

УДК 616-053.31-022-07

Л.В.Колюбакіна¹, О.І.Юрків²

ПІДХОДИ ДО ВИЯВЛЕННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

¹Кафедра госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. Л.О.Безруков)

²Кафедра сімейної медицини (зав. – проф. С.В.Білецький)

Буковинської державної медичної академії

Резюме. Обстежено 64 новонароджені дитини з верифікованою бактеріальною інфекцією та з підозрою на інфекційний процес. Вивчали показники гострої фази запалення: С-реактивний білок, тест нейтрофілів з нітросинім тетразолієм, нейтрофільний індекс та діагностична цінність цих показників у виявленні і прогнозуванні інфекційно-запальних захворювань у новонароджених дітей.

Ключові слова: новонароджені, інфекційно-запальні захворювання, С-реактивний білок, НСТ-тест, нейтрофільний індекс.

Вступ. Інфекційно-запальним захворюванням у новонароджених дітей, і, зокрема, сепсису, належить суттєве значення в структурі захворюваності та смертності

© Л.В.Колюбакіна, О.І.Юрків, 2004

[1,8]. Підвищення частоти запальних процесів урогенітальної сфери у вагітних, застосування сучасних технологій під час положів високого ризику, проведення інтенсивної терапії новонародженим з перинатальною патологією, а також виходжування недоношених новонароджених з дуже низькою та екстремально низькою масою при народженні призвели до підвищення рівня дітей, які залишаються живими, та одночасно є групою "чистого" ризику перинатального сепсису [8,9]. У той же час, своєчасна діагностика інфекційно-запальних захворювань у періоді новонародженості значно утруднена у зв'язку з відсутністю чіткої клінічної симптоматики та специфічних змін у гемограмі, подібністю симптомів інфекційного токсикозу та дуже поширених, пов'язаних із перинатальною гіпоксією станів та іншими захворюваннями (респіраторний дистрес-синдром I типу, уроджені вади серця, внутрішньочерепний крововилив), які характеризуються системними проявами у своєму клінічному перебігу та часто мімікують інфекційно-запальні захворювання. У клінічній практиці при щонайменшій підозрі на інфекційно-запальний процес у новонароджених проблема вибору лікувальної тактики вирішується раннім призначенням антибактеріальної терапії, яка несе ризик побічної дії при її застосуванні і досить часто зумовлює подальшу тактику лікування. Тому пошук нових інформативних маркерів інфекційно-запальних захворювань у періоді новонародженості є актуальним та перспективним. Аналіз наукової літератури показує [7,10,12], що в деяких випадках для діагностики інфекційно-запальних процесів у новонароджених використовують визначення рівня гострофазових показників, зокрема кількісного вмісту С-реактивного білка (СРБ) та функціональної активності нейтрофільних лейкоцитів крові в реакції з нітросинім тетразолієм. У неонатальному періоді інтерпретація цих показників носить суперечливий характер. Крім того, оскільки пошуки прогностичних критеріїв у тяжкохворих дітей періоду новонародженості актуальні як із позиції вибору стартової терапії, так й інтенсивності подальшого лікування, доцільно вивчити прогностичну цінність діагностично значущих маркерів інфекційно-запальних захворювань новонароджених дітей щодо збереження клінічних ознак тяжкості їх стану в динаміці спостереження.

Мета дослідження. Вивчити діагностичну цінність та прогностичне значення показників вмісту в сироватці крові С-реактивного білка (СРБ) та стану киснезалежної мікрободільності нейтрофільних гранулоцитів крові, за даними тесту, з нітросинім тетразолієм (НСТ) як додаткових методів у виявленні та передбаченні перебігу інфекційно-запальних процесів у новонароджених дітей.

