

На правах рукописи

МУХАМЕДЗЯН
Марина Ноэльевна

**КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ
ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ПОЗДНЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА
У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

14.01.08 — педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Государственного учреждения здравоохранения «Областная детская клиническая больница № 1» г. Екатеринбурга

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Аронскинд Елена Витальевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Санникова Наталья Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор

Захарова Светлана Юрьевна

Ведущее учреждение: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» г. Москва.

Защита состоится «11» мая 2010 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с авторефератом – на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «08» апреля 2010 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И. Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Сепсис, в том числе неонатальный, является одной из серьезных проблем медицины на современном этапе в силу неуклонной тенденции к увеличению числа больных и стабильно высокой летальности. Вероятность развития сепсиса коррелирует с длительностью пребывания в стационаре, частотой проведения инвазивных процедур, гестационным возрастом новорожденных и составляет 25% среди недоношенных детей с гестационным возрастом до 31 недель (Шабалов Н.П., 2000; Harrison С.М., 2005). По данным Байбариной Е. Н., в 2005 году летальность от сепсиса составила: у доношенных новорожденных - 26 %, у недоношенных с массой тела более 1000 г – 33%, у недоношенных с массой тела менее 1000 г – 69%. При развитии септического шока летальность составляет 40-60% (Шабалов Н.П., 2007; Самсыгина Г.А., 2008).

На современном этапе научных достижений в связи с развитием репродуктивных и перинатальных технологий особую актуальность приобретает проблема сепсиса у недоношенных детей.

У данного контингента пациентов симптомы сепсиса неспецифичны, что вызывает определенные трудности в диагностике заболевания. На сегодняшний день недостаточно данных о диагностически и прогностически значимых критериях сепсиса у недоношенных детей, в том числе с экстремально низкой массой тела.

Большинство выполненных в настоящее время научных работ отражают состояние иммунного ответа при инфекционно-воспалительных заболеваниях (ИВЗ), при перинатальных поражениях ЦНС, а также у новорожденных с сочетанной соматоневрологической патологией (Дегтярева М.В., Володин Н.Н., 2000; Шабалов Н.П., 2007; Беликова М.Э.,

2008; Thorsten W. 2004; Vineet Bh., 2008). Однако, еще мало изучены параметры иммунного профиля, отражающие их изменение до, во время и после перенесенного ИВЗ неонатального периода у недоношенных детей в течение длительного периода жизни.

Для практических неонатологов необходим точный алгоритм ранних клинических и лабораторных критериев, свидетельствующий с высокой вероятностью о развитии позднего неонатального сепсиса. Указанный алгоритм позволит своевременно скорректировать тактику ведения больных и предупредить летальный исход у недоношенных детей.

Цель исследования

Изучить особенности клинико-лабораторных параметров инфекционно-воспалительных заболеваний неонатального периода и разработать информативные критерии, имеющие прогностическое значение для развития и исхода позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей.

Задачи исследования

1. Изучить особенности анамнеза, раннего неонатального периода и состояние основных физиологических систем организма у недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом (ПНС) и локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями (ЛИВЗ) в динамике патологического процесса.

2. Выявить клинико-лабораторные характеристики позднего неонатального сепсиса, определяющие течение и исход заболевания.

3. Определить параметры иммунного профиля у недоношенных детей при развитии ПНС и в течение первого года жизни.

4. Создать модели прогнозирования развития и исхода ПНС у недоношенных детей на основе комплексной оценки состояния здоровья в неонатальном периоде.

Научная новизна

Определены значимые факторы акушерско-гинекологического и экстрагенитального анамнеза, течения раннего неонатального периода у недоношенных детей, на фоне которых происходит развитие ПНС.

Установлено, что первичным очагом инфекции при развитии позднего неонатального сепсиса является ЖКТ, а течение данного заболевания характеризуется длительностью восстановления функциональной активности ЦНС, пищеварительной и респираторной систем.

Доказано, что параметры иммунного профиля недоношенных детей характеризуются снижением относительного количества фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза, фагоцитарного числа, как при развитии ПНС, так и в восстановительный период после перенесенного заболевания (в первый год жизни).

Определены наиболее информативные клинико-лабораторные критерии неонатального периода, на основе которых созданы модели прогнозирования (на 4-6 сутки жизни) и исхода (на 7-21 сутки жизни) ПНС у недоношенных детей.

Практическая значимость

Разработанные модели прогнозирования позволяют в неонатальный период с высокой чувствительностью и специфичностью (95 % и 80 %) определить развитие и исход ПНС у недоношенных детей. Предложенный алгоритм действий позволяет неонатологу отнести недоношенного ребенка в возрасте 4-6 суток жизни к группе высокого риска развития данного заболевания и организовать динамическое наблюдение за состоянием пациента с использованием дополнительных методов диагностики.

Показано, что в течение первого года жизни происходит более медленное увеличение количественных значений параметров клеточного звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов у

недоношенных детей, перенесших ПНС, что позволяет относить данный контингент детей к группе риска по развитию инфекционной патологии на первом году жизни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Неблагоприятные факторы акушерско-гинекологического и экстрагенитального анамнеза матери, а также декомпенсированное состояние пищеварительной, респираторной систем и ЦНС в ранний неонатальный период являются фоном для развития ПНС у недоношенных детей.

2. Для клинической картины ПНС недоношенных детей характерно сочетание нескольких очагов инфекции с началом воспалительного процесса в ЖКТ и медленное восстановление функциональной активности ЦНС, пищеварительной и респираторной систем, а также сниженные показатели эритроцитарных индексов (МСV, МСН), количества общего белка крови, нарастание прямой фракции билирубина и синдром цитолиза.

3. Параметры иммунного профиля у недоношенных младенцев свидетельствуют о недостаточной функциональной активности клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета как при развитии ПНС, так и в течение первого года жизни.

4. Созданная система информативных клинико-лабораторных критериев дает возможность прогнозировать на 4-6 сутки жизни развитие ПНС и на 7-21 сутки жизни исход заболевания у недоношенных детей.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на межрегиональной конференции «Интенсивная неонатология» (Челябинск, 2006), Объединенном иммунологическом форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (С-Петербург, 2006), областной конференции врачей-педиатров и неврологов (Екатеринбург, 2006, 2007). По теме диссертации

опубликовано 19 печатных работ, из них 2 в рецензируемых научных журналах. Получен патент на изобретение № 2358653 «Способ прогнозирования позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей» от 18.02.2009 г. Написан и подан в печать «Фармакотерапевтический справочник по неонатологии для практического врача».

