

УДК 616-053.32-07

DOI: 10.17816/pmj36612-18

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ТРЕТЬИ СУТКИ ЖИЗНИ С КЛИНИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

*Е.Г. Фурман, А.В. Николенко, Г.В. Кулижников**

*Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Россия*

CORRELATION BETWEEN SEVERITY OF HEALTH STATUS IN EXTREMELY PREMATURE NEWBORNS ON THIRD DAY OF LIFE AND CLINICOLABORATORY INDICES

*E.G. Furman, A.V. Nikolenko, G.V. Kulizhnikov**

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Выявление взаимосвязи тяжести состояния глубоко недоношенных новорожденных с изменениями клинических и лабораторных показателей.

Материалы и методы. В исследование были включены глубоко недоношенные новорожденные дети с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела при рождении с клиникой респираторного дистресс-синдрома. В целях исследования пациенты были поделены на две группы в зависимости от показателя тяжести состояния по шкале NEOMOD на 3-и сутки жизни. В первую группу вошли пациенты с тяжестью состояния на 3-и сутки от 0 до 2 баллов по шкале NEOMOD, а во вторую – от 3 и более.

Результаты. У пациентов с более тяжелым состоянием по шкале NEOMOD отмечено более низкое количество эритроцитов в крови в первые сутки жизни по сравнению с пациентами, находящимися в менее тяжелом состоянии ($U = 64; p = 0,034$). Обнаружена прямая связь между тяжестью состояния на 3-и сутки с тяжестью состояния в 1-е сутки ($U = 56,5; p = 0,014$), количеством палочкоядерных нейтрофилов ($U = 57; p = 0,016$) и индексом ядерного сдвига нейтрофилов ($U = 61; p = 0,025$) в 28-е сутки жизни.

Выводы. Более низкое количество эритроцитов в 1-е сутки жизни взаимосвязано с более тяжелым состоянием на 3-и сутки жизни. Исходная тяжесть дыхательной недостаточности при респираторном дистресс-синдроме влияет на длительность течения инфекционных процессов, в частности пневмонии, с высокими показателями инфекционных маркеров.

Ключевые слова. Глубоко недоношенные, эритроциты, гестационный срок, Апгар, NEOMOD.

Aim. To detect the correlation between the severity of health status in extremely premature newborns and the changes in clinical and laboratory indices.

© Фурман Е.Г., Николенко А.В., Кулижников Г.В., 2019

тел. +7 342 239 85 43

e-mail: kulizhnikov_gr@mail.ru.

[Фурман Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии; Николенко А.В. – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи; Кулижников Г.В. (* контактное лицо) – аспирант].

Materials and methods. The study included small premature newborn infants with extremely low body mass and very low-birth-weight infants with clinical picture of respiratory distress syndrome. To carry out the study, patients were divided into 2 groups depending on the health status severity index on the third day of life using NEOMOD scale. Group I enclosed infants with health status severity on the third day of life from 0 to 2 scores, group II – patients with health status severity on the third day from 3 and more scores by NEOMOD scale.

Results. The patients with more severe health status according to NEOMOD scale had lower blood erythrocyte index on the first day of life as compared to the patients with less severe health status ($U = 64$; $p = 0.034$). There was revealed a direct relationship between health status severity on the third day and health status severity on the first day ($U = 56.5$; $p = 0.014$), stab neutrophil number ($U = 57$; $p = 0.016$) and neutrophil nuclear shift index (NNSI) ($U = 61$; $p = 0.025$) on the twenty eighth day.

Conclusions. The lower number of erythrocyte on the first day of life is interconnected with more severe health status on the third day of life. The initial severity of respiratory failure in case of respiratory distress syndrome influences the duration of infectious processes, in particular, pneumonia with high indices of infectious markers.

Key words. Extremely premature newborns, erythrocytes, gestation period, Apgar, NEOMOD.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует потребность в быстрой верификации синдрома системного воспалительного ответа, дисфункции эндотелия, сопровождающих критические состояния у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ). Существуют исследования, направленные на поиск инфекционно-воспалительных маркеров, которые позволяют определить тяжесть поражения органов и систем у недоношенных новорожденных детей [8], но подобные исследования в отношении глубоко недоношенных детей с ЭНМТ при рождении не проводились.