Матеріал і методи. Обстежено 64 новонароджених, пацієнтів неонатального центру ОДКЛ м. Чернівці. Сформовано дві клінічні групи порівняння. До першої, основної, групи увійшли 29 новонароджених дітей із верифікованою бактеріальною інфекцією (сепсис, бактеріальна пневмонія, гострий гематогенний остеомиєліт, менингіт), до другої групи порівняння – 35 новонароджених, у яких дані комплексного клініко-лабораторного обстеження свідчили про відсутність інфекційної природи захворювання (перинатальні ушкодження ЦНС гіпоксичного та травматичного генезу, респіраторний дистрес I типу, гіпербілірубінемія). Частка хлопчиків та середній вік дітей I і II клінічних груп відповідно становили $51,7 \pm 9,3\%$ та $55,7 \pm 12,4\%$ ($p > 0,05$), $8,6 \pm 0,5$ і $9,5 \pm 0,7$ дня ($p > 0,05$). За соціальними, матеріально-побутовими показниками та урбанізованістю сім'ї, за тяжкістю стану, яку оцінювали за бальною констеляційною шкалою клінічних симптомів (Mogley S.J. et al., 1991) з урахуванням їх інформаційних і діагностичних коефіцієнтів, при поступленні діти груп порівняння суттєво не різнилися. Усім дітям були проведені загально-клінічні, біохімічні, бактеріологічні та імунологічні дослідження крові I-II рівнів. Кількісний вміст СРБ у сироватці крові досліджували методом радіальної дифузії в агарі з антисироваткою до С-реактивного білка [6]. За нижню межу діагностичного порогу був прийнятий рівень 10,0 мг/л. Киснезалежний метаболізм нейтрофільних гранулоцитів крові визначали за реакцією відновлення нітросинього тетразолію [5] та виражали у відсотках формазанпозитивних клітин. За верхню межу норми спонтанного НСТ-тесту було взято 16,0% формазанпозитивних нейтрофільних гранулоцитів крові. Вивчалось також співвідношення кількості паличкоядерних нейтрофілів до сегментоядерних. Індекс, що дорівнював та був більший за 0,3, вважався діагностичним для інфекційно-запального процесу [2].

Діагностична цінність тестів оцінювалася методами клінічної епідеміології [11]. Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою пакета програм "Statistica 5,0".

Результати дослідження та їх обговорення.

При аналізі особливостей перебігу вагітності у жінок відмічено, що в структурі патології вагітності матерів обох груп спостереження провідні місця належали гесто-

зам та загрози викидня. Вказівки на інфекційно-запальні захворювання матері (хронічні інфекції сечостатевої системи, гострі інфекції під час пологів, тривалий, більше 18 годин безводний період) майже з однаковою частотою траплялися в обох групах спостереження та становили 72,4% у новонароджених I групи та 62,8% випадків серед дітей II групи ($P > 0,05$). У зв'язку з підозрою на інфекцію 100% дітей основної групи та 82% новонароджених групи порівняння отримували антибіотики на етапі пологового будинку з першого дня, а після 5-го дня – антибактеріальна терапія була продовжена у всіх новонароджених з верифікованою бактеріальною інфекцією та в 69% дітей без ознак інфекції.

За тяжкістю стану та основними клінічними проявами тяжкості при поступленні, частотою ускладнень раннього неонатального періоду та кількості ліжко-днів групи порівняння суттєво не різнилися. Так, тяжкий стан при поступленні відмічено у $31,0 \pm 8,6\%$ та $28,6 \pm 7,6\%$ ($P > 0,05$) новонароджених дітей відповідно I та II груп спостереження, порушений період адаптації в ранньому неонатальному періоді спостерігалися в середньому у 7 з 10 пацієнтів обох клінічних груп, а тривалість перебування дітей у неонатальному центрі становила відповідно $21,0 \pm 1,9$ та $17,0 \pm 1,6$ днів ($P > 0,05$). Такі характерні симптоми для інфекції, як респіраторні розлади, гемодинамічні та неврологічні порушення, нестабільність температурної кривої, висипка та жовтяниця, майже з однаковою частотою траплялися в обох групах порівняння, що збігається з даними літератури [1,3,9] та свідчить про складність діагностики інфекційно-запальних процесів у новонароджених за їх клінічною картиною.