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику неонатальных отделений ГУЗ ОДКБ №1, МУ «ДГБ» № 10, 11, ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий» г. Екатеринбурга, используются в учебном процессе со студентами УГМА и с врачами-курсантами ФУВа на базе кафедры педиатрии ФПК и ПП УГМА.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Содержит 30 таблиц, 11 рисунков; библиографический список включает в себя 188 отечественных и иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кафедры неврологии детского возраста и неонатологии ГОУ ВПО УГМА, неонатальных отделений ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга в 2003-2006 гг. (гл. врач – к.м.н. Боярский С. Н.). Катамнестическое обследование детей осуществлялось на базе ОДБВЛ «Особый ребенок» (гл. врач – Бахарев П. В.) и НПРЦ «Бонум» (гл. врач – д.м.н., проф. Блохина С. И.) г. Екатеринбурга в 2004-2007 гг. Изучены результаты проспективного исследования 87 недоношенных детей. Критерии включения: масса тела при рождении менее 2000 г., срок гестации менее 34 недель, ИВЗ неонатального периода. Критерии исключения: ранний неонатальный сепсис, ВУИ, ВПР, трансфузия компонентов крови до забора крови на иммунологическое исследование.

Группы формировались сплошным методом с последующим использованием парно-сопряженного отбора и были сопоставимы по сроку гестации, массе тела при рождении, количеству детей, которым применялась ИВЛ, степени тяжести поражения ЦНС.

Были сформированы две группы детей с ИВЗ неонатального периода:

I группа – больные с поздним неонатальным сепсисом (ПНС), n=36;

II группа – больные с локализованными ИВЗ (ЛИВЗ), n=51.

Диагноз ПНС и ЛИВЗ установлен детям в возрасте 7-21 суток жизни.

В зависимости от исхода среди детей с ПНС были выделены:

группа А – дети с летальным исходом, n=12;

группа Б – выжившие дети, n=24.

Дети данных групп наблюдались в течение 12 месяцев.

Также был проведен ретроспективный анализ 74 историй болезни недоношенных детей, пролеченных в неонатальных отделениях ОДКБ № 1 г. в 2006-2009 гг., у 30 из которых развился ПНС. Дополнительным критерием включения в исследование было наличие результатов ПКТ и уровня С – реактивного белка. В результате были выделены группы детей:

1 группа – дети с клиническими симптомами инфекции: лабильность температуры тела, серость и увеличение иктеричности кожи, снижение двигательной активности, судороги, апноэ, нарастание ДН, энтеральная недостаточность (ухудшение усвоения питания, срыгивание, вздутие живота), значения ПКТ > 2 нг/мл диагностированы у 100% детей, n=23.

2 группа – дети с проявлениями лабораторных симптомов инфекции: непостоянный метаболический ацидоз, нестабильность сахара крови, изменение общего количества лейкоцитов (увеличение или уменьшение в динамике, но более 5000 и менее 15000 в 1 мкл. кап. крови), значения ПКТ > 2 нг/мл выявлены у 57,1% пациентов, значения ПКТ < 2 нг/мл – у 42,9% детей, клинические симптомы инфекции были не выражены, n=7.

Массо-ростовые показатели при рождении достоверно не отличались у младенцев всех исследуемых групп и составили: Me (P25%-P75%)=1310(1090-1500) г., Me (P25%-P75%)=36(33-44) см.

Основную долю больных в I и II группах составили глубоконедоношенные дети (соответственно 61,1% и 52,9%).

Все дети имели сочетанное поражение ЦНС, однако, в I группе ВЖК III ст. диагностировано у 47,2% младенцев, во II группе у 13,7% детей ($p < 0,05$). СДР являлся конкурирующим диагнозом у детей во всех группах. Сопутствующие диагнозы – анемия, желтуха недоношенных, преходящая ишемия миокарда и другие были однотипны и развивались у каждого ребенка не изолированно, а имели сочетания.

Интенсивная терапия представляла собой стандартную многокомпонентную программу этиологической и посиндромной терапии.

Для оценки состояния больных использовали шкалу “нейросоматовегетативный портрет” (Аронскинд Е.В., Кузнецов Н.Н., 2000) с определением интегральных показателей (ИП) ЦНС, респираторной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, системы печени, экскреции, крови. Уровень оценки каждой системы определял степень ее поражения от компенсированного состояния до полной несостоятельности, согласно рекомендациям Д.Н. Сизова, В.В. Чаленко (1998 г.), адаптированным к периоду новорожденности:

- 1,0 – 1,4 балла – компенсированное состояние,
- 1,5 – 2,4 балла – субкомпенсированное состояние,
- 2,5 – 3,4 балла – декомпенсированное состояние,
- 3,5 балла и более – полная несостоятельность системы.

Диагноз “сепсис” устанавливался на основании критериев РАСПМ, (2003 г.), неврологический диагноз – согласно классификации острого периода перинатальных поражений нервной системы у новорожденных

(РАСПМ, 2000 г.). Определение показателей гемограммы проводилось согласно данным Шабалова Н.П., Иванова Д.О. (2001 г.). Для оценки функционального состояния органов и систем применялись: УЗИ головного мозга, внутренних органов, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, КТ на аппаратах фирмы “Siemens”, “Aloca-500”, “SIM 5000 plus”.

Состояние гемодинамики (АД, ЧСС), кардиография и уровень оксигенации регистрировались непрерывно на мониторах “Marquella Hellige”, “Oxypleth Novamatrix”. Определение газов крови, рН проводилось на анализаторе “Stat Profile рНОх Plus”, уровень электролитов - ионоселективным методом на аппарате “Medica, США”.

При проведении клинических и биохимических лабораторных исследований применялись стандартные методики. Уровень С-реактивного белка определялся методом латекс-агглютинации, уровень ПКТ - иммунохроматографическим полуколичественным методом.

Бактериологические исследования осуществлялись согласно приказам МЗ РФ №№ 375, 535.

