

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ЕГ АНА АЙДЫН ГЫЗЫ ГАСЫМОВА

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗ
ТЕЧЕНИЯ СЕПСИСА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

3220.01-Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку-2015

Работа выполнена в Научно-Исследовательском Институте педиатрии имени К.Фараджевой.

Научный руководитель:

доктор наук по медицине, профессор

С.Ш.ГАСАНОВ

Официальные оппоненты:

доктор наук по медицине, профессор

доктор философии по медицине

Г.М.НАСРУЛЛАЕВА

С. Ш. ДЖАФАРОВА

Ведущее учреждение: Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им.А.Алиева, кафедра педиатрии.

Защита диссертации состоится «_18___»__11___2015 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета FD 03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Адресс: Аз1007, г.Баку, ул.Бакиханова 23 (здание, 2-й этаж, конференц зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан «_____»_____2015 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета FD 03.012

Доктор наук по медицине

Н.Г.СУЛТАНОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы. Гнойно-септические заболевания новорожденных являются одной из актуальных проблем современной перинатологии, вследствие развития большого количества осложнений и высокой летальности при этой патологии.(Camacho-Gonzales A. et al, 2013;Polin R. et al,2014).

В структуре неонатальной заболеваемости и смертности остается высоким удельный вес бактериальной инфекции, несмотря на внедрение в клиническую практику высоко эффективных технологий для диагностики и выхаживания недоношенных детей.(Hofer N.et al, 2012; Bekhaf I. et al, 2013).По данным литературы, летальность при сепсисе составляет у доношенных 26%,у недоношенных с массой тела более и менее 1000 гр-33% и 49% соответственно.При развитии септического шока летальность составляет 40-60%.(Самсыгина Г.А.,2009).

Известно,что у недоношенных детей риск возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний выше вследствие неполноценности их иммунобиологических реакций. (Яцык Г.В.и др.2009;Дегтярева М.В.2008).Инфицирование новорожденного и плода может быть вызвано как острой,так и обострением хронической инфекции у матери во время беременности.(Papuolo K.M. et al,2013).

Актуальность проблемы неонатального сепсиса определяется также разнообразием клинических проявлений и не редкими затруднениями в диагностике и лечении заболевания, отсутствием общепринятой концепции анализа клинических и патологоанатомических данных, а также новыми научными данными о синдроме системного воспалительного ответа (СВО) и первичной фагоцитарной недостаточности.(Homik S.P.et al,2012; Benitzw E.et al,2015). Отсутствие четких критериев ранней диагностики неонатального сепсиса приводит с одной стороны, к позднему распознаванию и лечению больных детей, а с другой- к гипердиагностике и назначению необоснованной антибактериальной терапии.(WynnI. L. et al,2014).

С точки зрения современной иммунологии эндогенными медиаторами системного воспаления при сепсисе считают увеличение уровня провоспалительных цитокинов, острофазных

белков воспаления в сыворотке крови. (Цыбульский Э.К., 2008; Шабалов Н.Н., 2012). Тем не менее, до сих пор не ясно, какие критерии СВО являются наиболее информативными при неонатальном сепсисе у недоношенных детей. Внедрение в клиническую практику точных методов лабораторной диагностики СВО при подозрении на неонатальный сепсис у новорожденных различного гестационного возраста является актуальной задачей педиатрии, в частности неонатологии.

Цель работы: разработать информативные критерии диагностики и прогноза течения сепсиса у недоношенных детей.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения сепсиса у недоношенных детей.

2. Выявить гематологические и иммунологические особенности раннего и позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей.

3. Определить чувствительность и специфичность интерлейкина-1 β , TNF- α , интерлейкина-6 и СРБ при сепсисе у недоношенных детей.

4. Обосновать патогенетическую целесообразность применения иммунокорректирующей терапии при неонатальном сепсисе у недоношенных детей.

5. Разработать прогностический алгоритм интегральной оценки тяжести течения сепсиса у недоношенных детей.

Научная новизна:

- установлены клиничко-лабораторные особенности сепсиса у недоношенных детей в зависимости от времени развития системного воспалительного ответа.

- изучены особенности изменения интерлейкина-1 β , TNF- α , интерлейкина -6 и СРБ в зависимости от клинической формы сепсиса у недоношенных детей;

- разработан прогностический алгоритм интегральной оценки тяжести течения сепсиса у недоношенных детей.

Практическая значимость работы: Данная диссертация является комплексным исследованием, в котором обоснована целесообразность определения интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, TNF- α и СРБ для диагностики сепсиса у недоношенных детей. Также изучена эффективность и обоснована

патогенетическая целесообразность применения иммунокорректирующей терапии при неонатальном сепсисе у недоношенных детей; разработан прогностический алгоритм интегральной оценки тяжести течения сепсиса у недоношенных детей.

