

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616-001.8-002-053.31]-07

КРАСТЕЛЁВА
Ирина Михайловна

**КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
И МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ
В АСФИКСИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2011

Работа выполнена в ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: **Шишко Георгий Александрович,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой неонатологии и
медицинской генетики ГУО «Белорусская
медицинская академия последипломного
образования»

Официальные оппоненты: **Войтович Татьяна Николаевна,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий 2-й кафедрой детских болезней
УО «Белорусский государственный меди-
цинский университет»

Новикова Валентина Ивановна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии ФПК
и ПК УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский
университет»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный
медицинский университет

Защита состоится 18 мая 2011 г. в 12.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 в УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» апреля 2011 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



Волкова

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы сохраняется высокая заболеваемость новорожденных отдельными патологическими состояниями, среди которых лидирующее положение занимает внутриутробное инфицирование и гипоксические состояния, предопределяющие высокий риск инвалидизации [Шишко Г.А., 2007; MacDonald M.G. et al., 2005]. Вследствие неспецифичности проявлений внутриутробных инфекций (ВУИ) часто любые патологические состояния у новорожденных расцениваются как последствия внутриутробной и постнатальной гипоксии, хотя во многих случаях гипоксия является следствием или проявлением ВУИ [Володин Н.Н. и др., 2000; Цхай В.Б. и др., 2002]. ВУИ в первые дни жизни, особенно у недоношенных детей может иметь нечеткую клиническую симптоматику, а также неспецифические изменения лабораторных показателей. Сложность пренатальной диагностики приводит во многих случаях к несвоевременному назначению профилактических и лечебных мероприятий, что, в свою очередь, может обусловить невынашивание беременности, преждевременные роды, осложненное течение раннего постнатального периода адаптации новорожденных. Многие из ВУИ сопровождаются высокой смертностью, затяжным течением процесса, мультиорганным поражением, инвалидизацией выживших детей [Кистенева А.Б., 2003; Барычева Л.Ю., 2004]. Манифестация внутриутробного инфицирования может носить отсроченный характер. С учетом того, что в большинстве случаев внутриутробного инфицирования не отмечается развития инфекционной болезни, и лишь 12–14% из них сопровождаются манифестацией инфекционного процесса [Чакветадзе С.С., 2004], разработка эффективных методов профилактики и диагностики ВУИ приобретает особую актуальность. Одним из возможных путей решения этой проблемы может быть urgentный, полибиотопный, вирусологический и микробиологический контроль, который является достаточно дорогостоящим.

С позиций прогнозирования реализации и тяжести течения инфекционной патологии особое внимание уделяется диагностике системного воспалительного ответа (СВО). До настоящего времени четкие общепризнанные критерии СВО у новорожденных детей отсутствуют, и роль медиаторов воспаления у них изучена недостаточно [Володин Н.Н. и др., 2000]. Еще больше спорных вопросов возникает при попытках диагностики СВО у недоношенных новорожденных. В последние годы среди изучаемых маркеров воспалительного ответа внимание исследователей сконцентрировано на интерлейкинах (ИЛ): ИЛ-6, ИЛ-8 и факторе некроза опухоли- α (ФНО- α). В то же время установлено, что более надежными

маркерами системных и локальных воспалительных процессов, длительное время циркулирующими в крови новорожденного, являются растворимые рецепторы ФНО- α , в частности, p55.

Таким образом, актуальной задачей современной неонатологии является выявление ранних и специфичных диагностических маркеров ВУИ и интранатальной гипоксии, разработка новых информативных, статистически значимых критериев прогноза течения раннего периода адаптации и поиск факторов, позволяющих определить объемы терапии у новорожденных, родившихся в асфиксии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами. Исследование выполнено в рамках отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы укрепления здоровья женщин и детей, направленные на решение демографических проблем в государстве» по теме задания «Оптимизация лечебно-диагностического процесса при патологии беременных и новорожденных с перинатальной гипоксией на основании исследования маркеров системного воспаления и оксидативного стресса» (номер государственной регистрации 20100994, дата регистрации 17.05.2010 г., срок выполнения – 2010–2012 годы). Тема исследования соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2006–2010 годы, утверждённым Указом Президента Республики Беларусь № 315 от 06.07.2005 г.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: прогнозирование тяжести клинического течения раннего неонатального периода, объемов терапии и определение риска развития инфекционно-воспалительного процесса у новорожденных, родившихся в асфиксии на основании комплексного исследования маркеров системного воспаления и воспалительных изменений плаценты.

Задачи исследования:

1. Исследовать взаимосвязь между наличием и выраженностью воспалительных изменений в плаценте и тяжестью состояния новорожденных детей.
2. Определить диагностически значимые уровни интерлейкина-8, фактора некроза опухоли альфа, растворимого рецептора фактора некроза опухоли альфа p55 в моче доношенных и недоношенных новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар и выявить наиболее информативные клиничко-лабораторные критерии для диагностики системного воспаления.

3. Установить прогностическую значимость уровней фактора некроза опухоли альфа, растворимого рецептора фактора некроза опухоли альфа р55 и интерлейкина-8 в ранней диагностике внутриутробных инфекций и оценке тяжести течения патологических процессов в раннем неонатальном периоде.

4. Изучить взаимосвязь между клиническими характеристиками, параметрами лечения и маркерами системного воспалительного ответа и на основе оценки этих взаимосвязей разработать способ прогнозирования особенностей клинического течения раннего неонатального периода, объемов терапии и определения риска развития инфекционно-воспалительного процесса у новорожденных, родившихся в асфиксии.

Объект и предмет исследования. Объектом являлись доношенные и недоношенные новорожденные дети. Предметом исследования служили последы, моча новорожденных детей, венозная и капиллярная кровь, а также лабораторные данные, параметры интенсивной терапии, метаболического и микробиологического мониторинга.

Положения, выносимые на защиту

1. Воспалительные поражения плаценты бактериального или вирусно-бактериального происхождения значительно повышают риск развития внутриутробной инфекции у новорожденных детей (отношение шансов – 1,60, коэффициент риска – 1,21), а при инфицировании плаценты вирусом простого герпеса I и II типа возрастает частота развития церебральной ишемии ($\chi^2=8,83$, $P=0,003$), рождения маловесного ребенка ($\chi^2=4,97$, $P=0,0258$). У недоношенных новорожденных детей выраженность воспалительного процесса в плаценте имеет прямую положительную корреляционную связь с частотой развития и тяжестью асфиксии ($\chi^2=4,47$, $P=0,0226$).