Забор венозной крови на иммунологическое исследование осуществляли в возрасте 1-5 суток; 2-4 недели; 1,5; 3; 6; 9; 12 месяцев жизни детей.

Количественное определение популяций и субпопуляций лимфоидных клеток проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами производства ООО “Сорбент” (г. Москва). Определялась относительная и абсолютная концентрация CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD56+, CD95+лимфоцитов. Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов А, М, G проводилось методом простой радиальной иммунодиффузии (Mancini et al.). Определение количества ИЛ-4, ИЛ-8,

ИФН-гамма концентрации общего IgE проводилось методом трехфазного иммуноферментного анализа (ИФА) фотометром “Labsystems Multiskan MS”. Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов оценивались в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза микробными полисахаридами (зимозаном) с латексными частицами.

Для анализа данных использовались пакеты прикладных программ STATISTICA 7.0 for Windows и Microsoft Excel. Распределения большинства показателей ассиметричны, поэтому использовался квартильный анализ, непараметрические критерии Краскала-Уоллеса и Манна-Уитни. Рассчитывались среднее арифметическое (M), среднеквадратичная ошибка (m). Достоверность результатов оценивалась по критерию Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для выяснения корреляционных взаимосвязей использовался линейный анализ Пирсона, ранговый анализ Спирмена.

Общий объем проведенных исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1

Виды и объем проведенных исследований

Виды исследований	n
Анализ анамнеза матерей и новорожденных (выписка из истории развития новорожденного)	161
Оценка объективного статуса (клинический осмотр)	5520
Лабораторные исследования	
Исследования крови (общий анализ крови; биохимический анализ: белковый, углеводный обмены, гепатограмма, показатели функции почек, электролиты; кислотно-основное состояние, ПКТ, СРБ)	3518
Исследование мочи (общий анализ мочи)	856
Исследование спинномозговой жидкости (физические свойства химическое определение белка, микроскопия)	169
Мониторинг состояния (АД, ЧСС, ЭКГ, уровень сатурации O ₂)	1457
Иммунологическое исследование (клеточный состав, субпопуляции лимфоцитов (CD), иммуноглобулины, система фагоцитоза, интерлейкины)	557
Микробиологическое исследование (кровь, спинномозговая жидкость, содержимое трахеи, моча, кал)	1218
Инструментальные исследования	
Ультразвуковые исследования и рентген-диагностика (НСГ, УЗИ сердца, внутренних органов, рентгенография, КТ)	1412

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика анамнеза у матерей детей исследуемых групп

Анализ экстрагенитального, акушерско-гинекологического и интранатального анамнеза показал, что беременность у матерей детей всех групп протекала на фоне угрозы прерывания беременности в 88,5%, преэклампсии средней и тяжелой степени и эклампсии в 67,8%, анемии в 26,4% случаев. При этом установлено, что матери детей I группы по сравнению с матерями детей II группы достоверно чаще имели сочетанную экстрагенитальную патологию (соответственно 69,4% и 47,1% $p < 0,05$), ОРВИ с высокой температурой тела во время беременности (соответственно 36,1% и 13,7%, $p < 0,05$), три и более медицинских аборта, предшествующих данной беременности (соответственно 19,4% и 5,9%, $p < 0,05$), повторные роды (соответственно 55,6% и 35,3%, $p < 0,05$), развитие во время родов частичной отслойки нормально расположенной плаценты (соответственно 22,2% и 5,9%, $p < 0,05$).

Количество детей, родившихся в состоянии гипоксии средней и тяжелой степени, в I и II группе было равным (соответственно 97,1% и 94,1%). Состояние при рождении оценено как тяжелое у 95 % детей данных группы. Тяжесть состояния детей на этапе родильного дома была связана с наличием ДН, недостаточностью кровообращения, нарушениями церебрального статуса.

Клиническая характеристика недоношенных детей с ПНС и ЛИВЗ

Дети с ПНС в ранний неонатальный период имели декомпенсированное состояние 3-х систем: пищеварительной, нервной и респираторной. К 8-ой недели жизни данные системы находились в субкомпенсированном состоянии, тогда как у детей с ЛИВЗ их состояние оценивалось как субкомпенсированное и компенсированное в течение всего периода наблюдения (рис. 1).

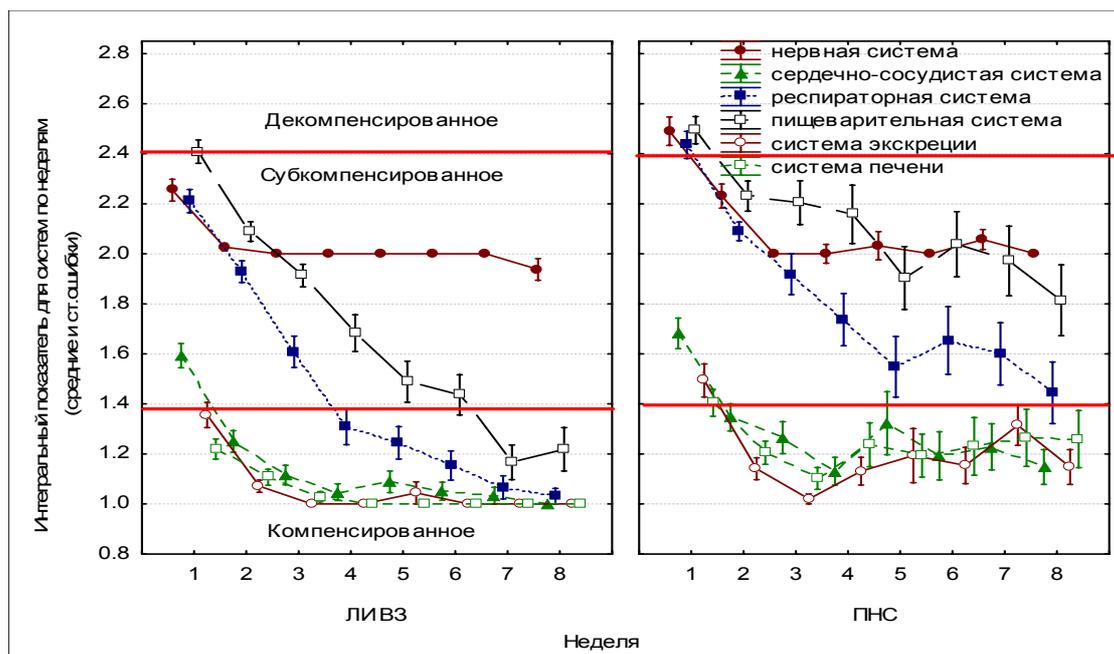


Рис. 1. Интегральные показатели у детей I и II группы в первые восемь недель жизни

