в процесі адаптації у порівнянні з недоношеними дітьми без ознак ЗВУР і особливо з доношеними новонародженими.

Кореляція у недоношених немовлят із ЗВУР рівня ФН з гестаційним віком та масою тіла при народженні була низькою ( $r_{xy} = + 0,23$ ) та ( $r_{xy} = + 0,32$ ), що значно нижче, ніж в умовно здорових недоношених новонароджених. Зниження рівня кореляції у дітей із ЗВУР пов'язано із загальним зниженням концентрації ФН у цих немовлят у зв'язку з пригніченням функції клітин, що синтезують даний глікопротеїд і в першу чергу гепатоцитів (E. Roeb, S. Matern, 1993).

У всіх обстежених групах дітей із ЗВУР концентрація ФН знаходилася на низьких рівнях, що свідчить про деяку неповноцінність у них опсонічної функції білків плазми крові. Це призводить до зниження рівня адаптаційних механізмів у неонатальному періоді новонароджених із ЗВУР, так як ФН являється важливою складовою системи резистентності. У зв'язку з недосконалістю механізмів специфічного імунітету у новонароджених, основне навантаження у захисті від інфекцій несуть клітинні та гуморальні фактори захисту і в тому числі фібронектин.

Зменшення концентрації сироваткового ФН є прогностично несприятливим чинником (Я.М.Ена та співавт., 1991; Е.В.Васильєва та співавт., 1991). Вірогідність сприятливого наслідку захворювань, які супроводжуються гіпофібронектиемією, складає 37,5% проти 90% при нормальному рівні ФН в крові (Ю.И.Пикуза та співавт., 1988). Ці дані вказують на патогенетичне значення ФН і можливість визначення його концентрації у крові з діагностичною та прогностичною метою.

Таким чином, результати нашого дослідження показали значну динамічність сироваткової концентрації ФН впродовж неонатальної адаптації у здорових новонароджених, недоношених немовлят та дітей, які народилися з затримкою внутрішньоутробного розвитку. Рівень сироваткового ФН чітко корелює з гестаційним віком, масою тіла новонароджених, важкістю клінічного перебігу немовлят із ЗВУР. Найбільш глибокі порушення сироваткової концентрації ФН виявлені у немовлят із ЗВУР диспластичного типу.

Зниження концентрації ФН у дітей із ЗВУР може бути свідченням порушення адаптації організму у постнатальному періоді. Наша думка співпадає з літературними даними, котрі вказують на зменшення опірності організму хворих при зниженні концентрації фібронектину в плазмі крові [К.В.Воронін та співавт., 1994; Я.М.Ена та співавт., 1991; Е.В.Васильєва та співавт., 1991).

Сучасні дослідження показали, що фібронектин включається в систему фагоцитозу, визначаючи та модулюючи фагоцитарну активність нейтрофілів (S.D. Biystone, J.E. Kaplan, 1993).

Порівняння показників фагоцитарної активності клітин крові на момент народження засвідчує чітку кореляцію між рівнем концентрації ФН та станом клітинних факторів резистентності. Відносно високому фагоцитарному індексу Гамбургера та фагоцитарному числу Райта у здорових доношених дітей відповідає висока концентрація фібронектину в плазмі крові - ( $r_{xy} = +0,49$ ) для числа Райта та ( $r_{xy} = +0,61$ ) для індекса Гамбургера.

У недоношених немовлят та новонароджених з явищами затримки розвитку при низьких рівнях концентрації ФН спостерігається зниження процентного вмісту фагоцитуючих нейтрофілів та пригнічення їх здатності до поглинання. (табл.2).

Ранній неонатальний період характеризується достовірним зниженням показників фагоцитарної активності у всіх групах дітей з ознаками затримки розвитку. Вивчення взаємозв'язку між динамікою опсонічної функції ФН та клітинною ланкою резистентності в критичному періоді свідчить про наявність помірної прямої позитивної кореляції ( $r_{xy}=+0,39$  -фагоцитарне число та  $r_{xy}=+0,51$  - фагоцитарний індекс).