2. У недоношенных детей, рожденных в тяжелой асфиксии, отмечались максимальные уровни растворимого рецептора фактора некроза опухоли альфа р55 в моче на 1–3 сутки жизни, что свидетельствует об интенсификации системного воспаления на фоне тяжелой асфиксии.

3. Повышение уровня растворимого рецептора фактора некроза опухоли альфа р55 в моче на 1–3 сутки жизни более 28,9 нг/мл является прогностически значимым критерием реализации внутриутробной инфекции у новорожденных детей и критерием тяжести течения раннего постнатального периода у недоношенных новорожденных.

4. Имеется тесная прямая корреляционная связь между уровнем растворимого рецептора фактора некроза опухоли альфа р55 в моче на 1–3 сутки жизни, длительностью искусственной вентиляции легких ($\chi^2=7,69$; $P=0,0055$), продолжительностью инфузионной терапии ($\chi^2=6,43$; $P=0,00112$) и, соответственно, ограничением энтеральной нагрузки, дли-

тельностью антибактериального лечения ($\chi^2=4,04$; $P=0,0445$), фототерапии ($\chi^2=3,95$; $P=0,0469$) и уровнем гипербилирубинемии у недоношенных новорожденных детей. У доношенных новорожденных с патологическим течением раннего постнатального периода такой связи нет.

Личный вклад соискателя. Тема диссертации предложена научным руководителем. Соискателем лично выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации [2], сформулирована проблема, определена методика исследования. Проведен анализ частоты развития ВУИ и асфиксии, изучены особенности течения раннего неонатального периода у новорожденных детей при наличии и отсутствии бактериального или вирусного поражения последа [1–3, 6–9]. Определена диагностическая и прогностическая значимость исследования в моче новорожденных в 1–3 сутки их жизни уровня растворимого рецептора ФНО- α p55 [4, 5, 10–12], доказана взаимосвязь между уровнем p55 и выраженностью клинических проявлений нарушения периода адаптации и длительностью проводимой терапии новорожденных [5, 10, 11]. Автором самостоятельно проведен отбор новорожденных детей в группы исследования, лично проведен забор биологического материала для исследования маркеров системного воспаления, выполнены создание базы данных, статистическая обработка, анализ и теоретическое обобщение результатов исследования и их изложение в виде диссертационного материала. Личный вклад соискателя в подготовку докладов и публикаций в соавторстве составил для докладов до 75%, для статей и тезисов – до 90 % и отражен в совместных публикациях. Разработанные практические рекомендации внедрены в учебно-педагогический процесс на кафедре неонатологии и медицинской генетики БелМАПО и в деятельность областного клинического родильного дома Минской области, «РНПЦ «Мать и дитя», Витебской и Гомельской детских областных клинических больниц.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследований, включенных в диссертацию, были представлены в виде докладов и постерных презентаций:

- на Международной научной конференции студентов и молодых ученых (Харьков, 26–28 апреля 2007 г.);
- Международной научной конференции «Инфекции в акушерстве и гинекологии» (Витебск, 21–22 октября 2009 г.);
- научной сессии Белорусского государственного медицинского университета в секции «Детские болезни» (Минск, 28 января 2010 г.);
- Международном симпозиуме «Клинические междисциплинарные аспекты изменений гастроинтестинальной слизистой оболочки: от воспаления до расстройств пролиферации» (Минск, 28–29 мая 2010 г.).

Опубликованность результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ общим объёмом 3,3 авторских листа: из них 5 статей в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований (включая 1 – в моноавторстве) общим объёмом 2,35 авторских листа, а также 7 публикаций в сборниках тезисов, научных трудов и материалов конференций (в том числе 1 – в моноавторстве).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 120 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания основных методов исследования и характеристики обследованных детей, 2 глав с изложением материалов собственных исследований, заключения, списка использованных литературных источников и приложения. Работа содержит 16 рисунков и 13 таблиц. Список литературы включает 192 источника (79 – на русском, 113 – на английском языке).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных новорожденных. Проведено комплексное обследование 167 новорожденных детей, родившихся во 2-м городском родильном доме г. Минска и находившихся в отделении новорожденных и отделении интенсивной терапии и реанимации 2-го городского клинического родильного дома и ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Проведено морфологическое и микробиологическое исследование последов в 53 случаях преждевременных родов, 87 случаях срочных родов и в 15 случаях рождения здоровых доношенных детей.

Наблюдение за детьми начиналось с момента рождения в родильном зале и динамически продолжалось в течение неонатального периода до выписки домой. Состояние здоровья новорожденных детей оценивалось по совокупности показателей, в частности тяжести асфиксии при рождении на 1-й и 5-й минутах жизни по шкале Апгар, объемов потребовавшейся интенсивной терапии, динамики энтеральных нагрузок, показателей массы тела, показателей общего и биохимического анализов крови, микробиологического мониторинга. Учитывался суммарный калораж, усвоенный ребенком за сутки, а также общая длительность кислородотерапии.

Из исследования исключались дети с гемолитической болезнью новорожденных, острой хирургической патологией, врожденной наследственной патологией.

Все обследованные дети были разделены на 7 групп по степени доношенности и тяжести асфиксии по МКБ-10:

В первую группу вошли 9 недоношенных детей с оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни от 1 до 3 баллов, что соответствует асфиксии тяжелой степени.

Во вторую группу были включены 35 недоношенных детей с оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни от 4 до 6 баллов, что соответствует диагнозу асфиксии умеренной степени.

Третью группу составили 17 недоношенных детей, оценка по Апгар у которых на первой минуте жизни составила 8 баллов, что указывает на отсутствие асфиксии.

Четвертую группу составили 5 доношенных детей, имевших оценку по шкале Апгар на первой минуте жизни 1–3 балла.

Пятую группу составили 12 доношенных, которые имели оценку по шкале Апгар 4–7 баллов.

Шестую группу составили 74 доношенных детей, имевших оценку по шкале Апгар на первой минуте 8 баллов. Матери этих детей имели отягощенный акушерско-гинекологический и соматический анамнез.

Контрольную группу составили 15 здоровых доношенных новорожденных детей, родившихся от здоровых матерей без отягощённого акушерского и соматического анамнеза и при отсутствии патологических изменений в последах. Ранний неонатальный период в данной группе детей протекал физиологически.