Суммарный ИП в возрасте 7-21 суток жизни (период возникновения ПНС) свидетельствовал о достоверно более тяжелом состоянии у детей группы А и составил на 7-13 сутки жизни: в группе А - $1,9 \pm 0,05$ баллов; в группе Б - $1,66 \pm 0,02$ балла, $p < 0,001$; на 14-21 сутки жизни в группе А - $2,02 \pm 0,14$ баллов, в группе Б - $1,54 \pm 0,04$ балла, $p < 0,001$.

Клиническая картина ПНС характеризовалась сочетанием нескольких очагов бактериального воспаления. Среднее количество очагов инфекции, развившееся у одного ребенка, составило $2,8 \pm 0,8$. Первичный очаг инфекции у 27 (75%) больных диагностирован в ЖКТ, клиника некротизирующего энтероколита (НЭК) выявлена у 10 (37%) пациентов (IA и IB-II стадии по Bell (1998 г.)). Отмечено развитие пневмонии у 5 (13,8%), трахеобронхита - у 21 (58,3%) младенцев, гнойного менингита - у 14 (38,9%), инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) - у 14 (38,9%), гепатита (септического) - у 14 (38,9%), гнойного конъюнктивита - у 7 (19,4%), гнойного омфалита - у 4 (11,1%) больных (табл. 2).

Таблица 2

Локализация и частота очагов инфекции при ПНС (n=36)

Очаги инфекции	n	%
Энтероколит + трахеобронхит	10	27,8
Инфекция мочевыводящих путей + гепатит	5	13,9
Энтероколит + менингит + инфекция мочевыводящих путей	5	13,9
Энтероколит + трахеобронхит + инфекция мочевыводящих путей	4	11,1
Энтероколит + трахеобронхит + конъюнктивит	3	8,3
Энтероколит + пневмония + менингит + гепатит	5	13,9
Менингит + трахеобронхит + гепатит + конъюнктивит + омфалит	4	11,1

У детей II группы трахеобронхит выявлен у 25 (49%), ИМВП – у 17 (33,3%), энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой - у 14 (27,5%), омфалит - у 9 (17,6%), конъюнктивит у 4 (7,8%) пациентов, гепатит (реактивный) - у 1 (1,7%) больного.

Тяжесть состояния младенцев I группы обусловила различия в проведении интенсивной терапии и нутритивной поддержки: детям чаще назначались антибиотики резерва, иммунокоррекция, трансфузия препаратов крови, инотропная поддержка, осуществлялось более длительное проведение респираторной терапии, ППП, позднее начало ПЭП, большее количество возвратов к ППП (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика методов терапии и нутритивной поддержки у детей I и II группы

	ПНС		ЛИВЗ		p
	n	%	n	%	
Терапия					
Антибактериальная терапия резерва	26	72,2	11	21,6	< 0,05
Иммунокоррекция	29	80,6	14	27,5	< 0,05
Свежезамороженная плазма	14	38,9	5	9,8	< 0,05
Тромбоцитарная масса	5	13,9	-	-	< 0,05
Инотропная поддержка (7-21 сутки жизни)	19	52,8	4	7,8	< 0,05
Средняя продолжительность ИВЛ, сут	19,5 ± 3,7		5,9 ± 0,6		< 0,05
Средняя продолжительность НСРАР, сут	4,5 ± 0,7		2,5 ± 0,3		< 0,05
Нутритивная поддержка					
Me (P25%-P75%)					
Длительность ППП, сут	30 (20-52)		20 (8-31)		< 0,05
Начало ПЭП, сут	25 (20-44)		20 (13-28)		< 0,05
Количество возвратов к ППП	8 (3-16)		2 (1-3)		< 0,05

Лабораторные критерии диагностики ПНС и ЛИВЗ

Сравнительный анализ показателей крови у детей I и II группы выявил, что у больных I группы достоверно чаще встретились: лимфопения (соответственно в 77,8% и 25,4%, $p < 0,05$), эозинопения (33,3% и 9,8%, $p < 0,05$), тромбоцитопения (63,9% и 13,7%, $p < 0,05$). У детей I группы случаи стойкой (при 2-х и более исследованиях) лимфопении зарегистрированы чаще, чем однократный эпизод лимфопении (соответственно у 75% и у 25% детей, $p < 0,05$). При этом показатель летальности у детей в случае стойкой лимфопении составил 47,6%, у детей с однократным эпизодом лимфопении - 12,5% ($p < 0,05$).

Абсолютная лимфопения у детей группы А развивалась в 11 из 12 случаев (91,7%), при этом однократный эпизод диагностирован только у 1 (8,3%) ребенка, у 10 (83,3%) детей отмечалась стойкая лимфопения ($p < 0,05$). У детей группы Б абсолютная лимфопения выявлена у 17 из 24 (70,8%) пациентов.

Также в разные сроки наблюдения выявлены достоверные различия параметров КОС, эритроцитарных индексов, RDW, биохимических показателей ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Лабораторные показатели у детей I и II группы

Лабораторные данные	I группа	II группа	Возраст
Me (P25%-P75%)			
Стандартные бикарбонаты, ммоль/л	21 (19,8 – 22,3)	22 (21-24)	0-6 сутки
Сатурация кислорода, %	76 (70-89)	91 (88-94)	0-6 сутки
Средний объем эритроцитов, фл	93,4 (90,7-96,4)	97,8 (93,7-101)	7-21 сутки
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	32,8 (31,4-34,3)	35,2 (32,8-37,3)	7-21 сутки
Показатель анизоцитоза эритроцитов, %	17,9 (16,2-19,8)	16,9 (16,3-18,5)	7-21 сутки
Общий белок, г/л	44,5 (42,0-50,0)	48,0 (45,0-54,0)	7-21 сутки
Билирубин прямой, мкмоль/л	17,4 (11,1-23,6)	13,3 (11,0-16,1)	7-21 сутки
	52,3 (3,8-97,8)	10 (4,4-15,3)	>6 недель
АЛТ, у.е.	40,0 (28,0-62,0)	12,0 (10,0-16,2)	>3 недели
АСТ, у.е.	54,0 (40,0-77,0)	32,5 (26,0-52,0)	>3 недели

У детей с ПНС при неблагоприятном исходе заболевания (группа А) были выявлены достоверно более низкие цифры эритроцитарных индексов, количества общего белка, лейкоцитов и более высокие цифры анизоцитоза эритроцитов, количества общего билирубина и его фракций, чем у детей с благоприятным исходом (группа Б) (табл. 5).