Глубоко недоношенными детьми называются дети III и IV степени недоношенности (вес при рождении менее 1500 г) [3]. Глубоко недоношенные дети – это особая категория пациентов, у которых быстро развивается недостаточность систем организма вследствие выраженной морфологической незрелости органов. В частности, развитие синдрома дыхательных расстройств у данной категории пациентов обусловлено дефицитом и незрелостью сурфактанта, что

приводит к диффузному ателектазированию легких, нарушению кровоснабжения легочных структур, гипоксии тканей, экссудации белка в интерстициальную жидкость и, как следствие, развитию отека легких и вентиляционно-перфузионной недостаточности [1]. Подобная морфофункциональная незрелость наблюдается во всех органах, вследствие чего глубоко недоношенные дети плохо адаптируются к внеутробному существованию. Имеется прямая связь неблагоприятных исходов у детей с экстремально низкой массой тела при рождении с критическими состояниями раннего неонатального периода [2]. Следует отметить, что в настоящее время недостаточно исследований, в которых был бы предложен комплекс маркеров, позволяющих своевременно диагностировать и, следовательно, предотвратить развитие неблагоприятных исходов на ранних стадиях патологического процесса. Все вышеизложенное подтверждает актуальность проведения настоящего исследования.

Длительно текущий инфекционный процесс в антенатальном периоде может привести к истощению адаптационных возможностей организма ребенка при рожде-

нии, в то время как у недоношенных детей, рожденных раньше положенного срока по причине болезней матерей, резервы организма не истощены, а истощаются только к третьим суткам жизни. Контрольной точкой для оценки тяжести состояния глубоко недоношенных детей в рамках данного исследования являются третьи сутки жизни, поскольку именно к этому моменту адаптационные возможности организма исследуемых пациентов уравниваются. Данное утверждение подтверждается в работе Н.Л. Рыбкиной, которая установила, что у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) на третьи сутки наблюдаются гормональные изменения, в частности достоверное увеличение кортизола и тиреотропного гормона гипофиза в крови. Автор приходит к выводу, что данное наблюдение обусловлено истощением адаптационных систем [7].

Цель исследования – выявление взаимосвязи тяжести состояния глубоко недоношенных новорожденных с изменениями клинических и лабораторных показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На проведение исследования получено разрешение этического комитета. В нем с письменного согласия родителей (законных представителей) принял участие 31 глубоко недоношенный новорожденный ребенок. Все дети при поступлении имели диагноз респираторного дистресс-синдрома.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) дети с ЭНМТ и ОНМТ при рождении;
 - 2) инфекционно-воспалительный процесс.
- Критерии исключения из исследования:

- 1) внутрижелудочковые кровоизлияния III степени,

- 2) синдром аспирации мекония,
- 3) гемолитическая болезнь новорожденных,
- 4) очевидные хромосомные аномалии,
- 5) критические врожденные пороки сердца,
- 6) задержка внутриутробного развития тяжелой степени,
- 7) летальный исход.

Пациенты были поделены на две группы в зависимости от показателя тяжести состояния по шкале NEOMOD на 3-и сутки жизни. Шкала NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score) – это единственная шкала неонатальной органной дисфункции, которая разработана с учетом данных достаточно значительной выборки недоношенных новорожденных детей. Известно, что риск развития позднего неонатального сепсиса и бронхолегочной дисплазии увеличивается у новорожденных, состояние которых по шкале NEOMOD равняется 5 баллам и более.

В первую группу вошли дети с тяжестью состояния на 3-и сутки от 0 до 2 баллов по шкале NEOMOD, а во вторую группу – от 3 баллов и более. В первой группе наблюдалось 7 детей с ЭНМТ и 11 детей с ОНМТ; во второй – 9 детей с ЭНМТ и 4 с ОНМТ. Вес при рождении пациентов первой группы – от 763 до 1470 г, второй – от 650 до 1450 г. Гестационный срок при рождении обследованных в первой группе – от 25 до 33 недель (Me = 27,5), во второй – от 24 до 29 недель (Me = 26,0). Статистически значимых различий по показателям срока гестации и веса при рождении в исследуемых группах не обнаружено.

В 1-е, 3-и и 28-е сутки жизни фиксировались следующие показатели:

- оценка по шкале тяжести состояния NEOMOD;

- клинические данные: параметры вентиляции, введение сурфактанта, потребность в инотропной и вазопрессорной терапии;

- общий анализ крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, эозинофилов, миелоцитов, юных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов, индекс ядерного сдвига нейтрофилов (ИЯСН));

- биохимическое исследование крови: С-реактивный протеин;

- колебания кожной температуры в диапазонах эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляции микроциркуляции методом вейвлет-анализа в условиях тепловой пробы.

При рождении также фиксировалось количество баллов по шкале Апгар, Сильвермана.

Для исследования дисфункции микрососудов применен метод, основанный на вейвлет-анализе низкоамплитудных колебаний кожной температуры, вызванных изменением тонуса микрососудов кожи. Для этого использовался прибор «Микротест» (РУ № ФСР 2012/14175). Данная методика позволяет изучать амплитуды колебаний интенсивности кровотока (10^3 , °C) посредством частотного анализа в миогенном (0,05–0,14 Гц), нейрогенном (0,02–0,05 Гц) и эндотелиальном диапазонах колебаний (0,0095–0,02 Гц).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью встроенного пакета анализа программы Excel 2016 MSO, авторского (В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц Stat2015. Отдельные расчеты проводились в программе MedCalc 15.8 Portable [9].