Внедрение в практику результатов исследования. Основные результаты данного исследования применяются в работе отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии НИИ Педиатрии им.К.Фараджевой.

Основные положения выносимые на защиту:

1. У недоношенных детей с ранним и поздним неонатальным сепсисом тяжесть состояния определяется синдромом полиорганной недостаточности.

2. У недоношенных детей с ранним и поздним неонатальным сепсисом наибольшей диагностической значимостью обладают ИЗН и ИЛ-1 β .

3. У недоношенных детей с неонатальным сепсисом степень общей органной дисфункции зависит от интегративной оценки тяжести болезни и ее исхода, проведенной с использованием шкалы NTISS.

Апробация работы. Результаты исследования были доложены на XVI Республиканской научной конференции Докторантов и Молодых исследователей (Баку, 2011.)

Первичное обсуждение диссертации было проведено 09.07.2014 на совместном заседании при участии сотрудников кафедры детских болезней факультета лечебной-профилактики и кафедры неонатологии Азербайджанского Медицинского Университета, а также сотрудников НИИ Педиатрии им.К.Фараджевой. Апробация диссертации была проведена 10.04.2015 на заседании апробационной комиссии Диссертационного Совета FD 03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Публикации. По теме диссертации напечатано 13 работ (в том числе 8 в лицензируемых ВАК журналах, 5 тезисов)

Объем и структура диссертации: Диссертация напечатана на 162 листах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 18 рисунками, 22

таблицами, дополнена 7 клиническими примерами. Список литературы состоит из 187 источников.

Материалы и методы исследования

Данное научное исследование проводилось в отделении анестезиологии реанимации и интенсивной терапии и отделения патологии недоношенных детей НИИ Педиатрии им.К.Фараджевой с периода 2010 по 2013 год.

В исследование было включено 90 недоношенных новорожденных детей с гнойно-септическими заболеваниями. Масса тела детей при рождении составила от 980 г до 2400 г, длина тела 35-44 см. По гестационному возрасту дети основной группы разделены следующим образом: 35-37 недель-17 детей, 32-34 недели-28 детей, 29-31 неделя - 30 детей и ниже 29 недель-15 детей. Новорожденные были разделены на 3 группы: в 1-ю группу включили 24 недоношенных детей с ранним неонатальным сепсисом (РНС), во 2-ю группу-36 недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом (ПНС), в 3-ю группы - 30 недоношенных с локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛИВЗ. Контрольную группу составили 25 недоношенных детей (гестационный возраст 31-36 недель).

Для постановки диагноза использовались рекомендации международной консенсусной конференции по педиатрическому сепсису (Gadstein V.et.al.2005). Диагноз «неонатальный сепсис» устанавливался согласно следующим критериям:

- 1) выявление очагов инфекции (одного или более);
- 2) диагностика полиорганной недостаточности;
- 3) наличие у недоношенных детей клиники СВО. Отбор больных осуществлялся только в соответствии с установленными критериями включения и исключения. Критерии включения :
 - продолжительная (больше 3-х дней) гипертермия или прогрессирующая гипотермия ($C < 35,5^{\circ}C$);
 - прогрессирующие нарушения центральной гемодинамики, особенно артериальная гипотензия, рефрактерная к инфузионной терапии;
 - лейкоцитоз $>15 \cdot 10^9/л$ (на первые сутки $>30 \cdot 10^9/л$) или если число лейкоцитов $< 3,5 \cdot 10^9/л$

-тромбоцитопения $<150 \cdot 10^9/\text{л}$

-признаки органной дисфункции, септический шок.

Критериями исключения были:

- несоответствие хотя бы по одному критерию включения

- врожденные пороки развития, выявленные при рутинном обследовании.

Оценка тяжести течения сепсиса у новорожденных проводилась за весь период пребывания ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по шкале NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, Неонатальная Шкала Инвазивности Терапии). Проводили следующие клинико-лабораторные исследования: 1) общий анализ крови, включающий подсчет числа тромбоцитов и интегральных лейкоцитарных индексов, определение длительности кровотечения и время свертывания крови;

2) биохимический анализ крови (определяли общее содержание белка и его фракций, глюкозы, билирубина, уровня трансаминаз, микроэлементы-Na, K, Ca, Mg, а также количественное содержание С-реактивного белка);

3) общий анализ мочи и кала;

4) определяли уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α) твердофазным иммуноферментным методом, изучали иммунный статус детей (определяли уровни IgG, IgA, IgM, в сыворотке крови по Манчини). Для определения концентрации ИЛ-1 β пользовались тест-системой производителя «Bender Medsystems»- Россия. Для определения концентрации ИЛ-6 и TNF- α пользовались тест-системами производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия).