Таблица 5

Лабораторные показатели у недоношенных детей с ПНС в возрасте 7-21 суток жизни в зависимости от исхода

Показатель	Группа А	Группа Б	р
	Ме (25%-75%)		
Клинический анализ крови			
Средний объем эритроцита, фл	92,9 (90,9-96,2)	97,3 (92,4-102)	< 0,01
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пк	32,9 (31,3-33,6)	34,1 (31,8-36,1)	< 0,02
Показатель анизоцитоза эритроцитов, %	18,3 (16,2-20,2)	16,9 (16,0-18,2)	< 0,02
Биохимический анализ крови			
Общий белок, г/л	42 (40,7-45,0)	49 (44,0-52,0)	< 0,01
Билирубин общий, мкмоль/л	141,5 (113,5-194)	117 (69-149)	< 0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	18,7 (13,3-25,1)	13 (9-17,9)	< 0,02
Билирубин непрямой, мкмоль/л	121,4 (90-162)	93 (50-133,7)	< 0,04
Иммунологические параметры			
Лейкоциты · 10 ⁹ /л	5,3 (4,9-7,7)	14,6 (8-21,4)	< 0,04

Микробиологическое исследование показало сопоставимость высевов в биологических средах (содержимое трахеи, моча, кал) у детей I и II группы. Грамположительная флора была представлена коагулазонегативными стафилококками в 61,9% и 56,3% случаев, энтерококками - в 38,1% и 43,7% соответственно у пациентов I и II группы. Грамотрицательная флора была представлена энтеробактериями в 54,4% и 45,6% случаев, неферментирующими бактериями – в 63,3% и 36,7% соответственно у больных I и II группы. Положительные высевы в крови и спинномозговой жидкости у детей II группы не диагностированы.

Иммунологическое исследование не выявило достоверных различий параметров в ранний неонатальный период у детей I и II группы, за исключением повышенного уровня экспрессии CD95+лимфоцитов у

новорожденных I группы (соответственно $Me(P25\%-P75\%)=0,12(0,05-0,24) \cdot 10^9/л$ и $Me(P25\%-P75\%)=0,07(0,03-0,13) \cdot 10^9/л$, $p<0,05$).

При развитии ПНС (7-21 сутки жизни) выявлено достоверное снижение (по сравнению с 1-ой неделей жизни) относительного количества ФН в тестах спонтанного ($Me(P25\%-P75\%)=29,0(18,0-40,0) \cdot 10^9/л$) и стимулированного ($Me(P25\%-P75\%)=60,5(52,0-73,0) \cdot 10^9/л$) фагоцитоза, уменьшение стимулированного ФЧ ($Me(P25\%-P75\%)=7,19(7,0-8,7)$), $p<0,05$.

У детей II группы при развитии воспалительного процесса наблюдалось достоверное увеличение (по сравнению с 1-ой неделей жизни) абсолютного числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3+), CD4+, CD8+субпопуляций лимфоцитов, а также НК (CD56+) клеток и В-лимфоцитов (CD20+) ($p<0,05$).

У детей I и II группы достоверно увеличилась концентрация сывороточного IgM (по сравнению с 1-ой неделей жизни) и составила в сроке 7-21 суток жизни соответственно $Me(P25\%-P75\%)=0,35(0,18-0,63)$ г/л и $Me(P25\%-P75\%)=0,4(0,28-0,49)$ г/л, $p<0,05$.

Оценивая динамику параметров иммунного профиля в течение первого года жизни у детей I и II группы, были выявлены достоверные изменения в виде снижения абсолютного количества нейтрофилов, моноцитов, относительного количества ФН в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза, ФЧ, уровня ИЛ-8, увеличения абсолютного количества CD20+лимфоцитов у детей I группы ($p<0,05$) (рис. 2 и 3). Примечание: индекс 1,0 соответствует медианам значений параметров иммунного профиля 1-ой недели жизни, по оси ординат указана кратность отличий медиан 1-го года жизни относительно медиан 1-ой недели жизни, по оси абсцисс – параметры иммунного профиля).

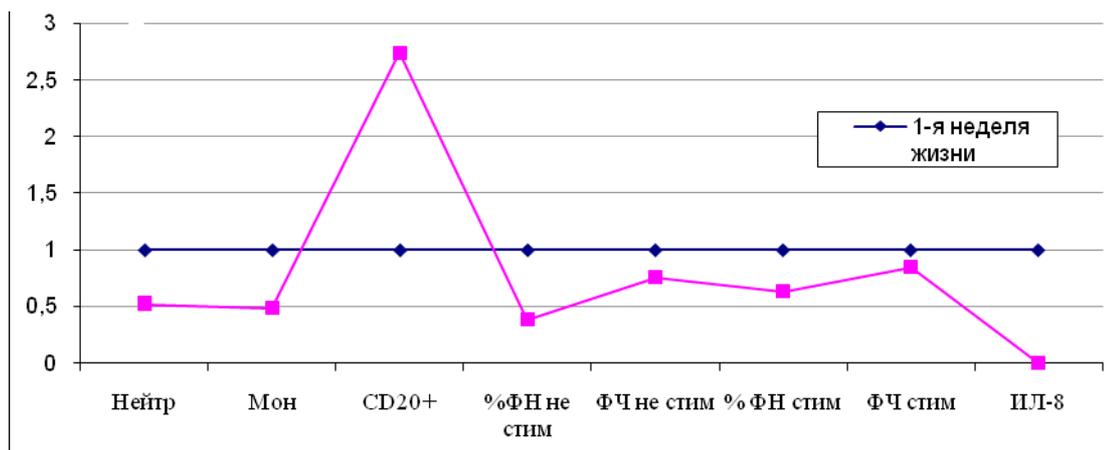


Рис. 2. Динамика параметров иммунного профиля у детей I группы в течение первого года жизни, $p < 0,05$