Для анализа количественных признаков при отклонении от нормального распределения применялись медиана (Me) и квартили (Q_1 , Q_3). При оценке статистической досто-

верности различий (p) при отсутствии нормального распределения применялся U -критерий Манна – Уитни (U). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Зависимость между количественными признаками оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r), качественными – коэффициента сопряженности Пирсона (Ki). Корреляция считалась статистически достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении взаимосвязи тяжести состояния новорожденных и показателей общего анализа крови (таблица) выявлено, что пациенты второй группы (более тяжелое состояние) значительно отличаются от пациентов первой группы (менее тяжелое состояние) по показателю количества эритроцитов в общем анализе крови на 1-е сутки жизни. Тяжесть состояния оценивалась только по шкале NEOMOD.

У пациентов, находящихся в более тяжелом состоянии по шкале NEOMOD, отмечен более низкий показатель количества эритроцитов в крови на 1-е сутки жизни ($U = 64$, $p = 0,034$) по сравнению с новорожденными, находящимися в менее тяжелом состоянии. Необходимо отметить, что тяжелой анемии не наблюдалось ни у одного пациента в обеих группах. Ю.Н. Филипенко и соавт. обнаружили, что причиной снижения количества эритроцитов у глубоко недоношенных детей является сниженная продукция эритропоэтина и быстрое увеличение объема циркулирующей крови на фоне активного роста и увеличения массы тела по сравнению с данными показателями у доношенных детей [6]. Неблагоприятные факторы антенатального периода приводят к по-

вреждению эритроцитов и истощению адаптационных резервов, а короткое время жизни эритроцитов создает высокую потребность в их постоянном синтезе. Возможно, наблюдаемое нами более низкое количество эритроцитов у пациентов второй группы (с более тяжелым состоянием) обусловлено

истощением адаптационной системы плода под влиянием антенатальных факторов, в частности инфекции. Следовательно, выявленная склонность к анемии при рождении может косвенно указывать на более тяжелое течение заболеваний по причине истощения резервов адаптации.

Показатели тяжести состояния на 1-е сутки жизни, количество эритроцитов в 1-е сутки жизни, палочкоядерных нейтрофилов и индекс ядерного сдвига нейтрофилов на 28-е сутки жизни у детей, поделенных на две группы в зависимости от тяжести состояния на 3-и сутки жизни (*U*-критерий Манна – Уитни)

Сравниваемые показатели	1-я группа Me (Q_1-Q_3)	2-я группа Me (Q_1-Q_3)	<i>U</i>	<i>p</i>
Тяжесть состояния в 1-е сутки жизни по шкале NEOMOD	2 (2–3)	4 (3–4)	56,5	0,014
Количество эритроцитов в 1-е сутки жизни	4,43 (3,96–4,61)	4,02 (3,64–4,27)	64	0,034
Количество палочкоядерных нейтрофилов на 28-е сутки жизни	2,00 (1,00–3,00)	4,00 (2,00–5,00)	57	0,016
Индекс ядерного сдвига нейтрофилов на 28-е сутки жизни	0,08 (0,05–0,13)	0,13 (0,10–0,25)	61	0,025

В исследуемых группах обнаружено достоверное различие в тяжести состояния в 1-е сутки жизни (см. таблицу). Высокие баллы по шкале NEOMOD в 1-е сутки жизни пациентов второй группы ($U = 56,5$; $p = 0,014$) свидетельствуют о более тяжелом течении у них респираторного дистресс-синдрома по сравнению с пациентами второй группы. Учитывая, что в сравниваемых группах статистически значимых различий в показателях гестационного срока, массы тела, данных общего анализа крови (лейкоцитов, лейкоцитарной формулы) и С-реактивного протеина при рождении обнаружено не было, можно предположить сле-

дующее: тяжесть течения респираторного дистресс-синдрома обусловлена более выраженной морфофункциональной незрелостью дыхательной системы. Принято различать три основные группы факторов, влияющих на темпы развития плода: материнские, плацентарные, плодовые. Плодовые можно разделить на биологические и генетические [4]. Возможно, дальнейшее изучение различий исследуемых групп, в частности полиморфизмов гена адренорецепторов и маркеров эндотелиальной дисфункции, позволит понять причины разной степени зрелости дыхательной системы новорожденных разных групп.