Методы исследования

Бактериологическое и вирусологическое исследование. Идентификацию бактерий проводили по общепризнанным схемам согласно «Методическим указаниям по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клиничко-диагностических лабораториях» (приложение к приказу МЗ СССР № 535). Методом иммунофлюоресценции выявлялись антигены ВПГ 1 и 2 типов, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *C. trachomatis*.

Определение концентрации цитокинов и их рецепторов. Определение концентрации цитокинов в образцах мочи новорожденных проводилось с помощью «сэндвич»-ИФА на основе моноклональных антител по методике «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа для количественного определения растворимого рецептора ФНО- α p55 и ИЛ-8, разработанным ранее в лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии «РНПЦ гематологии и трансфузиологии» под руководством д-ра мед. наук Н.Н. Войтенка.

Статистическая обработка результатов. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием пакета при-

кладных программ «StatSoft STATISTICA 6.0». Результаты исследования для количественных показателей представлены в виде медианы и интерквартильного интервала Me (P 25%–P 75%), где Me – медиана, P 25% – 25% процентиль, P 75% – 75% процентиль. Проверка гипотез о равенстве двух средних производилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (U) и парного теста Колмогорова–Смирнова. Для сравнения качественных характеристик использовался критерий Хи-квадрат (χ^2) Пирсона для таблиц 2×2 с малыми ожидаемыми частотами. Оценка соответствия нормальному распределению проводилась с использованием one-sample test Колмогорова–Смирнова и по кривой распределения вариант. При нормальном распределении применялись методы параметрической статистики. Проведено исследование отношения шансов и коэффициента риска развития ВУИ в зависимости от уровня р55 в моче новорожденных. Различия между данными считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Особенности течения раннего неонатального периода адаптации новорожденных при воспалительных изменениях в плаценте инфекционного генеза. Для изучения влияния воспалительных изменений плаценты на течение раннего постнатального периода адаптации нами было проведено сопоставление результатов исследования плацент в группах детей различного гестационного возраста с наличием или отсутствием у них асфиксии в родах. Обращалось внимание на наличие воспаления и морфологических изменений в плаценте, указывающих на гипоксию у плода. В группе недоношенных детей с асфиксией тяжелой степени воспалительные изменения в плаценте отмечены во всех случаях, и в абсолютном большинстве (85,7%) носили характер деструктивного воспаления.

При асфиксии умеренной степени у недоношенных детей воспалительный процесс в плаценте выявлен в 21 случае (60,0%), в 9 случаях (25,7%) имелись морфологические изменения, приводящие к гипоксическим проявлениям у плода, в 5 случаях (14,3%) морфологических отклонений в плаценте не отмечено. В группе недоношенных детей без асфиксии преобладающими изменениями в плаценте были явления серозного воспаления (6 случаев, 54,5%), явления, указывающие на гипоксические проявления у плода, были выявлены в 3 случаях (27,3%). В 2 случаях (18,2%) плацента была без изменений. Из 53 обследованных последов недоношенных новорожденных воспалительные изменения были обнаружены в 34 (64,1%). При этом отмечена тесная взаимосвязь между частотой воспалительных изменений в плаценте и тяжестью асфиксии при рождении у недоношенных детей ($\chi^2=4,47$; $P < 0,0226$). Среди доношенных детей такой взаимосвязи между воспалительными изменениями в последах

и тяжестью асфиксии при рождении не установлено. В 29 (39,7%) из 73 случаев рождения доношенных детей без асфиксии наблюдались воспалительные изменения в последах. В подгруппе доношенных детей, родившихся в состоянии умеренной асфиксии, частота воспалительных изменений в последах существенно не отличалась от предыдущей подгруппы, составив 44,4%. В подгруппе доношенных детей, родившихся в состоянии тяжелой асфиксии, воспалительные изменения серозного характера установлены в 20,0% случаев, в остальных 80,0% имели место изменения невоспалительного характера в последах, указывающие на гипоксические явления у плода. В последах 87 доношенных новорожденных с одинаковой частотой выявлялись признаки воспаления, а также изменения, свидетельствующие о гипоксии плода (по 39,1% соответственно). Среди воспалительных изменений преобладало серозное воспаление (32,2%); гнойное и гнойно-некротическое воспаление наблюдалось в 6,8% случаев. В 21,8% случаев значимые морфологические изменения в последе отсутствовали. Таким образом, воспалительные изменения в последе у доношенных детей, в отличие от недоношенных, не являются значимым фактором, предопределяющим рождение в состоянии асфиксии. Воспалительные процессы в последе чаще наблюдались у недоношенных детей: серозное воспаление у них встречалось в 1,1 раза, а гнойное – в 4,4 раза чаще, чем у доношенных новорожденных. Это подтверждает значимость воспаления как одной из наиболее частых причин преждевременных родов.

Микробиологическая характеристика в сочетании с морфологическим исследованием последов в группах доношенных и недоношенных детей с различной оценкой по шкале Апгар. Наиболее часто в воспалительный процесс вовлекалась децидуальная оболочка. Анализируя особенности течения раннего постнатального периода адаптации новорожденных детей в целом, мы не выявили связи между нарушением периода адаптации и высевом инфекционных агентов, в том числе бактериальных, в плаценте.

Инфицированность последа наблюдалась с одинаковой частотой, как в группе доношенных новорожденных, так и у недоношенных детей, однако воспалительные изменения в последе недоношенных наблюдались в 1,7 раза чаще, чем у доношенных. Установлено, что при отсутствии воспалительных изменений в плаценте нарушения периода адаптации, проявляющиеся в виде неонатальной желтухи, неврологической дисфункции наблюдались в 69,3%, а при наличии воспалительных явлений – в 76,1% случаев (различие статистически недостоверно: $\chi^2=0,57$, $P>0,4$). В то же время обнаружена тесная корреляционная связь между риском развития

асфиксии, воспалительными изменениями в плаценте и степенью доношенности. Так, у недоношенных новорожденных детей с воспалительными изменениями последа асфиксия наблюдалась в 82,3% случаев, а у доношенных детей с аналогичными изменениями – только в 14,7% случаев ($\chi^2=31,14$; $P<0,00001$). При отсутствии воспаления в последе у недоношенных детей асфиксия встречалась в 73,7% случаев, в группе доношенных – в 17,3% случаев ($\chi^2=15,21$; $P=0,0001$). Выявлена корреляционная связь между наличием воспалительных изменений в последе и риском реализации внутриутробных инфекций у новорожденных: при исследовании отношения шансов развития внутриутробных инфекций у детей установлено, что шанс развития ВУИ при воспалительном поражении плаценты равен 1,31, а при отсутствии воспаления 0,82. Отношения шансов равно 1,60, коэффициент риска – 1,21.

