

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КРАЙНЕ НЕЗРЕЛЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Прилуцкая В.А.¹, Пристром И.Ю.^{1,2}, Бойдак М.П.^{1,2}, Улезко Е.А.²,
Свирская О.Я.², Король-Захаревская Е.Л.²

¹Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
²Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В исследовании оценивались клинические параметры 74 недоношенных новорожденных, результаты лабораторно-инструментальных методов диагностики врожденной инфекции. Статистически значимые различия между группами были выявлены по гестационному возрасту, массе тела при рождении, оценке по шкале Апгар и результатам лабораторно-инструментальных исследований, включая уровень тромбоцитов, маркеров воспаления.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные; интерлейкин-6, С-реактивный белок; прокальцитонин, маркеры инфекционно-воспалительных заболеваний.

Введение. Инфекционно-воспалительные заболевания представляют собой одну из основных причин заболеваемости и смертности среди крайне незрелых новорожденных. Этот контингент пациентов отличается высокой уязвимостью из-за незрелости иммунной системы, особенностей кожного покрова и других анатомо-физиологических характеристик. Осложненное течение инфекционно-воспалительных заболеваний может иметь длительные последствия, способствующие формированию хронической патологии и снижению качества жизни в дальнейшем [1, 2]. В связи с этим важным является своевременное выявление клинических и инструментальных маркеров, которые могут служить предикторами тяжести состояния новорожденных. Клиническая картина инфекционно-воспалительных заболеваний у крайне незрелых новорожденных вариативна и может включать в себя лихорадку, дыхательную недостаточность, нарушения сердечно-сосудистой функции, а также нарушения работы органов и систем органов. Однако традиционные клинические проявления могут быть недостаточно информативными из-за неспецифичности и скрытности симптомов. Важно учитывать, что у недоношенных новорожденных клинические проявления могут выражаться в недостаточной регенеративной способности и затрудненной адаптации к внешней среде, что требует более тщательного мониторинга и поисков дополнительных диагностических критериев. Современные методы визуализации, такие как ультразвуковая диагностика и рентген-диагностика, в совокупности с лабораторными исследованиями позволяют выявлять структурные и функциональные

изменения, свидетельствующие о наличии инфекционного процесса. Например, ультразвуковые данные относятся к неинвазивным методам, которые могут предоставлять информацию о структурных изменениях/поражениях, наличии экссудата или других патологиях. Лабораторные анализы, такие как общий анализ крови, определение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, а также показателей иммунного ответа, могут служить дополнительными маркерами, указывающими на тяжесть воспалительного процесса и эффективность терапии [3, 4]. В последние годы акцент на понимание молекулярных механизмов воспаления открыл новые горизонты для идентификации потенциальных маркеров осложненного течения инфекционно-воспалительных заболеваний. Цитокины, участвующие в воспалительном ответе, могут предоставить ценную информацию о состоянии пациента и возможности прогнозирования течения заболевания [5]. Однако клиническая применимость этих маркеров требует дальнейших исследований и валидации, чтобы обеспечить их надежность и точность в практическом здравоохранении. Таким образом, целью данной работы является изучение существующих клинико-инструментальных маркеров осложненного течения инфекционно-воспалительных заболеваний у крайне незрелых новорожденных. Исследование этих маркеров может улучшить раннюю диагностику, прогноз и подходы к лечению, тем самым повысив шансы на благоприятный исход для данного уязвимого контингента пациентов.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 74 пациентов раннего неонатального периода, родившихся в РНПЦ «Мать и дитя» и получавших лечение в отделении анестезиологии, реанимации (с палатами для новорожденных детей) с апреля 2022 по июль 2024 года. Срок гестации при рождении (ГВ) детей составил 28 (27–31) недель, масса тела (МТ) при рождении –1000 (900–1400) грамм. Лиц мужского пола – 42 (56,7 %) пациента, женского – 32 (43,2 %). Новорожденные были разделены на 2 группы: группа 1 (Гр1) – с врожденной пневмонией (n=13)/бактериальным сепсисом (n=17)/инфекцией специфической для перинатального периода неуточненной (n=18); группа 2 (Гр2, группа сравнения) – с респираторным дистресс-синдромом (РДС) (n=26). Оценка тяжести состояния производилась с учетом данных акушерско-гинекологического анамнеза матери (срок родоразрешения, особенности родового периода, наличия преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО)), физикального обследования пациентов (физическое развитие и оценка по шкале Апгар при рождении), необходимость респираторной, вазопрессорной и кардиотонической поддержки, результатов гистологического исследования плаценты, данных инструментальных методов (УЗИ, рентген-диагностика и т.д.).