В результате изучения показателей общего анализа крови на 28-е сутки в двух группах детей (см. таблицу) обнаружено статистически достоверное различие по содержанию палочкоядерных нейтрофилов и ИЯСН. Так, у детей, находящихся в более тяжелом состоянии, отмечались более высокие значения палочкоядерных нейтрофилов ($U = 57$; $p = 0,016$) и ИЯСН ($U = 61$; $p = 0,025$) на 28-е сутки по сравнению с детьми, находящимися в менее тяжелом состоянии. Более длительное течение инфекционных заболеваний может быть обусловлено истощением резервов адаптационной системы организма при рождении на фоне хронической инфекции, что приводит к более длительному сохранению маркеров инфекции, таких как количество миелоцитов и ИЯСН.

Статистически достоверных различий у пациентов исследуемых групп при изучении показателей тяжести состояния на 3-и сутки жизни и других данных анамнеза, клинических и лабораторных показателей выявлено не было, так же, как и не установлено достоверных различий при изучении показателей колебания кожной температуры в диапазонах эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляции микроциркуляции методом вейвлет-анализа. Вероятней всего, изучение микроциркуляторных механизмов регуляции наиболее актуально у здоровых и более зрелых детей с целью профилактики заболеваний [5].

В результате корреляционного анализа данных по Спирмену обнаружена прямая средняя умеренная связь тяжести состояния на 3-и сутки жизни по шкале NEOMOD с тяжестью состояния при рождении ($r = 0,5$, $p < 0,05$), количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r = 0,4$, $p < 0,05$) и ИЯСН ($r = 0,4$,

$p < 0,05$) на 28-е сутки, а также средняя умеренная обратная связь с количеством эритроцитов в 1-е сутки жизни ($r = -0,4$, $p < 0,05$). Это значит, что чем тяжелее состояние ребенка при рождении и дыхательная недостаточность при РДС, тем тяжелей и длительней протекают инфекционные процессы с высокими показателями соответствующих маркеров. Обратная умеренная связь между количеством эритроцитов в 1-е сутки и тяжестью состояния на 3-и сутки жизни указывает на необходимость дальнейшего изучения данного показателя как возможного диагностического предикторного критерия.

Выводы

1. Низкое количество эритроцитов в крови в 1-е сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных связано с прогрессированием ухудшения состояния на 3-и сутки жизни.

2. Необходимо продолжить изучение количества эритроцитов в крови при рождении у глубоко недоношенных новорожденных как возможного диагностического предикторного критерия.

3. Исходная тяжесть дыхательной недостаточности при РДС влияет на длительность течения инфекционных процессов, в частности пневмонии, с высокими показателями инфекционных маркеров.

4. Необходимо дальнейшее изучение влияния полиморфизмов гена адrenoцепторов и маркеров эндотелиальной дисфункции на зрелость дыхательной системы в исследуемых статистически однородных группах пациентов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90115.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Котик И.Е., Иванова И.С. Клинико-рентгенологические особенности синдрома дыхательных расстройств и пневмоний у глубоко недоношенных детей. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2003; 2 (5–6): 16–20.
2. Зайцева М.Л., Узунова А.Н. Особенности изменения основных антропометрических данных у детей, родившихся недоношенными. Педиатрический вестник Южного Урала 2015; 1.
3. Иванова Н.Б. Проблемы развития недоношенных детей, воспитывающихся в условиях семьи и дома ребенка. Специальное образование 2010; 1.
4. Ни А.Н., Фадеева Т.Ю., Васильева Т.Г., Зернова Е.С., Шишацкая С.Н. Патогенетические аспекты нарушения обмена фолиевой кислоты при задержке внутриутробного развития плода. Современные проблемы науки и образования 2016; 2: 27–27.
5. Николенко А.В., Кулижников Г.В. Изменения микроциркуляторного звена у здоровых новорожденных раннего неонатального периода и детей раннего возраста. Новая наука: Проблемы и перспективы 2017; 1–2: 26–30.
6. Пилипенко Ю.Н., Дмитриев А.В., Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Вопросы современной педиатрии 2009; 8: 2.
7. Рыбкина Н.Л. Недоношенные дети: фетоинфантильные потери, заболеваемость, гормональные особенности периода адаптации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань 2000; 23.
8. Сергеева В.А., Александрович Ю.С., Шабалов Н.П., Нестеренко С.Н. Влияние фетального воспалительного ответа на тяжесть течения раннего неонатального периода у новорожденных с внутриутробным инфицированием. Человек и его здоровье 2011; 1.
9. Шелудько В.С., Девяткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): метод. рекомендации 2016.
10. Janota J., Stranak Z., Statecna B., Dobnalova A., Sipek A., Simak, J. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system. Shock 2001; 15–5: 348–352.

Материал поступил в редакцию 12.09.2019