Особенности течения раннего периода постнатальной адаптации новорожденных при инфицировании последов вирусом простого герпеса. Методом случайной выборки было обследовано 40 новорожденных. В амниотической оболочке последов 19 новорожденных с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ) были обнаружены антигены вируса простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов. В 2 случаях из 19 в последах обнаружен антиген вируса герпеса 2 типа, в остальных случаях это был антиген ВПГ 1 типа. У детей с наличием в последе антигена ВПГ был изучен катамнез первого года жизни, который показал отсутствие случаев возникновения герпетической инфекции у этих детей на протяжении первого года жизни. Вторая группа детей (21 новорожденный ребенок), в последах которых не был обнаружен антиген ВПГ, явилась группой сравнения.

При оценке особенностей течения беременности и родов в группе новорожденных с выявленным в последе антигеном ВПГ вдвое чаще (в 11 случаях из 19 – 57,9%) отмечались угрозы прерывания беременности, чем в группе сравнения, где данный вирус не был обнаружен (6 случаев из 21 – 28,6%). В группе с выявленным в последе антигеном ВПГ значительно чаще по сравнению с группой сравнения встречалось маловодие (31,6% – 6 случаев против 9,5% – 2 случаев). Кроме того, у беременных с выявленным в последе ВПГ чаще требовалось проведение кесарева сечения, чем в группе сравнения (26,3% и 19,0% соответственно). Частота носительства ВПГ и число случаев инфекций, передаваемых половым путем, в обеих группах были равнозначны.

Нарушение периода адаптации чаще встречалось в группе с выявленным в последе антигеном ВПГ, что составило 63,1% (12 случаев) по сравнению с группой сравнения (7 случаев – 33,3%). При наличии в последе антигена ВПГ у новорожденных чаще отмечались церебральная

ишемия, асфиксия, тогда как желтуха новорожденных, респираторный дистресс-синдром, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с одинаковой частотой встречались в обеих группах детей. Выявлена тесная положительная связь между наличием антигена ВПГ в плаценте и частотой развития церебральной ишемии ($\chi^2=8,83$; $P=0,003$), с вероятностью рождения маловесного ребенка ($\chi^2=4,97$; $P=0,0258$). Отмечена высокая вероятность одновременного развития нескольких видов нарушений в раннем постнатальном периоде адаптации при выявлении антигена ВПГ в плаценте ($\chi^2=3,56$, $P=0,0593$).

Взаимосвязь между клиническими характеристиками, параметрами лечения и маркерами системного воспалительного ответа у доношенных и недоношенных новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар. В нашем исследовании было изучено содержание ФНО- α , растворимых рецепторов ФНО- α р55 и ИЛ-8 в моче 74 новорожденных детей, родившихся в асфиксии и без асфиксии, среди которых было 22 доношенных и 37 недоношенных новорожденных с различными нарушениями в периоде ранней постнатальной адаптации, в том числе с инфекциями, характерными для перинатального периода, а также 15 здоровых доношенных новорожденных от здоровых матерей без отягощённого акушерского и соматического анамнеза с физиологическим течением раннего неонатального периода – группа контроля. Дети из группы контроля имели оценку по шкале Апгар 8/9 баллов при рождении, не имели соматических и неврологических нарушений и были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4–6 сутки жизни.

В группе здоровых доношенных детей колебания концентрации р55 в моче составили от 0,7 до 28,9 нг/мл при медиане 14,0 нг/мл. Учитывая то, что максимальный уровень р55 в моче детей данной группы составил 28,9 нг/мл, это значение было принято за точку диагностически значимого уровня, с которым сравнивались аналогичные показатели доношенных и недоношенных детей.

Среди 59 обследованных доношенных и недоношенных с патологическим течением раннего неонатального периода инфекционные заболевания выявлены у 30 новорожденных (50,8%): у 5 доношенных и 25 недоношенных детей. У 44 детей (74,5%) выявлена асфиксия различной степени тяжести, которая встречалась в 2,1 раза чаще у недоношенных детей. У 13 (22,0%) из 59 детей родоразрешение происходило путем кесарева сечения. ИВЛ потребовалась 36 новорожденным (61,0%): 9 доношенным и 27 недоношенным детям. Наиболее неблагоприятное течение родов и раннего постнатального периода наблюдалось у недоношенных детей.

Содержание р55 статистически значимо повышалось как в группе доношенных, так и в группе недоношенных детей по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$ и $< 0,02$, соответственно), тогда как уровень ИЛ-8 не имел достоверных различий в сравниваемых группах. Анализ особенностей клинического течения раннего постнатального периода показал существенное различие в содержании р55 и ИЛ-8 в моче у детей с ВУИ, причем эти различия наблюдались не только в сравнении указанных показателей с контрольной группой, но и между группами доношенных и недоношенных детей.

Уровень р55 при наличии ВУИ как у доношенных, так и у недоношенных детей достоверно превышал данный показатель у здоровых детей ($P < 0,005$ и $< 0,013$ соответственно). Между группами доношенных и недоношенных детей статистически значимой разницы в содержании р55 не выявлено. В то же время уровень ИЛ-8 в обеих группах новорожденных с внутриутробной инфекцией был достоверно ниже, чем в контрольной группе, и максимальное его снижение отмечалось в группе доношенных детей. При наличии инфекционного процесса содержание р55 в моче повышалось, как у доношенных, так и у недоношенных детей, что предполагало корреляционную связь между уровнем р55 и риском реализации ВУИ. Однако при расчете коэффициента отношения шансов и χ^2 Пирсона выявлено, что достоверное повышение коэффициента риска реализации ВУИ при увеличении уровня р55 выше точки диагностически значимого уровня ($> 28,9$ нг/мл) наблюдалось только у недоношенных детей: отношение шансов и коэффициент риска в данной группе детей равны соответственно 2,42 и 1,48; χ^2 Пирсона равен 4,63, точный критерий Фишера $p = 0,0375$.