В динамике раннего неонатального периода (1-е и 3–5-е сутки жизни) производилась оценка показателей ОАК (аппарат Pentra 60), уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6) и прокальцитонина (PCT) сыворотки крови путем иммунохемилюминесцентного анализа (аппарат Malugmi2000/Architect1000), уровни С-реактивного белка (СРБ) измеряли биохимическим (турбодиметрическим) методом (аппарат Conilab1000).

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы Microsoft Excel (надстройка AtteStat), MedCalc. Учитывая распределение некоторых признаков в группах исследования, отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и размаха (Q₂₅–Q₇₅). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Для сравнения трех и более независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса (H), при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные

сравнения средних рангов (z). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий Хи-квадрат (χ^2), критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность или критерий Фишера. Для анализа взаимосвязи двух признаков был выполнен корреляционный анализ по Спирмену с оценкой коэффициента корреляции (r_s). Оценку диагностической точности провоспалительных маркеров (СРБ, РСТ, ИЛ-6) проводили с помощью метода ROC-анализа с построением ROC-кривых с оценкой чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведен сравнительный анализ клинических показателей при рождении у крайне незрелых новорожденных в зависимости от наличия установленного инфекционно-воспалительного заболевания (Гр1) или изолировано «Респираторный дистресс плода и новорожденного» (Гр2). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследованных крайне недоношенных новорожденных при рождении, Ме (Q1–Q3) или абс. число (%)

Показатель	Исследуемые пациенты		Статистическая значимость различий
	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=26)	
Срок гестации, недель	28 (26–29)	31 (28–33)	U=366,00; p<0,005
Наличие ПРПО, абс. / %	25 (52,1)	11 (42,3)	$\chi^2=0,65$; p>0,05
Масса тела (МТ), г.	980 (838–1185)	1280 (1015–1840)	U=345,00; p<0,005
ИВЛ/СРАР на 1-й минуте	35/13	18/8	$\chi^2=0,11$; p>0,05
ИВЛ/СРАР на 5-й минуте	44/4	21/5	$\chi^2=1,85$; p<0,05
Сурфактант-заместительная терапия, абс. / %	48 (100)	26 (100)	–
Кратность сурфактантной терапии, абс. / %: – однократное введение, – 2 и более раза.	48 (100) 17 (35,4)	26 (100) 4 (15,4)	– $\chi^2=3,33$; p>0,05
Кардиотоническая терапия, абс. / %: – дофамин 0,5 %, – адреналин 0,1 %, – норадреналин 0,2 %, – комбинация 2-х и более препаратов.	44 (91,7) 18 (37,5) 4 (8,3) 18 (37,5)	20 (76,9) 3 (11,5) 0 (0) 3 (11,5)	– $\chi^2=3,14$; p>0,05 $\chi^2=2,29$; p>0,05 $\chi^2=3,14$; p>0,05
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллов	6 (4–7)	7 (6–8)	U=394,00; p<0,05

В соответствии с дизайном исследования, пациенты основной группы (Гр1) имели значимые отличия гестационного возраста ($p < 0,005$) и массы тела при рождении ($p < 0,005$) в сравнении с Гр2. В группе 1 в анамнезе чаще отмечалось наличие ПРПО у матери, однако статистической разницы получено не было. При рождении пациенты Гр1 имели значимо более низкие оценки по шкале Апгар по сравнению с детьми Гр2 ($p < 0,05$). С целью профилактики РДС в 100 % случаев была проведена сурфактант-заместительная терапия, в Гр1 в 35,4 % (n=17) случаев потребовалось повторное интратрахеальное введение сурфактанта, в Гр2 в 15,4 % случаев (n=4). Глубоко недоношенным новорожденным в Гр1 проведены более ранняя интубация и перевод на ИВЛ, а также пациенты в Гр1 требовали более высоких доз кардиотонических

препаратов ввиду развития легочно-сердечной недостаточности в сравнении с пациентами Гр2.

