

ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА: РОЛЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ

Бойдак^{1,2} М. П., Прилуцкая¹ В. А., Пристром^{1,2} И. Ю.

1 - УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь,

2 - Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь
2489861@rambler.ru

Актуальность. Дети, родившиеся недоношенными, имеют особую уязвимость к различным врожденным инфекционно-воспалительным заболеваниям, которые могут серьезно угрожать их здоровью и жизни. В связи с этим, исследования в области клинико-лабораторных и инструментальных маркеров играют важную роль в диагностике, прогнозировании и лечении таких заболеваний. Важно отметить, что у недоношенных новорожденных часто наблюдаются нарушения иммунной системы, что делает их более подверженными инфекциям [1, 2, 3]. Поэтому раннее выявление и лечение инфекционно-воспалительных процессов важно для предотвращения тяжелых осложнений и смертельных исходов. Современные исследования позволяют выявить специфические клинико-лабораторные и инструментальные маркеры, которые помогают в дифференциальной диагностике различных врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний. Точность и своевременность постановки диагноза имеют решающее значение для успешного лечения и прогнозирования результата [3, 4, 5, 6]. Понимание роли клинико-лабораторных и инструментальных маркеров в диагностике и лечении врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных необходимо для улучшения качества медицинской помощи и снижения смертности среди этой категории детей [6, 7, 8].

Цель исследования – оценить роль клинико-лабораторных и инструментальных маркеров при врожденных инфекционно-воспалительных заболеваниях у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела в раннем неонатальном периоде.

Материалы и методы. В исследование вошли 77 пациентов раннего неонатального периода, рожденные в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (директор к.м.н. Васильев С. А.) и проходившие лечение в отделении анестезиологии и реанимации

для новорожденных с апреля 2022 по август 2024 года. Гестационный возраст составил 28 (26–31) недель, масса тела при рождении – 950 (870–1400) грамм. Среди пациентов было 44 мальчика (57%) и 33 девочки (43%). Пациенты разделены на две группы: группа 1 (Гр1) с врождённой пневмонией (n=14), бактериальным сепсисом (n=17) или специфической перинатальной инфекцией (n=19) в сочетании с респираторным дистресс-синдромом (РДС), и группа 2 (Гр2), включающая новорожденных с РДС (n=27). Тяжесть состояния оценивалась на основе данных акушерско-гинекологического анамнеза матери, физикального осмотра и необходимости в поддерживающей терапии, результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Программа исследования, карта обследования новорожденных, форма информированного согласия для выполнения исследований одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя». На всех обследованных новорожденных получены информированные согласия от законных представителей (мать или отец). Критерии исключения: наличие выявленных множественных врожденных пороков развития, генетических синдромов, водянки плода и новорожденного, наследственных метаболических нарушений обмена веществ, дети от многоплодных беременностей и рожденные при применении вспомогательных репродуктивных технологий.

В ходе исследования в динамике (1-е и 3–5-е сутки жизни) оценивались показатели общего анализа крови (аппарат Pentra 60), уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и прокальцитонина (PCT) сыворотки крови с использованием иммуно-хемилюминесцентного анализа на аппарате Malugmi2000/Architect1000. Содержание С-реактивного белка (СРБ) измерялось биохимическим методом (турбидиметрическим) (аппарат Conilab1000) в соответствии с инструкциями производителей реагентов в клиническо-диагностической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» (заведующий З. В. Блыга).

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. Для непараметрических переменных описаны медиана (Me) и интерквартильный размах (Interquartile range – IQR), соответствующий 25му и 75му процентилем (Q1–Q3). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)); для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий

χ^2 с поправкой Йейтса, менее 5 – точный двусторонний критерий Фишера. Интегральную диагностическую значимость оценивали с помощью метода построения характеристических ROC-кривых (ROC, англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приёмника) с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC), 95 % доверительного интервала (ДИ), с расчетом диагностического порога (cut off), оценкой точности или эффективности диагностики (пропорция правильных результатов теста среди всех обследованных пациентов, %), чувствительности (доля исследований с правильной трактовкой наличия заболевания, Se, %) и специфичности (доля исследований с правильным заключением об отсутствии данного заболевания, Sp, %) [9, 10]. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведено сопоставление клиническо-анамнестических показателей у недоношенных новорожденных с врожденными инфекционно-воспалительными заболеваниями в сочетании с РДС (Гр1, $n=50$) и РДС (изолированно) – группа сравнения (Гр2, $n=27$). У пациентов основной группы (Гр1) были выявлены значительные различия по сравнению с группой сравнения (Гр2) в гестационном возрасте (27 (26–29) и 30 (28–33) недель соответственно, $U=365,0$; $p < 0,005$) и массе тела при рождении (940 (790–1130) грамм и 1250 (1015–1440) грамм, $U=343,0$; $p=0,005$). В истории заболеваний у матерей пациентов из Гр1 чаще наблюдалось преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), однако статистически значимых различий между группами по этому показателю не было выявлено (26 (52,1%) и 11 (42,3%), $\chi^2=0,63$; $p > 0,05$). Оценка по шкале Апгар на первой минуте у новорожденных из Гр1 при рождении были значительно ниже, чем у детей из Гр2 (6 (4–7) баллов против 7 (6–8) баллов, $U=392,0$; $p < 0,05$). Для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) всем новорожденным проводилась сурфактант-заместительная терапия. В группе 1 36,0% ($n=18$) детей потребовалось повторное введение сурфактанта, в то время как в Гр2 это было необходимо в 14,8% ($n=4$) случаев. Глубоко недоношенные дети из Гр1 подвергались более ранней интубации и переводу на ИВЛ, а также нуждались в более высоких дозах и/или комбинации кардиотонических препаратов вследствие развития легочно-сердечной недостаточности, в отличие от пациентов раннего неонатального периода из Гр2.

Была проведена динамическая оценка изменений показателей общего анализа крови у недоношенных новорожденных из обеих групп на 1-е и 3-5-е сутки жизни. На 1-е сутки жизни выявлены значительные различия по уровню тромбоцитов: в Гр1 их количество было ниже (173 (142–272) $\times 10^9/\text{л}$), чем в Гр2 (265 (209–325) $\times 10^9/\text{л}$) ($U=370,0$; $p < 0,05$). На 3–5-е сутки в Гр1 наблюдалось значительное снижение уровня эритроцитов и тромбоцитов по

сравнению с Гр2 ($p < 0,05$ и $p < 0,005$ соответственно). Также в Гр2 значительно выше был уровень эозинофилов: 6,0 (3,0–7,0) % против 3,0 (2,0–5,0) % на 3–5-е сутки ($p < 0,05$). В Гр1 на 1-е и 3–5-е сутки было отмечено увеличение числа юных нейтрофилов и миелоцитов по сравнению с Гр2, однако различия не достигли статистической значимости, что может быть связано с относительно небольшим размером выборки.

При исследовании динамики провоспалительных маркеров (PCT, ИЛ-6, СРБ) в первые сутки жизни были обнаружены статистически значимые различия между исследуемыми группами. У пациентов из Гр1 наблюдались более высокие уровни СРБ и ИЛ-6: 2,45 (1,3–3,64) мг/л и 219,0 (110,0–302,0) пг/мл соответственно ($p < 0,05$). На 3–5-е сутки у пациентов Гр1 наблюдалось значительное увеличение PCT и СРБ по сравнению с Гр2: 8,10 (3,45–12,30) нг/мл ($p < 0,0001$) и 5,35 (2,74–8,63) мг/л ($p < 0,05$).

При оценке диагностической значимости провоспалительных маркеров было выявлено, что на первые сутки наибольшую диагностическую ценность продемонстрировал ИЛ-6: площадь под кривой (AUC) составила 0,794 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,659–0,886). При уровне отсечения (cut off) = 129,3 чувствительность и специфичность маркера достигли 74,3% и 85,1% соответственно. Анализ провоспалительных маркеров на 3–5-е сутки жизни показал, что наибольшей диагностической ценностью обладает прокальцитонин (PCT): площадь под кривой (AUC) составила 0,881 (95% ДИ 0,773–0,972). При уровне отсечения (cut off) = 3,9, чувствительность достигала 68,7%, а специфичность 89,5%.

С целью повышения диагностической точности исследуемых провоспалительных маркеров была проведена их суммарная оценка в 1-е и 3–5е сутки жизни. В первые 24 часа наиболее оптимальной является комбинация ИЛ-6 и PCT (AUC составила 0,884 (95% ДИ 0,758–0,958), точность 77,1%, чувствительность достигала 73,7%, специфичность 79,3% ($p < 0,001$), с 3-х суток – СРБ и PCT: AUC 0,913 (95% ДИ 0,759–0,950), точность 85,0%, чувствительность 73,7%, а специфичность 88,3% ($p < 0,001$).