При исследовании содержания р55 в моче новорожденных детей с асфиксией (при отсутствии клинических проявлений инфекционного процесса) установлено, что при наличии асфиксии уровень р55 у недоношенных был значительно выше, чем в группе доношенных детей. В группе недоношенных детей с тяжелой асфиксией содержание р55 в моче превышало аналогичный показатель доношенных с ВУИ, тогда как в группе доношенных детей с асфиксией тяжелой степени уровень р55 был почти вдвое ниже, чем при наличии инфекционной патологии. Возможно, выраженное повышение р55 в моче недоношенных детей с асфиксией тяжелой степени является подтверждением наличия доклинической стадии инфекционного процесса.

Из полученных данных следует, что у доношенных детей низкая оценка по шкале Апгар при рождении сопровождалась увеличением содержания ИЛ-8 в моче, причем это увеличение резко выражено в случае

тяжелой асфиксии. У недоношенных детей, родившихся без асфиксии, содержание ИЛ-8 в моче было достоверно ниже, чем у доношенных с аналогичной оценкой, что, очевидно, является результатом ограниченной реактивности вследствие недоношенности и морфофункциональной незрелости. Полученные данные показывают, что у доношенных детей по мере углубления степени тяжести асфиксии наблюдалась тенденция к снижению уровня ИЛ-8. В группе недоношенных детей уровень ИЛ-8 был достоверно выше при асфиксии умеренной степени (4-7 баллов по шкале Апгар), чем в группе без асфиксии, а в группе с тяжелой асфиксией уровень его резко падал (тест Манна–Уитни не показал достоверного различия). У недоношенных новорожденных при отсутствии асфиксии уровень ИЛ-8 был в 1,7 раза ниже, чем у доношенных, при асфиксии умеренной степени он возрастал почти в 2 раза у недоношенных по сравнению с доношенными детьми. При тяжелой асфиксии снижалась концентрация ИЛ-8 в обеих группах, более выражено – в группе недоношенных детей. Установлено, что повышение уровня р55 в моче недоношенных новорожденных свыше 28,9 нг/мл достоверно ассоциировалось с длительностью и тяжестью патологических процессов, протекающих в постнатальном периоде у недоношенных новорожденных (таблица 1).

Таблица 1 – Зависимость продолжительности лечения недоношенных детей от уровня р55 в моче

Показатель	Недоношенные дети		P
	р55 <28,9 нг/мл (n=23)	р55 ≥28,9 нг/мл (n=14)	
Среднее значение р55, нг/мл	11 (7,6–21,0)	59,15 (48,0–94,8)	<0,01
Антибактериальная терапия, сут.	20,0 (17,0–26,0)	31,0 (24,0–62,0)	<0,002
Инфузионная терапия, сут.	12,5 (9,5–19,5)	28,5(21,0–49,0)	<0,0004
ИВЛ, час	24,0 (3,0–80,0)	148,0 (32,0–495,0)	<0,02
СРАР, час	24,0 (8,0–62,0)	90,0 (35,0–148,0)	<0,05
Фототерапия, час	34,5 (24,0–52,0)	61,0 (53,0–96,0)	<0,01
Кислородотерапия, час	24,0 (5,0–146,0)	228,0 (72,0–1224,0)	<0,015
Пребывание в ОИТР, сут.	6,0 (5,0–15,0)	26,0 (15,0–62,0)	<0,002

У детей с высоким уровнем р55 в моче потребовались более длительные курсы антибактериального лечения, инфузионной терапии и фототерапии неонатальной гипербилирубинемии, а также большая длительность пребывания на ИВЛ и спонтанном дыхании с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР).

У детей, родившихся в срок, четкой зависимости объемов инфузионной нагрузки от уровня растворимого рецептора ФНО- α p55 в моче не отмечено. При сравнении объемов инфузионной терапии у недоношенных новорожденных с разными уровнями p55 установлено, что в группе детей с высоким содержанием p55 (Me 49,0 нг/мл), начиная с 3–4 суток объемы инфузионной терапии были значительно больше, чем в группе недоношенных детей с низким содержанием p55 (Me 11,0 нг/мл) и сама инфузионная терапия была более продолжительной. Выявлено отсутствие корреляционной связи между объемами энтерального обеспечения и уровнем p55 у доношенных детей и отмечено значительное снижение энтеральной нагрузки на 3–4 сутки жизни у недоношенных детей с высоким уровнем p55 в моче. У недоношенных детей в зависимости от уровня содержания рецепторов p55 в моче на 1–3 сутки жизни имеется достоверная разница в объемах энтерально-жидкостного обеспечения (рисунок 1).

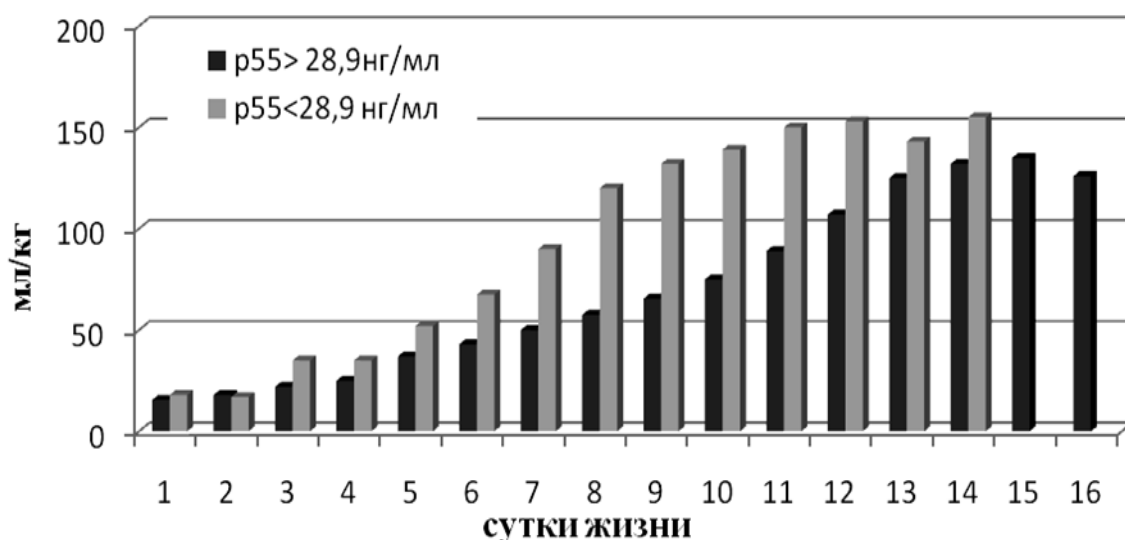


Рисунок 1 – Уровни энтеральной нагрузки (в мл/кг массы тела) у недоношенных с различным содержанием уровня растворимого рецептора ФНО- α p55

Анализ процентного соотношения энтеральных объемов к жидкости поддержания у недоношенных детей показал, что на 3–4 сутки жизни у новорожденных с высоким содержанием p55 в моче отмечалось достоверное снижение объемов энтеральной нагрузки на 3 сутки ($P=0,016$) по сравнению с группой недоношенных детей с уровнем p55 в моче менее 28,9 нг/мл (рисунок 2).