Проведена динамическая оценка изменений показателей общего анализа крови у недоношенных новорожденных Гр1 и Гр2 в 1-е и 3–5-е сутки жизни (таблица 2). Выявлены статистически значимые различия уровня тромбоцитов в 1-е сутки жизни: ниже в Гр1 (с ИВЗ) $198 (163–272) \times 10^9/\text{л}$ против $266 (209–325) \times 10^9/\text{л}$ ($U=375,00$; $p<0,05$). На 3–5-е сутки в Гр1 значимо ниже уровни эритроцитов и тромбоцитов в сравнении с Гр2 ($p<0,05$ и $p<0,005$ соответственно), а также в Гр2 достоверно выше уровни эозинофилов: $6,0 (3,0–7,0) \%$ против $3,0 (2,0–5,0) \%$ на 3–5-е сутки жизни ($p<0,05$). В Гр1 в 1-е и 3–5-е сутки отмечалось увеличение числа юных нейтрофилов и миелоцитов в сравнении с пациентами из Гр2, однако статистически значимого различия выборок получено не было ввиду относительно малого количества детей.

Таблица 2 – Гематологические показатели периферической крови у новорожденных основной группы (Гр1) и группы сравнения (Гр2) при рождении и на 3–5 сутки жизни, Ме (Q1–Q3)

Показатель	Сутки жизни	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=26)	Статистическая значимость различий
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	1-е	4,04 (3,61–4,48)	4,00 (3,74–4,05)	$U=462,50$; $p>0,05$
	3–5-е	4,03 (3,51–4,64)	4,59 (3,95–4,94)	$U= 62,50$; $p<0,05$
Гемоглобин, г/л	1-е	154,4 (135,9–183,1)	157,0 (144,0–177,6)	$U=516,00$; $p>0,05$
	3–5-е	147,0 (129,2–167,9)	166,3 (131,4–180,2)	$U=388,50$; $p>0,05$
Гематокрит, %	1-е	45,8 (41,3–54,0)	50,0 (43,3–56,3)	$U=487,00$; $p>0,05$
	3–5-е	43,7 (38,6–53,0)	49,2 (40,0–53,5)	$U=506,00$; $p>0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1-е	198 (163–272)	266 (209–325)	$U=375,00$; $p<0,05$
	3–5-е	221 (142–305)	312 (282–351)	$U=289,00$; $p<0,005$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1-е	10,1 (5,3–14,9)	7,86 (6,6–10,3)	$U=536,50$; $p>0,05$
	3–5-е	11,5 (6,7–19,6)	15,0 (12,9–17,1)	$U=429,00$; $p>0,05$
Эозинофилы, %	1-е	2,5 (1,0–4,0)	2,0 (1,0–5,0)	$U=502,00$; $p>0,05$
	3–5-е	3,0 (2,0–5,0)	6,0 (3,0–7,0)	$U=377,00$; $p<0,05$
Нейтрофилы палочкоядерные, %	1-е	6,0 (2,0–11,0)	6,0 (4,0–8,0)	$U=597,50$; $p>0,05$
	3–5-е	5,0 (2,0–8,3)	2,0 (2,0–5,0)	$U=463,00$; $p>0,05$
Нейтрофилы сегментоядерные, %	1-е	34,5 (24,0–44,0)	41,0 (27,0–56,0)	$U=489,50$; $p>0,05$
	3–5-е	45,5 (27,5–56,0)	37,0 (32,0–42,0)	$U=492,50$; $p>0,05$
Лимфоциты, %	1-е	43,5 (29,5–57,8)	42,0 (33,0–54,0)	$U=570,50$; $p>0,05$
	3–5-е	32,5 (20,5–48,3)	39,0 (29,0–45,0)	$U=493,00$; $p>0,05$
Моноциты, %	1-е	5,0 (3,0–8,0)	6,0 (4,0–10,0)	$U=477,50$; $p>0,05$
	3–5-е	10,0 (7,0–14,3)	10,0 (7,0–16,0)	$U=597,00$; $p>0,05$
Базофилы, %	1-е	–	1 (1–2)	–
	3–5-е	–	–	–
Юные/Миелоциты, %	1-е	2 (1–4)	1 (1–2)	$U=22,50$; $p>0,05$
	3–5-е	2 (1–3)	1 (0–1)	$U=9,00$; $p>0,05$
НИ	1-е	0,15 (0,07–0,32)	0,12 (0,09–0,24)	$U=561,50$; $p>0,05$
	3–5-е	0,11 (0,06–0,18)	0,10 (0,06–0,12)	$U=429,50$; $p>0,05$