При проведенні порівняльного аналізу результатів параклінічних методів дослідження відмічено, що наявність лейкоцитозу з паличкоядерним зсувом вліво в лейкограмі відмічалось в 65,5% випадків у новонароджених основної групи та в 34,3% дітей II клінічної групи ($P > 0,05$). Лейкоцитарний індекс більший або рівний 0,3 відмічено в 34,4% дітей із наявністю інфекційно-запального процесу та у 20,0% новонароджених без ознак інфекції ($P > 0,05$).

При залученні до порівняльного аналізу результатів імунологічних методів дослідження I-II рівнів відмічено, що показники відносного вмісту субпопуляцій T-лімфоцитів, функція яких асоціювала з хелперною та супресорною, у новонароджених I та II груп порівняння суттєво не різнилися та склали відповідно $44,7 \pm 2,9\%$ і $42,5 \pm 3,6\%$ ($P > 0,05$) та $28,1 \pm 1,1\%$ і $27,9 \pm 1,5\%$ ($P > 0,05$). Показники гуморальної ланки імунітету периферичної крові новонароджених представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники гуморальної ланки імунітету в дітей I та II груп спостереження ($M \pm m$)

| Клінічні групи | Імуноглобуліни сироватки крові, г/л | | | В-лімфоцити, % |
|--|-------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | Ig A | Ig M | Ig G | |
| I Діти з клініко-лабораторним підтвердженням бактеріальної інфекції, n=29 | $0,56 \pm 0,10$ | $0,90 \pm 0,05$ | $5,47 \pm 0,52$ | $19,5 \pm 2,5$ |
| II Діти без клініко-лабораторного підтвердження бактеріальної інфекції, n=35 | $0,37 \pm 0,04$ | $0,70 \pm 0,05$ | $4,36 \pm 0,40$ | $20,2 \pm 3,1$ |
| Pt | $> 0,05$ | $< 0,01$ | $> 0,05$ | $> 0,05$ |

Отже, суттєвих відмінностей щодо вмісту імуноглобулінів класів A та G в групах обстежених новонароджених не виявлено. Підвищення рівня імуноглобуліну M серед дітей з верифікованою бактеріальною інфекцією дозволяє використати цей показник з метою проведення первинного скринінгу інфекційно-запальних процесів у новонароджених. При проведенні аналізу рівня киснезалежної мікробіцидності нейтрофільних гранулоцитів крові, за даними НСТ-тесту, відмічено, що середній показник спонтанного НСТ-тесту в новонароджених першої групи становив $31,1 \pm 3,0\%$ формазанпозитивних нейтрофільних гранулоцитів крові, а в пацієнтів другої групи – $26,8 \pm 2,9\%$ ($p > 0,05$). Підвищення рівня спонтанного НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів крові спостерігалось в обох групах дітей, що можливо, зумовлено схильністю новонароджених до метаболічних зсувів за рахунок системних проявів, хоча тенденція до більших показників відмічена серед новонароджених I групи порівняння. Так, підвищення рівня спонтанного НСТ-тесту більше норми в I групі пацієнтів спостерігалось в 72,4% випадків, тоді як у дітей II групи - у 45,7% випадків ($P > 0,05$). Не було виявлено також вірогідних відмінностей щодо показників стимульованого НСТ-тесту в обох клінічних групах.

Показник СРБ, вищий 10 мг/л, траплявся у 68,9±18,0% новонароджених із верифікованою бактеріальною інфекцією та в 17,1±3,2% (P<0,01) дітей зі станами, які нагадували інфекційний процес, а в абсолютних числах становив, у середньому, 61,6±1,4 проти 24,1±0,5 мг/л (p<0,01). Ці дані збігаються з характеристикою СРБ, як одного з найсуттєвіших маркерів інфекційно-запального процесу бактеріального генезу [4,10,12].