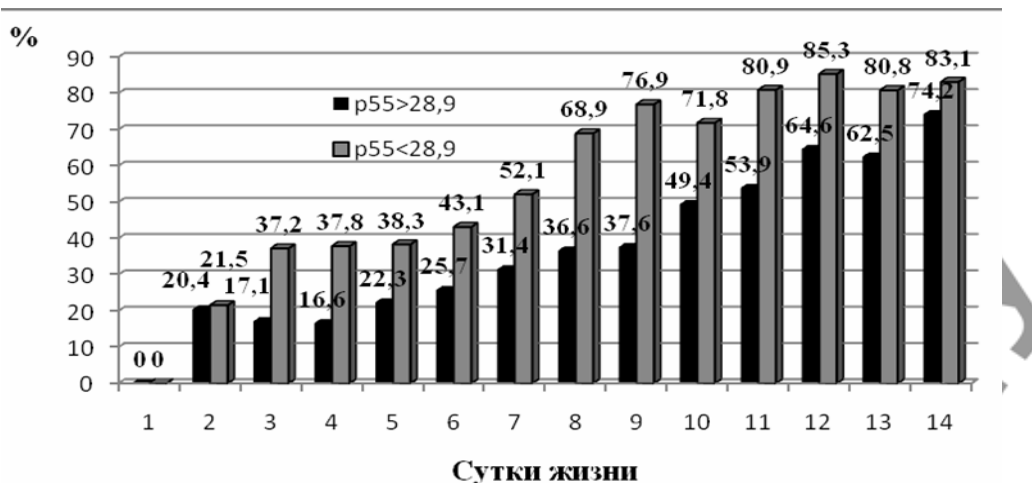


Рисунок 2 – Процентное отношение энтеральных объемов к ЖП у недоношенных детей в зависимости от уровня растворимого рецептора ФНО- α p55 (нг/мл) в моче

Анализ тренда энтеральной нагрузки по суткам жизни в зависимости от уровня p55 в моче показал, что у недоношенных детей энтеральная нагрузка при высоких значениях p55 в моче имела волнообразный характер, была значительно ниже по сравнению с группой детей с низким уровнем p55 и характеризовалась срывами на 12-15 сутки жизни новорожденного.

Установлено также, что при высоком содержании p55 средний уровень билирубина на 3–4 сутки у недоношенных детей возрастал до 51,2 мкмоль/л/кг/сут., в то время как при содержании p55 менее 28,9 нг/мл со 2-х суток после рождения в крови недоношенных новорожденных наблюдалось стойкое снижение концентрации билирубина (рисунок 3).

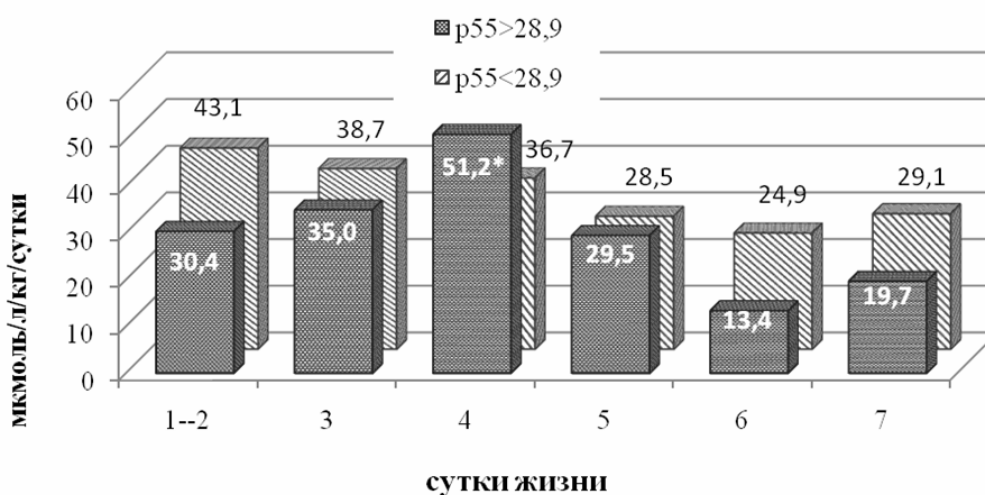


Рисунок 3 – Ежесуточный прирост билирубина в крови новорожденных в зависимости от уровня растворимого рецептора ФНО- α p55 (в нг/мл)
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты

1. Установлена прямая корреляционная связь между воспалительными изменениями в последе и степенью тяжести асфиксии у недоношенных детей ($\chi^2=4,47$; $P=0,0226$). У недоношенных, родившихся в асфиксии тяжелой степени, воспалительные изменения в плаценте отмечены в 100,0 % случаев, причем в абсолютном большинстве (85,7%) они носили характер деструктивного воспаления, что указывает на связь между воспалением и гипоксией у данной категории детей. Выявлена также взаимосвязь между наличием воспалительных изменений в последе и риском реализации внутриутробных инфекций у новорожденных (отношение шансов равно 1,60; коэффициент риска – 1,21). При инфицировании плаценты вирусом простого герпеса I и II типа возрастает частота развития церебральной ишемии ($\chi^2=8,83$, $P=0,003$) и рождения маловесного ребенка ($\chi^2=4,97$, $P=0,0258$) [1, 2, 3, 6, 7, 8, 9].