На 6-10 доби життя показники фагоцитарної активності майже відновлюються за своїми властивостями до рівня такої при народженні. Проте у порівнянні з такими ж даними у здорових доношених виявляється їх достовірне відставання у всіх групах обстежуваних немовлят, відповідно, для фагоцитарного індекса та фагоцитарного числа на 14,34 % ( $p<0,01$ ) та 36,25% ( $p<0,001$ ) у недоношених дітей, на 15,23% ( $p<0,01$ ) та 31,25% ( $p<0,001$ ) у дітей із ЗВУР ГТ, на 23,26% ( $p<0,001$ ) та 30,26% ( $p<0,001$ ) у дітей із ЗВУР ГП, на 21,34 % ( $p<0,001$ ) та 39,24% ( $p<0,001$ ) у дітей із ЗВУР ДП, на 17,32 % ( $p<0,05$ ) та 33,27% ( $p<0,001$ ) у недоношених дітей із ЗВУР .

Упродовж першого місяця життя спостерігається повільне зростання фагоцитарної активності нейтрофілів, яка на кінець неонатального періоду за всіма досліджуваними параметрами перевищує таку у немовлят на момент народження. В той же час слід зауважити, що рівень активізації фагоцитарної функції нейтрофілів у хворих дітей не забезпечує повноцінного захисту організму до впливу різних несприятливих факторів зовнішнього середовища і інфекційних агентів, що проявляється високою захворюваністю таких немовлят. Поясненням цьому факту є те, що все ж таки фагоцитарна активність клітинних елементів крові у цих дітей залишається достовірно нижчою від такої у здорових доношених новонароджених .

Таким чином, нами виявлено, що у новонароджених із явищами затримки внутрішньоутробного розвитку відмічається низький рівень фагоцитарної активності клітинних елементів крові, що зумовлює затруднений процес адаптації немовлят з обтяжливим анамнезом в умовах позаутробного існування і проявляється клінічно важким станом та високою захворюваністю. Дефіцит компенсаторних можливостей клітинних факторів імунітету зберігається і на кінець раннього періоду новонародженості.

Без сумніву, що відставання становлення процесів фагоцитозу зумовлене як морфологічною та функціональною незрілістю клітин крові, так і дефіцитом гуморальних факторів, які модулюють фагоцитарну активність нейтрофілів і в першу чергу фібрoneктину ( Н.А.Фёдоров , П.А.Гамзатова, 1995).

Таким чином, визначення концентрації ФН у новонароджених протягом періоду неонатальної адаптації допоможе правильно оцінити становлення системи гуморальних ланок захисту організму немовлят в умовах позаутробної адаптації до впливу різних факторів зовнішнього середовища. Концентрація ФН може бути маркером формування і реакції клітинних факторів імунітету новонароджених в процесі адаптації.

Отже, можна стверджувати, що виявлені нами низькі показники гуморальних і клітинних факторів імунітету на момент народження у немовлят із ЗВУР, а також сповільнене їх формування протягом усього періоду неонатальної адаптації пояснюють ті глибокі клінічні прояви порушення захисних і пристосувальних реакцій у дітей з явищами внутрішньоутробної затримки розвитку під час позаутробного життя.

Отримані результати обґрунтовують включення в комплексну терапію при виходжуванні дітей із ЗВУР в разі необхідності компонентів гуморальної ланки захисту.

### **Висновки.**

1. Розповсюдженість синдрому ЗВУР серед новонароджених складає 9,9%. Найчастіше (55%) зустрічається гіпотрофічна форма, гіпопластична форма - у 19% випадків, а диспластична виявляється – у 12%. Серед недоношених новонароджених прояви ЗВУР діагностуються у 14% випадків.
2. У виникненні ЗВУР значне місце відводиться таким материнським чинникам, як акушерська патологія (гестози – 57%, загроза переривання вагітності – 31,24%), анемія вагітних – 50,12%, гінекологічна патологія - 41,98%, гіперплазія щитовидної залози – 35%, висока захворюваність у дитинстві – 30,23%, захворювання дихальних шляхів - 24,56%, серцево-судинної системи – 18,34%, органів виділення – 17,89%. В цілому вплив несприятливих факторів у дітей із ЗВУР спостерігався в 3-5 разів частіше, ніж у здорових новонароджених.
3. Морфологічним еквівалентом виникнення ЗВУР є порушення дозрівання і морфофункціонального становлення хоріальних ворсин, судинного русла плаценти з наступним розвитком фетоплацентарної недостатності. У плаценті переважають структурні патологічні процеси над компенсаторно-пристосувальними. Глибина їх проявів зумовлює форму затримки внутрішньоутробного розвитку.
4. Концентрація фібрoneктину сироватки крові у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку впродовж всіх строків спостереження нижча, ніж у здорових немовлят. Це вказує на недостатність у них адаптаційних можливостей у неонатальному періоді.
5. Рівень сироваткового ФН раціонально використовувати, як один з показників імунологічної адаптації дітей у неонатальному періоді.