При анализе динамики провоспалительных маркеров (PCT, ИЛ-6, СРБ) в 1-е сутки жизни было выявлено статистически значимое различие между группами: более высокие показатели СРБ и ИЛ-6 отмечались в Гр1 2,10 (1,05–3,05) мг/л и 219,0 (112,0–302,0) пг/мл соответственно ($p < 0,05$). На 3–5-е сутки достоверно в Гр1 превалировало увеличение PCT и СРБ в сравнении с Гр2 8,10 (3,45–12,30) нг/мл ($p < 0,0001$) и 5,24 (2,83–8,63) мг/л ($p < 0,05$), таблица 3.

Таблица 3 – Показатели провоспалительных маркеров у новорожденных основной группы (Гр1) и группы сравнения (Гр2) при рождении и на 3–5 сутки жизни, Ме (Q1–Q3)

Показатель	Сутки жизни	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=26)	Статистическая значимость различий
СРБ, мг/л	1-е	2,10 (1,05–3,05)	1,20 (0,30–2,10)	U=356,50; $p < 0,05$
	3–5-е	5,24 (2,83–8,63)	3,00 (1,56–4,60)	U=369,50; $p < 0,05$
ИЛ-6 пг/мл	1-е	219,0 (112,0–302,0)	67,4 (52,9–109,9)	U=205,00; $p < 0,005$
	3–5-е	19,9 (8,4–75,1)	10,4 (1,8–19,6)	U=144,50; $p > 0,05$
PCT нг/мл	1-е	0,50 (0,36–1,65)	0,34 (0,23–0,46)	U=144,00; $p < 0,05$
	3–5-е	8,10 (3,45–12,30)	1,10 (0,84–2,7)	U=81,50; $p < 0,0001$

При определении диагностической ценности исследуемых провоспалительных маркеров было установлено, что в первые сутки наиболее выраженной диагностической ценностью обладал ИЛ-6: AUC 0,766 (95 % ДИ 0,640–0,865), чувствительность и специфичность при cut off =134,0 составили 69,4 % и 80,0 % (рисунок 1).

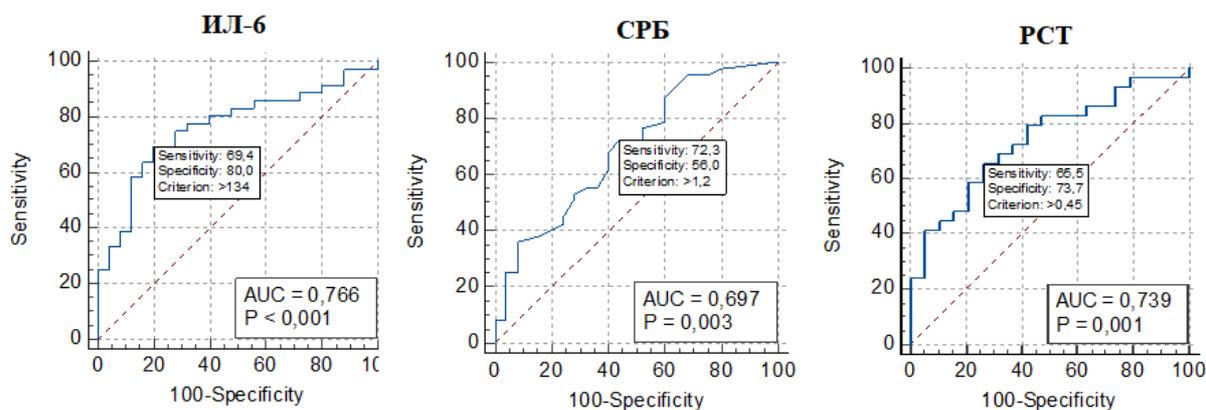


Рисунок 1 – ROC-кривые диагностической ценности ИЛ-6, СРБ и PCT у недоношенных пациентов в 1-е сутки жизни

Анализ провоспалительных маркеров на 3–5-е сутки жизни показал, что наиболее достоверную диагностическую ценность имеет PCT: AUC 0,877 (95 % ДИ 0,760–0,951), чувствительность и специфичность при cut off =4,7 составили 62,9 % и 100,0 % (рисунок 2).