Враховуючи отримані дані, була проведена оцінка діагностичної цінності лабораторних показників у виявленні інфекційно-запальних процесів у новонароджених дітей. Результати дослідження представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Діагностична цінність визначення НСТ-тесту, СРБ та нейтрофільного індексу в новонароджених при виявленні інфекційно-запальних захворювань (%)

| Показники | Чутливість | Специфічність | Передбачувана цінність | | Точність | Розповсюдженість |
|------------------------------|------------|---------------|------------------------|-----------|----------|------------------|
| | | | позитивна | негативна | | |
| Спонтанний НСТ-тест (>16,0%) | 70,5 | 43,1 | 42,2 | 68,7 | 54,1 | 40,0 |
| СРБ (>10,0 мг/л) | 65,5 | 78,8 | 65,5 | 78,0 | 73,6 | 38,1 |
| Лейкоцитарний індекс (≥0,3) | 35,2 | 76,6 | 46,1 | 67,6 | 61,7 | 36,1 |

Низькі показники специфічності при оцінці спонтанного НСТ-тесту відмічалися майже в кожній другій дитині та були зумовлені, можливо, значною кількістю хибно-позитивних результатів внаслідок розповсюдженості метаболічних зсувів у новонароджених на фоні системних захворювань будь-якого генезу, але відносно високі показники чутливості та негативної передбачувальної цінності дають можливість використати даний тест як первинний скринінг інфекційно-запального процесу.

Лейкоцитарний індекс має низьку діагностичну цінність у зв'язку з високою частотою хибнонегативних результатів та досить низьким рівнем істинно позитивних варіантів.

Оцінка діагностичної цінності СРБ виявила високі показники специфічності та негативної передбачувальної цінності, що вказує на перспективність використання цього показника з метою експрес-діагностики інфекційно-запального процесу в новонароджених дітей.

Слід відмітити, що за нашими даними, показники діагностичної цінності визначення СРБ дещо нижча, ніж це відмічається за даними літератури, що в основному пов'язано зі значною кількістю хибнопозитивних результатів тесту, які траплялися переважно в недоношених дітей із внутрішньочерепними крововиливами і метаболічними порушеннями та зумовлювали запальну реакцію організму. Так, серед доношених дітей показники чутливості визначення СРБ становили майже 77%, а специфічності та позитивної передбачувальної цінності майже 100%, тоді як у групі недоношених ці показники становили відповідно 43,5%, 68,4% та 62,6%.

Виходячи з вищенаведеного, у новонароджених при підозрі на інфекційно-запальний процес доцільно поряд з призначенням антибактеріальної терапії дослідити вміст у сироватці крові рівня С-реактивного білка, киснезалежної мікробіцидності нейтрофільних гранулоцитів крові та лейкоцитарний індекс; перевищення цих показників вище вікової норми дозволяє використовувати їх як додаткові тести у виявленні інфекційно-запальних захворювань у новонароджених.

При оцінці можливої прогностичної цінності досліджень цих імунологічних показників щодо зворотної динаміки перебігу хвороби в новонароджених встановлено, що діагностично значущим виявився лише рівень СРБ, більший за 30 мг/л у сироватці крові.

Отже, вміст у сироватці крові високого рівня СРБ при інфекційно-запальних захворюваннях відображає тенденцію до збереження тяжкості стану на 7-му та 10-ту доби лікування.

Таблиця 3

Прогностична цінність вмісту СРБ (>30 мг/л) у сироватці крові новонароджених щодо збереження тяжкості стану в динаміці на 7-й та 10-й дні

| День лікування | Показники ризику збереження важкого загального стану новонароджених дітей із інфекційними (I група) та неінфекційними (II група) захворюваннями | | | |
|----------------|---|---------------|-------|------|
| | ВР (95% ДІ) | | АР, % | |
| | I | II | I | II |
| 7-й | 1,3 (0,7-2,3) | 1,1 (0,9-1,8) | 16,6 | 14,9 |
| 10-й | 1,6 (1,0-2,4) | 1,0 (0,8-1,3) | 33,8 | 2,5 |

Висновки.