6. Низький рівень концентрації фібрoneктину у сироватці крові у новонароджених із ЗВУР позитивно корелює з пригніченням фагоцитарної активності нейтрофілів.

### **Практичні рекомендації.**

1. Напрацьовані показники рівня ФН сироватки крові дітей у неонатальному періоді можуть використовуватися лікарями –неонатологами як нормативні. У здорових доношених немовлят рівень ФН у сироватці пуповинної крові складає  $129,31 \pm 6,41$  мкг/мл в межах коливання від 104,45 до 151,80 мкг/мл. В умовно здорових недоношених немовлят концентрація його знижена до  $89,33 \pm 2,69$  мкг/мл з межами коливання від  $71,04 \pm 1,34$  до  $100,60 \pm 2,34$  мкг/мл.

2. Найнижчі показники ФН сироватки крові у новонароджених реєструються на 2-5 доби життя ( у здорових доношених –  $37,35 \pm 2,7$ , в умовно здорових недоношених –  $31,11 \pm 2,31$  мкг/мл), що співпадає з критичним періодом неонатальної адаптації. В подальшому спостерігається поступове підвищення рівня ФН і досягнення вихідного рівня до кінця періоду новонародженості. Це дозволяє рекомендувати використовувати визначення концентрації сироваткового ФН як одного з показників імунологічної адаптації новонароджених.

3. При догляді та лікуванні новонароджених зі ЗВУР слід враховувати, що критичний період неонатальної адаптації у них характеризується різким (у 4,3рази) зниженням сироваткового рівня ФН. Подальше відновлення вихідного рівня сироваткового ФН відбувається значно повільніше, ніж у здорових доношених немовлят. До кінця періоду новонародженості не відновлюється необхідна для становлення адекватних захисних реакцій фібрoneктинемічна активність сироватки крові. Це зумовлює важку клінічну картину перебігу неонатальної адаптації у таких дітей.

4. Для оцінки стану резистентності новонароджених зі ЗВУР раціонально використовувати визначення активності фагоцитозу. У них захисні функціональні властивості фагоцитів значно знижені. В процесі неонатальної адаптації не відбувається повноцінного їх становлення. Фагоцитарна активність клітин крові позитивно корелює з рівнем сироваткового ФН.

5. Серед новонароджених зі ЗВУР найнижчі показники захисних властивостей організму мають немовлята з диспластичною формою. Це зумовлює їх високу захворюваність та смертність у неонатальному періоді та на протязі подальших строків життя. Ці новонароджені відносяться до групи високого ризику важкості перебігу неонатальної адаптації та інфекційної захворюваності.

### **Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Маркевич В.Е., Романюк О.К., Сміян С.А., Пилипець І.В. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода: причини, патогенез, класифікація, лікування // Вісник Сумського державного університету.-1998. - № 1.- С.118-122.

- 2.Маркевич В.Е., Романюк О.К., Сміян С.А., Пилипець І.В.Особливості становлення гуморальних та клітинних факторів неспецифічного захисту у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку // Вісник Сумського державного університету.-1999.- № 1.- С.111-115.
- 3.Романюк О.К.Фібронектин плазми крові як показник рівня адаптації новонароджених дітей // Вісник Сумського державного університету.-1999.- № 2.- С.114-119.
- 4.Сміян О.І., Бинда Т.П.,Січненко П.І., Романюк О.К. Морфофункціональні особливості адаптації новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді // ПАГ. – 1999. - №4.-С.17-18.
- 5.Жернова Я.С, Вержанський П.С, Сухарев А.Б., Романюк А.М., Романюк О.К. Значення патології фетоплацентарного комплексу у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода при інфікуванні вагітних // УІ Конгрес патологів України : Судинні і онкологічні захворювання : Морфогенез і екологічний патоморфоз.- Вінниця.-1998.- С.239-241.
- 6.Романюк О.К.Динаміка концентрації фібронектину плазми крові новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку // Матеріали итоговой конференції медичного факультета СумГУ: Современные проблемы клинической и экспериментальной медицины. – Сумы. – 1998. – С.14-15.
7. Романюк О.К.Фактори ризику виникнення затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) //Матеріали підсумкової конференції медичного факультету СумДУ: Сучасні проблеми клінічної та експериментальної медицини. – Суми. – 1999 – С.96-97.