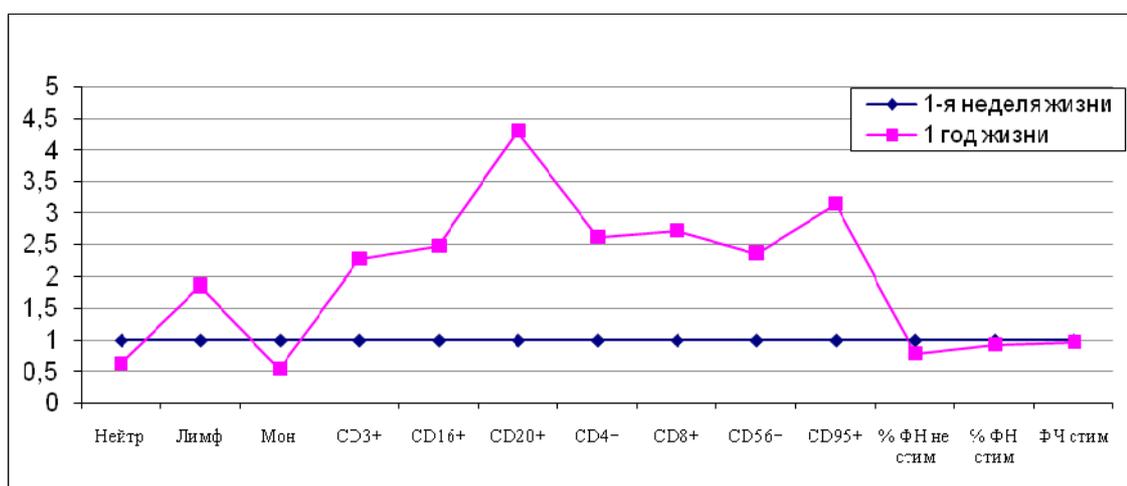


Рис. 3. Динамика параметров иммунного профиля у детей II группы в течение первого года жизни, $p < 0,05$

Кроме того, в течение первого года жизни у детей I и II группы отмечалось значительное уменьшение концентрации сывороточного IgG ($p < 0,001$) и увеличение концентрации сывороточного IgM ($p < 0,001$).

В результате ретроспективного анализа историй болезни недоношенных детей 1 и 2 группы был разработан приведенный ниже алгоритм (рис. 4).



Рис. 4. Алгоритм действий при выявлении высокого риска позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей

Модель прогнозирования позднего неонатального сепсиса

Для решения задачи прогнозирования ПНС использовались постоянные (18) и динамические (28) критерии. Для выработки критериев прогноза ПНС применялась вероятностная модель диагностики, основанная на теореме Байеса. Для каждого признака вычислялись диагностические коэффициенты (ДК), диагностика проводилась методом последовательного анализа Вальда (Гублер Е. В., 1973). Все исследуемые признаки ранжировались по убыванию информативности, которая вычислялась по информационной мере Кульбака (табл. 6). Для дифференциальной диагностики ПНС и ЛИВЗ из 32 было отобрано шесть наиболее информативных признаков. Диагностика производилась на основе суммы ДК и решение принималось при достижении суммой верхнего порога (ВП) для развития ПНС или нижнего порога (НП) для

развития ЛИВЗ. Значения ВП и НП определялись уровнем допустимой вероятности диагностических ошибок.

Таблица 6

Модель прогнозирования ПНС (4-6 сутки жизни)

Ранг	Информативность	Признак	Знач.=да ДК	Знач.=нет ДК
1	3,20	Наличие возвратов к ППП	0,59	-0,54
2	2,29	Содержание стандартных бикарбонатов < 21 ммоль/л	0,37	0,59
3	1,39	Наличие ВЖК III-IV ст.	0,54	-0,23
4	1,32	Усредненный показатель сатурации кислорода <70%	0,63	-0,19
5	1,21	Показатель анизоцитоза эритроцитов >16%	0,36	-0,31
6	0,92	Отсутствие грудного вскармливания	0,18	-0,46

Поправка на отношение априорных вероятностей составляет -0,129

Ошибка при пропуске ПНС считалась наиболее опасной и ее вероятность принималась равной 5% (чувствительность метода прогноза — 95%). Ошибка гипердиагностики (развитие ЛИВЗ) считалась менее опасной и ее вероятность принималась равной 20% (специфичность метода прогноза — 80%). Полученные значения порогов: ВП=0,68 и НП=-1,20. Априорная вероятность развития ПНС для данной популяции равна 42,6%, а ЛИВЗ — 57,4%. Отношения априорных вероятностей для развития ПНС и ЛИВЗ учитывается при построении прогноза.

Прогноз возможного развития ПНС строится по следующему правилу:

1. К поправке последовательно (в порядке убывания информативности) добавляются значения ДК, соответствующие градации признака, обнаруженной у пациента. Если значение параметра неизвестно, то он в прогноз не включается.

2. Если сумма ДК на определенном шаге анализа превышала ВП, то принималось решение об отнесении пациента к группе ПНС.

3. Если сумма ДК на определенном шаге анализа была меньше НП, то принималось решение об отнесении пациента к группе ЛИВЗ.

4. Если сумма ДК оставалась в интервале между НП и ВП, то суммирование ДК продолжается до тех пор, пока либо не будет достигнут один из порогов, либо не исчерпается список информативных признаков. В последнем случае прогноз не определен, так как имеющейся информации недостаточно для принятия решения с заданным уровнем надежности.

Модель прогнозирования исхода у недоношенных детей с ПНС

Аналогичным методом была разработана модель прогнозирования исхода ПНС. При решении задачи использовались те же критерии, что и для прогнозирования ПНС. Значения порогов: ВП=0,68 и НП=-1,20. Чувствительность метода прогноза – 95%, специфичность – 80%. Из 26 были отобраны восемь наиболее информативных признаков (табл. 7).