1. Перинатальні фактори ризику та більшість симптомів клінічної картини є недостатньо інформативними та діагностично незначущими в підтвердженні інфекційно-запальних захворювань у новонароджених.

2. Оцінка діагностичної цінності визначення вмісту в сироватці крові СРБ, НСТ-тесту та лейкоцитарного індексу за рахунок високої чутливості, специфічності та позитивної передбачувальної цінності вказує на перспективність використання цих показників як експрес-діагностика інфекційно-запального процесу в новонароджених дітей, що дозволяє значно зменшити ризик проведення нерациональної антибактеріальної терапії.

3. У новонароджених з верифікованою бактеріальною інфекцією початковий рівень СРБ у сироватці крові більший за 30,0 мг/л суттєво підвищує ризик збереження клінічних проявів тяжкості стану на 7-му та 10-ту доби лікування.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи достатню діагностичну цінність визначення рівня гострофазових реактантів у сироватці крові з метою діагностики інфекційно-запальних процесів бажано було би продовжити ці дослідження в сукупності з визначенням рівня прозапальних цитокінів: інтерлейкінів 6, 8.

Література. 1. Волосовець О.П., Кривопустов С.П. Сепсис новонароджених // Педіатрія, акушерство та гінеколог. – 2003. – №2. – С. 4-10. 2. Добрянський Д.О. Сепсис новонароджених: новий погляд на стару проблему. Актуал. пробл. неонатології. Матер. 3-ї Міжнар. конф. Львів – Детройт. – 1998. – С.8-23. 3. Sotiropoulos S.V. Антибактеріальна терапія у дітей: вирішальні перші години // Медицина світу. – Червень, 1998. – С. 310-317. 4. Володин М.Н., Долгов В.В., Дехтярев Д.Н. и соавт. Белки «острой фазы» воспаления при бактериальных инфекциях у новорожденных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2000. – Т 45, №1. – С.10-13. 5. Климов В.В., Кошовкина Т.В. Тест восстановления нитросинего тетразолия, стимулированный пирогеналом // Лаб. дело. – 1982. – №10. – С.48-49. 6. Корнев А.В., Коратаев А.Л., Калинин Н.Л. С-реактивный белок в клинике // Клин. лаб. диагност. – 1999. – №6. – С.36-40. 7. Хамид Фазель, Моцарь В.В. С-реактивный протеин у новорожденных, родившихся с малой массой // Врач. практика. – 1999. – №4. – С.92-93. 8. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. – 2003. – №5. – С. 46-55. 9. Яцук Г.В., Бомбардинова Е.П., Акоев Ю.С. Особенности течения септического процесса у недоношенных детей на современном этапе // Рос. педиатр. ж. – 2000. – №2. – С. 47-49. 10. Jasinska A, Bohilewicz D. Serum C-reactive protein as a laboratory indicator of infection in neonates // Pediatr. Pol. – 1996; - Vol. 71, №7. - P. 595-598. 11. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. Clinical epidemiology – the essentials // William & Wilkins, Baltimore/ London, 1982. – 223 p. 12. Wagle S, Graugau F, Kohan R, Evans SF. C-reactive protein as a diagnostic tool of sepsis in very immature babies // J Pediatr Child Hith - 1994; - Vol.30, №1. - P. 40-44.

APPROACHES TO DETECTION OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES IN NEONATES

L.V.Koliubakina, O.I.Yurkiw

Abstract. 64 neonates with a verified bacterial infection and a suspected infectious process were examined.

The indices of the acute phase of inflammation were evaluated, in particular: C-reactive protein, the neutrophilic test with nitroblue tetrazolium, neutrophil index and the diagnostic value of these indices in the diagnosis and prognosis of infectious inflammatory diseases in neonates have been studied.

Key words: neonates, infectious inflammatory diseases, C-reactive protein, NBT- test, neutrophil index.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8, №3. - P.84-88

Надійшла до редакції 10.03.2004 року