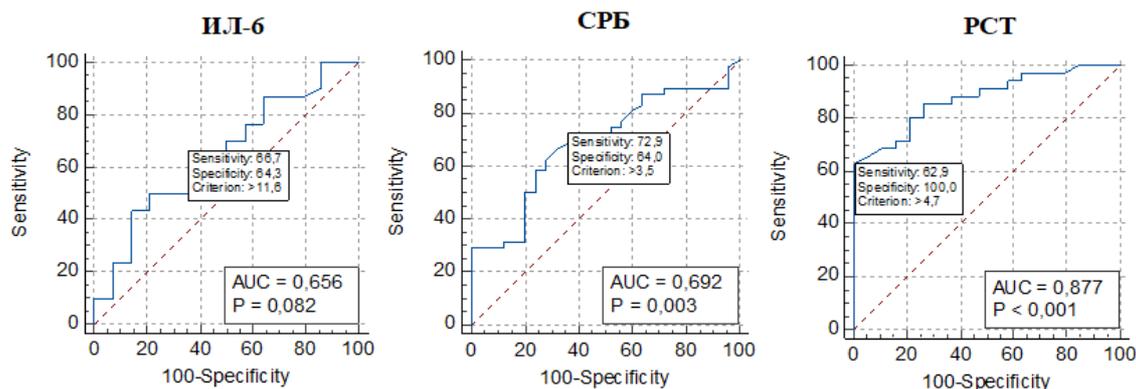


Рисунок 2 – ROC-кривые диагностической ценности ИЛ-6, СРБ и РСТ у недоношенных пациентов на 3–5-е сутки жизни

Также была проведена оценка результатов инструментальной диагностики исследуемых групп пациентов (таблица 4). Среди сравниваемых групп пациентов у детей с ИВЗ (Гр1) при нейросонографии головного мозга чаще отмечались перивентрикулярный отек (79,2 %), а также наличие морфологических изменений в виде СЭК/ПВ кисты – 10,4 %, ПВК (1–4-й ст.) – 29,1 %, ПВЛ – 4,2 %, но статистической разницы групп по данным показателям получено не было. Анализируя данные УЗИ ОБП было выявлено, что в Гр2 значимо чаще отсутствовала видимая патология ЖКТ в сравнении с Гр1 ($\chi^2=13,99$; $p<0,001$). Ввиду выраженного течения инфекционного процесса в Гр1 чаще отмечались изменения в почках (10,4 %) и печени (8,3 %), наличие свободной жидкости (6,3 %) в брюшной полости, в 18,8 % установлен парез ЖКТ на фоне шокового состояния и проводимой интенсивной терапии

Таблица 4 – Данные инструментальных методов обследования у пациентов основной группы в первые трое суток жизни, абс. число (%)

Показатель	Группа 1А (n=48)	Группа 1Б (n=26)	Статистическая значимость различий
Нейросонография			
Незрелость головного мозга	48 (100)	26 (100)	–
Перивентрикулярный отек	38 (79,2)	17 (65,4)	$\chi^2=1,68$; $p>0,05$
СЭК/ПВ киста	5 (10,4)	0	$\chi^2=2,90$; $p>0,05$
Асимметрия боковых желудочков	4 (8,3)	1 (3,8)	$\chi^2=0,54$; $p>0,05$
ПВК	14 (29,1)	3 (11,5)	$\chi^2=2,96$; $p>0,05$
ПВЛ	2 (4,2)	0	$\chi^2=1,11$; $p>0,05$
УЗИ органов брюшной полости			
Без патологии	21 (43,8)	23 (88,5)	$\chi^2=13,99$; $p<0,001$
Ультразвуковые изменения в печени	4 (8,3)	0	$\chi^2=2,29$; $p>0,05$
Ультразвуковые изменения в почках	5 (10,4)	2 (7,7)	$\chi^2=0,15$; $p>0,05$
Парез ЖКТ	9 (18,8)	0	$\chi^2=5,55$; $p<0,05$
Асцит	3 (6,3)	0	–
Пневматизация стенок кишечника	6 (12,5)	1 (3,8)	$\chi^2=1,47$; $p>0,05$
ЭхоКГ			
Без патологии	12 (25,0)	9 (34,6)	$\chi^2=0,77$; $p>0,05$
Открытый артериальный проток (ОАП)	18 (37,5)	7 (26,9)	$\chi^2=0,84$; $p>0,05$
ДМПП	10 (20,8)	5 (19,2)	$\chi^2=0,03$; $p>0,05$
ДМЖП	8 (16,7)	5 (19,2)	$\chi^2=0,08$; $p>0,05$