Таблица 7

Модель прогнозирования исхода у недоношенных детей с ПНС

Ранг	Информативность	Признак	Знач.=да ДК	Знач.=нет ДК
1	3,92	Суммарный ИП >1,7 баллов	0,44	-0,90
2	2,97	ИП пищеварительной системы >2,2 балла	0,34	-0,85
3	2,60	Стойкая абсолютная лимфопения (2 и более раз) < 1500 в 1 мкл. кап. крови	0,43	-0,58
4	1,49	ИП нервной системы > 2,4 балла	0,70	-0,20
5	1,49	Количество общего белка крови \leq 45 ммоль/л	0,43	-0,32
6	0,93	ИП респираторной системы >2 балла	0,14	-0,60
7	0,76	Показатель анизоцитоза эритроцитов >18%	0,32	-0,21
8	0,68	Средний объем тромбоцитов > 11 фл	0,32	-0,11

Поправка на отношение априорных вероятностей составляет -0,30

Если сумма ДК в порядке убывания информативности на определенном шаге анализа превышала ВП, то принималось решение об отнесении пациента к группе риска летального исхода. Если сумма ДК в порядке убывания информативности на определенном шаге анализа была меньше НП, то принималось решение об отнесении пациента к группе детей с благоприятным исходом.

ВЫВОДЫ

1. Факторами, на фоне которых происходит развитие ПНС, являются: сочетанная экстрагенитальная патология, наличие ОРВИ с высокой температурой тела во время данной беременности, три и более медицинских аборта, предшествующих беременности, повторные роды, частичная отслойка нормально расположенной плаценты, а также декомпенсированное состояние пищеварительной, респираторной систем и ЦНС в ранний неонатальный период.

2. Клиническая картина ПНС характеризуется сочетанием нескольких очагов инфекции, где первичным является инфекционная патология ЖКТ (75%), с последующим присоединением патологии респираторной системы (72,2%), ЦНС, систем печени, экскреции (по 38,9%). Субкомпенсированное состояние пищеварительной, респираторной систем, ЦНС сохраняется до конца 2-го месяца жизни.

3. Течение ПНС ассоциировано со сниженными показателями эритроцитарных индексов (MCV, MCH), общего белка крови, нарастанием прямой фракции билирубина и синдромом цитолиза.

4. Выявлены клиничко-лабораторные особенности течения ПНС, которые указывают на неблагоприятное течение заболевания: суммарный ИП > 2 баллов, снижение MCV, MCH, стойкая абсолютная лимфопения, снижение общего количества белка, увеличение количества общего билирубина и его фракций.

5. При развитии ПНС у недоношенных детей характерным является снижение относительного количества фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза, стимулированного фагоцитарного числа.

6. К концу первого года жизни у детей, перенесших ПНС, отмечается снижение абсолютного количества нейтрофилов, моноцитов, относительного количества фагоцитирующих нейтрофилов в тестах

спонтанного и стимулированного фагоцитоза, фагоцитарного числа, концентрации IgG, уровня ИЛ-8; увеличение абсолютного количества CD20+лимфоцитов и концентрации IgM. В течение первого года жизни наблюдается стойкое снижение параметров нейтрофильного фагоцитоза.

7. Информативными признаками, позволяющими прогнозировать развитие ПНС с чувствительностью 95 % и специфичностью 80 % на 4-6 сутки жизни, являются: наличие возвратов к ППП, содержание стандартных бикарбонатов, наличие ВЖК III степени, усредненный показатель сатурации кислорода, показатель анизоцитоза эритроцитов, отсутствие грудного вскармливания.

8. Информативными признаками, позволяющими прогнозировать исход ПНС с чувствительностью 95 % и специфичностью 80 % на 7-21 сутки жизни, являются: суммарный ИП, ИП пищеварительной системы, стойкая абсолютная лимфопения, ИП нервной системы, количество общего белка крови, ИП респираторной системы, показатель анизоцитоза эритроцитов, показатель среднего объема тромбоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Прогнозировать развитие ПНС на 4-6 сутки жизни возможно при наличии возвратов к ППП, содержании стандартных бикарбонатов (SBC) < 21 ммоль/л, наличии ВЖК III степени, усредненного показателя сатурации кислорода ≤ 70 %, показателе анизоцитоза эритроцитов > 16 %, отсутствии грудного вскармливания.

2. При выявлении высокого риска развития ПНС у недоношенного ребенка в возрасте 4-6 суток жизни рекомендуется использовать разработанный алгоритм для своевременной коррекции комплекса проводимой терапии.

3. Прогнозировать исход у детей с ПНС на 7-21 сутки жизни возможно при наличии суммарного ИП $> 1,7$ баллов, ИП пищеварительной системы $>$

2,2 балла, стойкой абсолютной лимфопенией, ИП нервной системы $> 2,4$ балла, количестве общего белка крови ≤ 45 г/л, ИП респираторной системы $> 2,0$ балла, показателя анизоцитоза эритроцитов $> 18\%$, показателя среднего объема тромбоцитов > 11 фл.

4. Недоношенные дети с ПНС имеют отклонения параметров иммунного профиля в виде дисбаланса клеточного иммунитета и параметров нейтрофильного фагоцитоза, что требует наблюдения клинического иммунолога в течение первого года жизни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние
 ВПР – врожденные пороки развития
 ВУИ – внутриутробная инфекция
 ДН – дыхательная недостаточность
 ИВЗ - инфекционно-воспалительное заболевание
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 ИЛ – интерлейкин
 ИП – интегральный показатель
 КОС – кислотно-основное состояние
 КТ – компьютерная томография
 ЛИВЗ – локализованное инфекционно-воспалительное заболевание
 НПРЦ – научно-практический реабилитационный центр
 ОДБВЛ – областная детская больница восстановительного лечения
 ОРВИ — острая респираторно-вирусная инфекция
 ПКТ – прокальцитонинный тест
 ПНС – поздний неонатальный сепсис
 ППП – полное парентеральное питание
 ПЭП – полное энтеральное питание
 РАСПМ – Российская Ассоциация Специалистов Перинатальной Медицины
 СДР – синдром дыхательных расстройств
 СРБ – С – реактивный белок
 ФН – фагоцитирующие нейтрофилы
 ФЧ – фагоцитарное число
 НСРАР (англ.) – назальный СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
 МСV — средний объем эритроцита
 МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроците
 МРV – средний объем тромбоцита
 RDW — распределение эритроцитов по объему (анизоцитоз эритроцитов)
 SBC – стандартные бикарбонаты