5) УЗИ головного мозга, сердца, органов брюшной полости.

6) рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости,

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с применением непараметрического U-критерия Уилкоксона (Манна-Уитни) и параметрического критерия Стьюдента. Для изучения взаимосвязи гематологических и иммунологических параметров между собой и клиническими показателями, был использован корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции по формуле Спирмена. Для

суждения о качестве используемого диагностического метода нами определялись чувствительность и специфичность методов.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Проведенный нами сравнительный анализ позволяет заключить, что к факторам риска генерализации инфекционно-воспалительного процесса и развития раннего и позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей можно отнести как материнские факторы, так и патологически-измененное течение анте-и раннего неонатального периода. К материнским факторам риска можно отнести наличие у беременной женщины урогенитальной инфекции, безводный период свыше 18 часов, срок гестации, ОРВИ с высокой температурой во время беременности, патология плаценты (хориоамнионит). Для выявления взаимосвязи между факторами риска и развитием сепсиса нами проведен корреляционный анализ и выявлена прямая корреляционная зависимость между развитием РНС и наличием урогенитальной инфекции у матери во время беременности ($r=0,78$; $p<0,01$), длительным безводным периодом ($r=0,74$; $p<0,01$) и ОРВИ с высокой температурой во время беременности ($r=0,67$; $p<0,01$); а также обратная корреляционная зависимость между развитием ПНС и сроком гестации ($r=-0,36$; $p<0,01$)

Ранний неонатальный период (с момента пережатия пуповины до 7 суток)-это наиболее критический период для новорожденных детей. В этот период все системы организма находятся в состоянии неустойчивого равновесия и влияние любых неблагоприятных факторов может привести к изменениям состояния здоровья детей. Учитывая это, в ходе нашего исследования мы выявили особенности раннего неонатального периода в исследуемых группах недоношенных детей и установили, что при оценке состояния детей на первой минуте жизни по шкале Апгар, полученные результаты достоверно различаются по сравнению с этими показателями в группе детей с ЛИВЗ и контрольной группой. ($P_{1-3}<0,05$, $P_{2-3}>0,05$, $P_{1-к}<0,01$, $P_{2-к}<0,01$) Так в группе детей с РНС асфиксия в родах отмечалась у 29,1% ($n=7$), тяжелая гипоксия 41,6% ($n=10$), легкая гипоксия 29,1% ($n=7$). В группе с ПНС получены следующие показатели 27,7% ($n=10$),

50,0%(n=18), 22,2%(n=8) соответственно. Показатели статистически достоверно различаются по сравнению с показателями детей с ЛИВЗ - 6,66% (n =2) и контрольной группой (не выявлено). Также достоверные различия сохраняются и при оценке состояния детей по шкале Апгар на пятой минуте жизни, так у детей с ЛИВЗ и контрольной группы достоверно больше частота встречаемости легкой гипоксии. Следует отметить, несмотря на то, что у 2 (6,66%) детей с ЛИВЗ по Апгар на 1-й мин. отмечалась асфиксия, тяжелая гипоксия у 9 (30,0%), легкая гипоксия у 19 (63,3%), после проведения реанимационных мероприятий эти показатели на 5-й мин. достоверно улучшились. В то время как в I и II группах улучшение показателей было незначительным, что свидетельствует о перенесенной длительной внутриутробной гипоксии в этих группах детей.

Для ранней диагностики дыхательных нарушений у недоношенных детей исследуемых групп использовали шкалу Сильвермана-Андерсена. По полученным результатам - СДР выявлен у детей I и II групп в 79,1% (n=19) и 77,7% (n=28) что достоверно выше по сравнению с этими показателями в III и контрольной группе 46,6% (n=14) и 32,0% (n=8) соответственно. ($p < 0,01$). У 3(12,5%) детей I и 4(11,1%) детей II группы сумма баллов составила 10. Сумма баллов 6-9 также достоверно чаще была выявлена у детей этих групп 7 (29,1%) и 12(33,3%) соответственно, показатели были статистически различимы при сравнении с показателями детей с ЛИВЗ (13,3%) ($P_{1-3} < 0,05, P_{2-3} > 0,05,$) В контрольной группе детей сумма баллов была 5 и ниже. ($P_{1-к} < 0,01, P_{2-к} < 0,01$)

Для оценки морфофункциональной зрелости исследуемых детей применяли шкалу JL. Bollarda (1979). Морфофункциональная незрелость была выявлена у 20(83,3%) детей I и 24(66,6%) детей II группы, что статистически достоверно выше ($P_{1-3} < 0,05, P_{2-3} > 0,05, P_{1-к} < 0,01, P_{2-к} < 0,01$), чем в III и контрольной группе 12(40,0%) и 6(24%), и свидетельствует о нарушении внутриутробного развития детей I и II групп с первых месяцев беременности. Это в свою очередь приводит к нарушениям формирования и деятельности органов и систем, отрицательно влияет на процесс адаптации ребенка к внеутробной жизни и тем самым повышает риск развития патологических процессов в неонатальном периоде.