2. Определена точка диагностически значимого уровня растворимого рецептора ФНО-альфа р55 в моче новорожденных (28,9 нг/мл), на основании чего получена возможность оценки степени тяжести асфиксии: уровень р55 у недоношенных с асфиксией тяжелой степени более чем в 2 раза превышает аналогичный в группе доношенных детей. В группе недоношенных детей с тяжелой асфиксией его содержание в моче превышает аналогичный показатель доношенных с внутриутробной инфекцией, тогда как в группе доношенных детей с асфиксией тяжелой степени уровень р55 почти вдвое ниже, чем при наличии инфекционно-воспалительной патологии, что подтверждает наличие доклинической стадии инфекционного процесса у недоношенных детей с асфиксией тяжелой степени. Повышение уровня растворимого рецептора ФНО-альфа р55 в моче недоношенных новорожденных на 1–3 сутки жизни более 28,9 нг/мл сопровождается нарушением энтерокинетики, проявляющимся в виде срывов энтеральной нагрузки и потребности в больших объемах и длительности инфузионного обеспечения; снижением объемов возможного энтерального обеспечения менее 17% от суммарного необходимого количества жидкости при отсутствии увеличения энтеральной нагрузки к 3–4 суткам жизни; интенсификацией ранней гипербилирубинемии с ее приростом более 51 мкмоль/л/кг в сутки к концу 3 суток жизни. Содержание ИЛ-8 в моче новорожденных детей подвержено большим индивидуальным колебаниям в зависимости от гестационного возраста и тяжести асфиксии, что не позволило определить диагностически значимый уровень данного показателя как маркера системного воспаления [4, 5, 10–12].

3. Показано, что достоверное повышение коэффициента риска реализации внутриутробной инфекции при увеличении уровня растворимого рецептора ФНО-альфа р55 выше точки диагностически значимого уровня ($>28,9$ нг/мл) наблюдается только у недоношенных детей: отношение шансов и коэффициент риска в данной группе детей равны соответственно 2,42 и 1,48; $\chi^2 = 4,63$, точный критерий Фишера $P=0,0375$ [5, 10].

4. При исследовании маркеров системного воспаления было установлено, что повышение уровня растворимого рецептора ФНО-альфа р55 на 1–3 сутки жизни в моче недоношенных новорожденных свыше 28,9 нг/мл достоверно ассоциируется с более выраженными клиническими проявлениями нарушения периода адаптации и имеет тесную прямую корреляционную связь с длительностью искусственной вентиляции легких ($\chi^2=7,69$; $P=0,0055$), продолжительностью инфузионной терапии ($\chi^2=6,43$; $P=0,00112$) и ограничением объемов энтеральной нагрузки, уровнем гипербилирубинемии, длительностью фототерапии ($\chi^2=3,95$; $P=0,0469$) и антибактериального лечения ($\chi^2=4,04$; $P=0,0445$) у недоношенных новорожденных. У доношенных новорожденных с патологическим течением раннего неонатального периода и наличием системного воспаления такой связи нет [5, 10, 11].

Практические рекомендации

1. В связи с установленной взаимосвязью между гнойными воспалительными изменениями в плаценте и тяжелой асфиксией у недоношенных детей необходимо целенаправленное выявление этиологического фактора у беременных женщин с угрозой преждевременных родов для оптимизации лечебно-диагностического процесса в акушерской практике.

2. Для прогнозирования риска реализации внутриутробной инфекции у недоношенных детей рекомендуется определение в 1–3 сутки жизни уровня растворимого рецептора ФНО- α р55 в моче [13].

3. В качестве клинико-лабораторных маркеров системного воспаления, связанных с инфекцией у недоношенных детей, необходимо учитывать нарушение энтерокинетики, проявляющееся в виде срывов энтеральной нагрузки и потребности в больших объемах и длительности инфузионного обеспечения, нарушение энтерального обеспечения менее 17% от суммарного необходимого количества жидкости при отсутствии увеличения энтеральной нагрузки к 3–4 суткам жизни, раннюю гипербилирубинемию и прирост билирубина более 51 мкмоль/л/кг в сутки к концу 3 суток жизни.

4. Оценка тяжести патологического процесса и объемов терапии у недоношенных детей должна проводиться на основании исследования растворимых рецепторов ФНО- α р55 с учетом необходимости и длительности ИВЛ, уровня гипербилирубинемии, уровня энтерального обеспечения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в журналах

1. Междисциплинарный аспект перинатальной гипоксии как основа стабилизации младенческой смертности и профилактики ранней детской инвалидизации / Г.А. Шишко, А.В. Сапотницкий, И.М. Крастелева, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская, Н.М. Козлова, Е.И. Слобожанина, И.В. Куличковская // Мед. панорама. – 2008. – № 8. – С. 37–40.

2. Крастелева, И.М. Перинатальная гипоксия, ассоциированная с внутриутробными инфекциями: современное состояние проблемы. (Обзор) / И.М. Крастелева // Охрана материнства и детства. – 2010. – № 1 – С. 85–90.

3. Крастелева, И.М. Особенности течения раннего неонатального периода адаптации новорожденных при инфицировании последов вирусом простого герпеса / И.М. Крастелева, И.В. Куличковская, М.К. Недзьведь // Здоровоохранение. – 2010. – № 5. – С. 4–6.

4. Шишко, Г.А. Диагностическая значимость интерлейкина-8 при перинатальной гипоксии и инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных / Г.А. Шишко, И.М. Крастелева, Ю.А. Устинович // Мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 113–116.

5. Крастелева, И.М. Роль растворимого рецептора ФНО- α p55 и интерлейкина-8 в прогнозировании реализации внутриутробного инфицирования у новорожденных детей / И.М. Крастелева, С.Т. Акалович, Г. А. Шишко // Репродуктив. здоровье. – 2010. – № 4. – С. 77–87.

Материалы съездов, конференций и тезисы докладов

6. Шишко, Г.А. Влияние инфекционно-воспалительных изменений плаценты на течение постнатальной адаптации ЦНС новорожденного / Г.А. Шишко, И.М. Крастелева, Ю.А. Устинович // Актуальные вопросы современной медицины: сб. материалов междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых. – Харьков, 2007. – С. 127–128.

7. Куличковская, И.В. Факторы риска и этиология внутриутробных инфекций у недоношенных новорожденных / И.В. Куличковская, И.М. Крастелева // Новые технологии в анестезиологии и интенсивной терапии: тез. докл. : вып. VI / под ред. Г.В. Илюкевича. – Минск, 2008. – С. 99–100.

8. Крастелева, И.М. Влияние инфекционного поражения плаценты на частоту развития внутриутробной гипоксии плода и асфиксии новорожденного: сборник материалов Международной научно-практической конференции акушеров-гинекологов и неонатологов, посвященной

100-летию со дня рождения Л.С. Персианинова / И.М. Крастелева, И.В. Куличковская // Рецепт. – 2008. – Спецвып. – С. 336–337.

9. Крастелева, И.М. Прогнозирование течения раннего неонатального периода адаптации на основании комплексной морфологической и микробиологической оценки последа / И.М. Крастелева // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. – Минск, 2008. – С. 217–220.