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мухамедзян М. Н. Госпитальная инфекция в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / М. Н. Мухамедзян, Ф. Г. Мухаметшин, Л. Г. Боронина // Актуальные проблемы реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Спец. выпуск журнала “Медицина и техника”- Екатеринбург, 2000. – С. 12-13.
2. Мухамедзян М. Н. Прогностические критерии риска развития язвенно-некротического энтероколита у недоношенных новорожденных / М. Н. Мухамедзян, Н. Н. Кузнецов, Г. И. Исупова // Интенсивная терапия в неонатологии. – 2002. – С. 7-9.
3. Мухамедзян М. Н. Организация неотложной помощи новорожденным в Свердловской области / М. Н. Мухамедзян, Ф. Г. Мухаметшин // Интенсивная терапия в неонатологии. – 2002. – С. 22-24.
4. Мухамедзян М. Н. Эпидемиологические особенности сепсиса у новорожденных детей / М. Н. Мухамедзян, Е. В. Аронскинд, Н. Н. Кузнецов // Интенсивная терапия в неонатологии. – 2002. – С. 29.
5. Мухамедзян М. Н. Протоколы выполнения основных манипуляций в неонатальной практике: метод. руков. для врачей и медицинских сестер / М. Н. Мухамедзян, Е. В. Аронскинд, Ф. Г. Мухаметшин. – Екатеринбург, 2005. – 45 с.
6. Мухамедзян М. Н. Особенности гуморального звена иммунитета недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, М. Н. Мухамедзян // Russian Journal of Immunology. – 2005. – V. 9, suppl. 2. - P. 217.
7. Мухамедзян М. Н. Особенности клинико-лабораторного течения вторичного менингита, вызванного *Flavobacteria sargofiticus* у новорожденных детей / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, М. Н. Мухамедзян // Нейроиммунология: сб. матер. Рос. Конф. – СПб., 2005. – С. 134.
8. Мухамедзян М. Н. Протоколы выполнения основных неонатальных манипуляций в роддомах г. Екатеринбурга: метод. руков. для врачей и медицинских сестер / М. Н. Мухамедзян, Е. В. Аронскинд, Ф. Г. Мухаметшин. - Екатеринбург: Управление здравоохранения Администрации г. Екатеринбурга, 2006. – 74 с.
9. Мухамедзян М. Н. Проспективное изучение факторов риска развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных детей / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, М. Н. Мухамедзян // Интенсивная терапия – Неонатология. – Екатеринбург, 2006. - № 2. – С. 80-82.
10. Мухамедзян М. Н. Протоколы выполнения основных неонатальных манипуляций в Отделениях патологии новорожденных г. Екатеринбурга: метод. руков. для врачей и медицинских сестер / М. Н. Мухамедзян, Е. В. Аронскинд, Ф. Г. Мухаметшин.- Екатеринбург: Управление здравоохранения Администрации г. Екатеринбурга, 2006. – 83 с.
11. Мухамедзян М. Н. Структура органной дисфункции у недоношенных детей с сепсисом / М. Н. Мухамедзян, Е. В. Аронскинд, Ф. Г. Мухаметшин // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XI конгресса педиатров России (Москва, 5-8 февраля 2007 г.). - М., - 2007. - С. 472-473.
12. Мухамедзян М. Н. Организация оказания неотложной помощи новорожденным в Свердловской области / Ф. Г. Мухаметшин, М. Н. Мухамедзян, Р. Ф. Мухаметшин // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XI конгресса педиатров России. Москва, 5-8 февраля 2007 г. - М., 2007. - С. 473.

13. Мухамедзян М.Н. Иммунологический профиль недоношенных детей первого года жизни, перенесших инфекционно-воспалительные заболевания в периоде новорожденности / М. Н. Мухамедзян, Е. В. Аронскинд, В. Н. Шершнев // Вопросы практической педиатрии: материалы II Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины "Новые технологии в перинатологии". Москва, 1-2 октября 2007 г. - № 5. - Т.2. - С 28-30.
14. Мухамедзян М.Н. Особенности течения неонатального сепсиса у недоношенных детей (по данным ОРИТН ОДКБ №1 г. Екатеринбурга) / М. Н. Мухамедзян, Е. В. Аронскинд, В. Н. Шершнев // Вопросы практической педиатрии: материалы II Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины "Новые технологии в перинатологии". Москва, 1-2 октября 2007 г. - М., 2007. - № 5. - Т.2. - С 28.
15. Мухамедзян М. Н. Микробиологический мониторинг в ОРИТН ОДКБ №1 в 2003-2006 гг. / М. Н. Мухамедзян, Е. В. Аронскинд, Ф. Г. Мухаметшин // Новые медицинские технологии в оказании помощи детям Свердловской области: сб. науч.-практ. работ. – Екатеринбург, 2007. - С. 68-72.
16. Мухамедзян М. Н. Динамическое исследование показателей гемограммы у недоношенных детей при инфекционно-воспалительных заболеваниях неонатального периода. / М. Н. Мухамедзян, Е. В. Аронскинд, В. Н. Шершнев // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – Екатеринбург, 2009. - № 2/1 (24). – С. 125-126.
17. Мухамедзян М. Н. Катамнез недоношенных детей, перенесших инфекционно-воспалительные заболевания периода новорожденности / М. Н. Мухамедзян, Е. В. Аронскинд, В. Н. Шершнев // Сборник материалов Национального конгресса "Неотложные состояния в неврологии". – Москва, 2009. – С. 362.
18. Мухамедзян М. Н. Микробиологическое обследование недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом / М. Н. Мухамедзян, Е. В. Аронскинд, В. Н. Шершнев // Вопросы практической педиатрии: материалы IV Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины "Современная перинатология: организация, технологии и качество". Москва, 28-29 сентября 2009 г. – М., 2009. – Т. 4 (1). - С. 44.
19. Мухамедзян М. Н. Способ прогнозирования позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей / М. Н. Мухамедзян, Е. В. Аронскинд, В. Н. Шершнев // Патент на изобретение № 2358653 от 18.02.2009 г.