### **АНОТАЦІЇ**

Романюк О.К. Особливості становлення показників імунітету у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку .- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія.Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, Київ,2000.

У дисертації представлені результати вивчення рівня сироваткового фібронектину та фагоцитарної активності клітин крові у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку протягом неонатального періоду. Досліджені фактори ризику та значення фетоплацентарної недостатності у виникненні різних форм ЗВУР. Показана роль фібронектину як маркеру важкості перебігу неонатальної адаптації у немовлят із ЗВУР. Визначено динаміку концентрації фібронектину у здорових новонароджених та умовно здорових недоношених немовлят протягом неонатального періоду. Показаний прямий зв'язок рівня сироваткового фібронектину з фагоцитарною активністю нейтрофілів у новонароджених.

Ключові слова: новонароджені, затримка внутрішньоутробного розвитку, фібронектин, фагоцитарна активність, неонатальна адаптація.

Романюк О.К. Особенности становления показателей иммунитета у новорожденных с задержкой внутриутробного развития .- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Педиатрия. Национальный медицинский университет им.А.А.Богомольца, Киев,2000.

В диссертации представлены результаты изучения уровня сывороточного фибронектина и фагоцитарной активности клеток крови у новорожденных с задержкой внутриутробного развития в течении неонатального периода. Исследованы факторы риска и значение фетоплацентарной недостаточности при возникновении различных форм ЗВУР.

Выявлено, что у женщин после 35 лет возрастает риск рождения детей со ЗВУР диспластического типа. Синдром ЗВУР чаще возникает у беременных, страдающих соматической и акушерско-гинекологической патологией, а также у женщин с вредными условиями труда.

Во всех случаях синдром ЗВУР формировался на фоне фетоплацентарной недостаточности., степень выраженности которой обуславливала разную форму задержки внутриутробного развития плода.

Клиническое обследование новорожденных с признаками ЗВУР показало, что неонатальный период у них характеризовался высокой заболеваемостью – 34,56% у детей со ЗВУР гипотрофической формы, 46,45% у детей со ЗВУР гипопластической формы и 66,36% у детей со ЗВУР диспластической формы.

Показана роль фибронектина как маркера тяжести течения неонатальной адаптации у новорожденных со ЗВУР.Наработаны нормативные показатели сывороточной концентрации ФН у здоровых новорожденных в течение первого месяца жизни. Выявлена динамика концентрации фибронектина у здоровых новорожденных и условно здоровых недоношенных детей в течении неонатального периода, которая свидетельствует о наличии критического периода в постнатальной адаптации на 2-5 сутки жизни. У новорожденных со ЗВУР уровень сывороточного ФН значительно ниже, чем у здоровых детей.Наиболее низкие показатели ФН обнаружены у детей с диспластической формой ЗВУР, а также недоношенных новорожденных с признаками задержки внутриутробного развития . Этим объясняется недостаточный уровень адаптационных возможностей этих детей на протяжении неонатального периода и высокая их заболеваемость.

Показана прямая связь уровня сывороточного фибронектина с фагоцитарной активностью нейтрофилов у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Выявлено, что показатели клеточного иммунитета у детей со ЗВУР значительно снижены на протяжении всего неонатального периода и тесно коррелирует с низким уровнем сывороточного фибронектина.

Ключевые слова: новорожденные, задержка внутриутробного развития, фибронектин, фагоцитарная активность, неонатальная адаптация.

Romanjuk O.K..The features of formation of unspecific system of protection of organism at newborn with a delay of intrauterine development.- The manuscript. The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a speciality 14.01.10 - Pediatrics. National medical university A.A.Bogomoltsa, Kiev, 2000.

In the dissertation the results of study of a level of serous fibronectin and phagocytic activity of crates of blood at newborn with a delay of intrauterine development in current neonatal period are submitted. The factors of risk and meaning of fetoplacental incompetence are investigated at occurrence of the various forms of the delay of intrauterine development of a fetus. The role of fibronectin as marker of weight of current neonatal adaptation at newborn with the delay of intrauterine development of a fetus is shown. Dynamics of concentration of fibronectin at healthy newborn and conditionally healthy preterm children in current neonatal period is revealed. Is shown the connection of a level of serous fibronectin with phagocytic activity of neutrophils at newborn. Key words: newborn, delay of intrauterine development, fibronectin, phagocytic activity, neonatal adaptation.