10. Диагностическая значимость маркеров системного воспаления в период новорожденности / Г.А. Шишко, И.М. Крастелева, С.Т. Акалович, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская, С.П. Горетая // Инфекции в акушерстве и гинекологии: материалы междунар. науч.-практ. конф. – Витебск, 2009. – С. 132–134.

11. Диагностическая значимость определения растворимого рецептора фактора некроза опухолей р55 в моче недоношенных новорожденных при оценке тяжести патологического течения раннего неонатального периода / Г.А. Шишко, И.М. Крастелева, С.Т. Акалович, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская, Н.Н. Войтенко // Современные медицинские технологии, обеспечивающие здоровье матери и ребенка: сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. – Минск, 2009. – С. 186–189.

12. Основные направления оптимизации лечебно-диагностического процесса в перинатологии и интенсивной терапии в неонатологии / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, А.В. Сапотницкий, С.П. Горетая, М.В. Артюшевская, И.М. Крастелева // Здоровье для всех: сб. материалов 1-й междунар. науч.-практ. конф. – Пинск, 2009. – С. 106–107.

Прочие публикации

13. Способ определения риска развития инфекционного процесса у недоношенного ребенка: заявка на изобретение Респ. Беларусь, МПК G 01 N33/48 / И.М. Крастелева, Ю.А. Устинович, С.Т. Акалович, Г.А. Шишко; заявитель Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – № а 20101248; заявл. 20.08.2010.

РЭЗІЮМЭ

Красцялёва Ірына Міхайлаўна

Клінічныя характарыстыкі і маркёры сістэмнага запалення ў нованароджаных дзяцей, якія нарадзіліся ў асфіксіі

Ключавыя словы: даношаныя і неданошаныя нованароджаныя, асфіксія, унутрывантробная інфекцыя, маркёры сістэмнага запалення, растваральны рэцэптар фактару некрозу пухліны α р55.

Мэта даследавання: прагназаваць цяжару клінічнага цячэння ранняга неанатальнага перыяду, аб'ёмаў тэрапіі і вызначэнне рызыкі развіцця інфекцыйна-запаленчага працэсу ў нованароджаных, якія нарадзіліся ў асфіксіі, на падставе комплекснага даследавання маркёраў сістэмнага запалення і запаленчых змен плацэнты.

Аб'ект даследавання: даношаныя і неданошаныя нованароджаныя дзеці.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, імуналагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню прапанавана выкарыстаць у якасці ранняга дыягнастычнага маркёра сістэмнага запалення вызначэнне ўзроўню растваральнага рэцэптара ФНП- α р55 у мачы нованароджаных дзяцей. Вызначаны пункт дыягнастычна значнага ўзроўню р55, які дазваляе прагназаваць цяжэнне ранняга перыяду навароджанасці, развіццё інфекцыйна-запаленчай паталогіі ў неданошаных нованароджаных і ў сукупнасці з устаноўленымі клінічнымі крытэрыямі служаць падставай для правядзення прэвентыўнай тэрапіі ў дадзенай катэгорыі дзяцей.

Ступень выкарыстання: вынікі даследавання ўкаранены ў УАЗ «Радзільны дом Мінскай вобласці», «Гомельская абласная дзіцячая клінічная бальніца», «Віцебская дзіцячая абласная клінічная бальніца», выкарыстоўваюцца ў вучэбным працэсе на кафедры неанаталогіі і медыцынскай генетыкі дзяржаўнай установы адукацыі «Беларуская медыцынская акадэмія паслядыпломнай адукацыі».

Вобласць ужывання: неанаталогія, рэаніматалогія і інтэнсіўная тэрапія.

РЕЗЮМЕ

Крастелёва Ирина Михайловна

Клинические характеристики и маркеры системного воспаления у новорожденных детей, родившихся в асфиксии

Ключевые слова: доношенные и недоношенные новорожденные, асфиксия, внутриутробная инфекция, маркеры системного воспаления, растворимый рецептор фактора некроза опухоли α р55.

Цель исследования: прогнозирование тяжести клинического течения раннего неонатального периода, объемов терапии и определение риска развития инфекционно-воспалительного процесса у новорожденных, родившихся в асфиксии, на основании комплексного исследования маркеров системного воспаления и воспалительных изменений плаценты.

Объект исследования: доношенные и недоношенные новорожденные дети.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, иммунологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна. Впервые предложено использовать в качестве раннего диагностического маркера системного воспаления определение уровня растворимого рецептора ФНО- α р55 в моче новорожденных детей. Определена точка диагностически значимого уровня р55, позволяющая прогнозировать течение раннего неонатального периода, развитие инфекционно-воспалительной патологии у недоношенных новорожденных и в совокупности с установленными клиническими критериями служат основанием для проведения упреждающей (превентивной) терапии у данной категории детей.

Степень использования: результаты исследования внедрены в УЗ «Родильный дом Минской области», «Гомельская областная детская клиническая больница», «Витебская областная детская клиническая больница», используются в учебном процессе на кафедре неонатологии и медицинской генетики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Область применения: неонатология, реаниматология и интенсивная терапия.

SUMMARY

Krastsialiova Irina Michajlovna

Clinical characteristics and markers of a system inflammation at the newborn children who were born in asphyxia

Keywords: full-term and preterm newborns, asphyxia, intrauterine infection, markers of system inflammation, soluble receptor of tumor necrosis factor p55.

The aim of the study: to predict the severity of the clinical course in the early neonatal period therapy and too determine the risk of infection-inflammation in newborns with asphyxia, based on complex investigation of systemic inflammation markers and inflammatory placental changes.

The object of the study: full-term and preterm newborns.

Research methods: clinical, laboratory, instrumental, immunological, statistical.

The received results and their novelty. The level of soluble receptor TNF- α p55 in urine from newborns has been used for the first time as an early diagnostic marker of systemic inflammation. Diagnostically significant level of p55, which allows to predict the early neonatal period course, development of infection-inflammation in premature newborns has been determined. According to established diagnostic criteria, it can justify the preventive therapy for this population.

Level of application: results of research are introduced to «Maternity hospital of the Minsk area», «the Gomel regional children's clinical hospital», «Vitebsk children's regional clinical hospital», used in educational process in the Belarus medical academy postgraduate education.

Field of application: neonatology, anesthesiology and intensive care.

Подписано в печать 11.04.11. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,24. Тираж 60 экз. Заказ 251.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

Репозиторий БГМУ