Оценка результатов инструментальной диагностики среди исследуемых групп пациентов показала, что у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями (Гр1) при нейросонографии головного мозга чаще выявлялся перивентрикулярный отек (80,0%), а также морфологические изменения в виде субэпендимальной кисты/перивентрикулярной кисты (12,0%), внутричерепных кровоизлияний (1–4 степень) (28,0%) и перивентрикулярной лейкомаляции (4,0%). Однако статистически значимых различий между группами по этим показателям выявлено не было. Анализ результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости продемонстрировал, что

в Гр2 достоверно чаще отсутствовала видимая патология ЖКТ по сравнению с Гр1 ($\chi^2=14,03$; $p<0,001$). Вследствие тяжелого течения инфекционного процесса в Гр1 чаще регистрировались изменения в почках (10,0%), печени (8,0%), наличие свободной жидкости в брюшной полости (8%). В 20,0% случаев у пациентов Гр1 был диагностирован парез ЖКТ на фоне шокового состояния и проводимой интенсивной терапии. При ЭхоКГ в Гр1 у 40,0% недоношенных новорожденных ($n=20$) диагностирован гемодинамически значимый ОАП, в 22,0% и 16,0% ДМПП ($n=11$) и ДМЖП ($n=8$) соответственно. В Гр2 относительно большее количество новорожденных не имеют видимой структурной патологии сердца.

Выводы.

1. В группе недоношенных с врожденными инфекционно-воспалительными заболеваниями отмечалась более низкая масса тела в сравнении недоношенными детьми Гр2. Глубоко недоношенные дети Гр1 требовали более раннего перевода на ИВЛ, высоких доз и/или комбинации кардиотонических препаратов.

2. При оценке показателей общего анализа крови в 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, а также увеличение количества юных нейтрофилов/миелоцитов.

3. Среди исследуемых провоспалительных маркеров в первые сутки жизни наиболее информативным является ИЛ-6, с 3–5-х суток – PCT. При суммарной оценке оптимальным является в 1-е сутки использование ИЛ-6 и PCT (Se 73,7%, Sp 79,3%, точность 77,1%), на 3–5-е – PCT и СРБ (Se 73,7%, Sp 88,3%, точность 85,0%)

4. По данным УЗИ головного мозга у пациентов Гр1 в раннем неонатальном периоде преобладала незрелость и перивентрикулярный отек, по результатам ЭхоКГ – гемодинамически значимый ОАП.

5. Результаты проведенного исследования позволяют констатировать значимость комплексной динамической оценки клинико-лабораторных и инструментальных маркеров при прогнозировании и раннем выявлении инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных пациентов с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Список использованной литературы.

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. Заболеваемость новорожденных - достижения и нерешенные проблемы / П. Л. Мосько [и др.] // От истоков к достижениям XXI века: сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 90-летию БелМАПО, Минск, 7-8 октября 2021 г. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последипломн. образования; редколл. А. Н. Чуканов [и др.]. - Минск: БелМАПО, 2021. - С. 474-478.
3. Мухин, В. Е. Неонатальный сепсис: проблемы лабораторной верификации диагноза / В. Е. Мухин, Л. Л. Панкратьева, Н. Н. Володин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2018. - Т. 97, № 1. - С. 141-146.
4. Шейбак, Л. Н. Особенности гемодинамики у недоношенных новорожденных детей в ранний неонатальный период / Л. Н. Шейбак // Медицинские новости. - 2018. - № 4 (283). - С. 17-20.
5. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection / C. Chiesa [et al.] // Clin. Chem. - 2003. - Vol. 49, № 1. - P. 60-68.
6. Диагностическое значение биомаркеров сепсиса у новорожденных детей / М. П. Бойдак, С. А. Васильев, В. А. Прилуцкая, И. Ю. Пристром // Медицинские новости. - 2023. - № 8(347). - С. 30-34.
7. Журавлева, Л. Н. Роль цитокинов в патогенезе пневмоний у недоношенных новорожденных детей / Л. Н. Журавлева, В. И. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2018. - № 3. - С. 33-38.
8. Современные технологии диагностики и мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / В.А. Прилуцкая [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / редкол.: С.А. Васильев [и др.]. - Минск, 2022. - Вып. 15. - С. 417-427.
9. Петри, А. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 216 с.
10. Бояркина, А.В. Методология оценки информационной значимости диагностических тестов в анестезиологии и реаниматологии / А.В. Бояркина, А.Л. Потапов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2015. - Т. 12. № 5. - С. 71-75.



СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ
ОТДЕЛЕНИЕ



Союз медицинских
работников
Санкт-Петербурга
и Северо-Западного региона



Санкт-Петербургский
государственный
университет



ФГБНЦ ЦИИ



ФГБНЦ ТМ



КОМИТЕТ
ПО ЗДРАВООХРАЩЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА



КОМИТЕТ
ПО ЗДРАВООХРАЩЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

XVIII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ВОРОНЦОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»[®]
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ — 2025»

ПОСВЯЩАЕТСЯ 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ПРОФЕССОРА ИГОРЯ МИХАЙЛОВИЧА ВОРОНЦОВА

МАТЕРИАЛЫ



14 - 15 марта 2025 г.