При ЭхоКГ в Гр1 у 37,5 % недоношенных новорожденных (n=18) диагностирован гемодинамически значимый ОАП, в 20,8 % и 16,7 % ДМПП (n=10) и ДМЖП (n=8) соответственно. В Гр2 относительно большее количество новорожденных не имеют видимой структурной патологии сердца, однако установить достоверную разницу между выборками по данным показателям не удалось.

Заключение. Проведенное исследование показало следующие результаты:

1. В группе недоношенных с реализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями отмечалась более низкая масса тела в сравнении с недоношенными детьми Гр2. Глубоко недоношенные дети Гр1 требовали более ранней интубации и перевода на ИВЛ, пациенты нуждались в более высоких дозах кардиотонических препаратов и их комбинаций для купирования легочно-сердечной недостаточности.

2. При динамической оценке гематологических показателей у недоношенных пациентов Гр1 и Гр2 выявлены значимые различия уровня тромбоцитов в 1-е сутки ($p<0,05$), 3–5-е сутки жизни в Гр1 отмечается более низкий уровень эритроцитов и эозинофилов в сравнении с Гр2, а также увеличение количества юных нейтрофилов/миелоцитов.

3. Среди исследуемых провоспалительных маркеров в первые сутки жизни жизни наиболее информативным является ИЛ-6 (Se=69,4 %, Sp=80,0 %), с 3–5-х суток – PCT (Se=62,9 %, Sp=100 %).

4. При выполнении ультразвукового обследования глубоко недоношенным пациентам в структурах головного мозга в раннем неонатальном периоде преобладала незрелость и перивентрикулярный отек, в результатах эхокардиографического мониторинга – ГЗОАП.

Литература

1. Shane, A.L. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes / A.L. Shane, B.J. Stoll // J Infect. – 2014. – Vol. 68, suppl. 1. – P. S24–S32.
2. Stoll, B.J. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126. – №3. – P. 443–456.
3. Никитина, И.В., Ионов, О.В., Милая, О.В. Прокальцитонин в диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – №4. – С. 96–103.
4. Hedegaard, S.S. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis—a systematic review / S.S. Hedegaard [et al.] // Infect. Dis. – 2015. – Vol. 47. – №3. – P. 117–124.
5. Ganesan, P. Evaluation of IL-6, CRP and hs-CRP as Early Markers of Neonatal Sepsis / P. Ganesan [et al.] // J. of Clin. and Diagn. Res. – 2016. – Vol. 10. – №5. – P. DC13–DC17.

CLINICAL AND INSTRUMENTAL MARKERS OF COMPLICATED COURSE OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES IN EXTREMELY PREMATURE NEWBORNS

**Prylutskaya V.A.¹, Prystrom I.Y.^{1,2}, Boidak M.P.^{1,2}, Ulezko E.A.²,
Svirskaya O.A.², Korol-Zakharevskaya E.L.^{1,2}**

¹ *Belarusian State Medical University,*

² *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

The study evaluated clinical parameters of 74 premature newborns, as well as the results of laboratory and instrumental methods for diagnosing congenital infection. Statistically significant differences between groups were found in gestational age, birth weight, Apgar score, and results of laboratory and instrumental studies, including platelet levels and markers of inflammation. When assessing diagnostic accuracy, interleukin-6 had the most pronounced

diagnostic value on the 1st day, and procalcitonin on the 3rd-5th days. Brain neurosonography revealed more frequent periventricular edema and morphological changes in Group 1. Abdominal ultrasound also showed more frequent visible pathology in Group 1.

Keywords: premature newborns; interleukin-6, C-reactive protein, procalcitonin, markers of infectious-inflammatory diseases.

Поступила 15.09.2024