Для выявления этиологического фактора при сепсисе было проведено бактериологическое исследование крови и получены следующие результаты. *St.aureus* высеивался в 36,2%, *St.epiderm.* - в 4,8% случаев; бактериологическое исследование кала: *St.aureus* - 4,8%, *Protey*- 1,6%; из гноя *St.aureus* высеивался в 14,5% случаев.

В ходе исследования нами было установлено, что для клинической манифестации сепсиса недоношенных характерно наличие не одного, а 2-х и более инфекционно-воспалительных очагов. При РНС очаг инфекции чаще локализуется в легких что проявляется в виде пневмонии 37,5% , реже сепсис начинается с энтероколита - 4,16%. В начале процесса определяется только один инфекционно-воспалительный очаг, далее процесс генерализуется и в динамике к первичному очагу (пневмонии) присоединяются энтероколит (32,8%), инфекция мочевыводящих путей (8,32%), конъюнктивит (8,32%), кандидозное поражение кожных покровов и видимых слизистых оболочек(4,16%). При ПНС первичный очаг инфекции у большинства больных находится в желудочно-кишечном тракте и клинически проявляется в виде некротического энтероколита (НЭК)-55,5% ,затем к нему в 33,3% случаях присоединяется пневмония. Инфекция мочевыделительной системы, как результат вовлечения почечной паренхимы в инфекционный процесс (стойкая лейкоцитурия, бактерурия) наблюдалась у 5(13,8%) недоношенных детей. Наряду с этим, остеомиелит диагностирован у 3(8,33%), гнойный менингит у 4(11,1%) детей, гнойный конъюнктивит зарегистрирован у- 2(5,55%), гнойный омфалит у -2(5,55%), гнойный отит- у 1(2,77%) детей.

Наличие перечисленных выше сочетаний очагов инфекции при РНС и ПНС свидетельствует о генерализации инфекции и вовлечении в патологический процесс всего организма недоношенного ребенка.

У наблюдаемых нами недоношенных детей, с ранним и поздним неонатальным сепсисом нарушение функций 3-х и более систем организма различной степени тяжести-полиорганная недостаточность (ПОН) отмечалась в 100% случаев.(таб.1.)

Дыхательная недостаточность у детей I и II групп проявлялась в виде одышки, угнетения дыхания, апноэ, что требовало применения респираторной поддержки. ИВЛ проводилась у 50,0%

(n=12) детей I группы и 52,7%(n=19) детей II группы; СРАР у 25,0% (n=6) и 27,7%(n=10) детей соответственно.

Полиорганная недостаточность у недоношенных детей с неонатальным сепсисом

Таблица .1.

Синдром органной недостаточности	Группы	
	Недоношенные с РНС, n=24	Недоношенные с ПНС, n=36
Дыхательная недостаточность	24(100%)	32(88,8%)
Сердечно-сосудистая недостаточность	24(100%)	32(88,8%)
Нарушение функции ЖКТ	14(58,2%)	24(66,4%)
Острая почечная недостаточность	12(50,0%)	12(33,3%)
Поражение ЦНС	9(37,5%)	12(33,3%)
ДВС-синдром	8(32,8%)	18(50,0%)
Нарушение функции печени	8(32,8%)	20(55,4)

Нарушения сердечно-сосудистой системы проявлялись в виде одышки, тахикардии или брадикардии, микроциркуляторных нарушений (цианоз, акроцианоз, мраморность кожи), выраженной гипотензии, что требовало применения высоких доз кардиотонических препаратов у 41,6% (n=10) детей I группы и 47,2% (n=17) детей II группы.

В ходе исследования мы изучили гематологические и иммунологические особенности инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных детей. Так, у детей с сепсисом отмечалась анемия в 82,3% и 85,7% случаев (I и II группа соответственно) и выраженная тромбоцитопения в 41,6 и 88,8% случаев. Поскольку на первой неделе жизни интерпретация результатов общего анализа крови бывает затруднена вследствие физиологического лейкоцитоза и доперекрестного нейтрофилеза, мы провели анализ диагностической и прогностической ценности интегративных показателей лейкоформулы крови. Проведенное наблюдение показывает, что более четко на инфекцию указывает ИЗН-соотношение между незрелыми формами нейтрофилов и общим их числом, а также ИСНЛ-индекс соотношения нейтрофилов

и лимфоцитов.. Повышение ИЗН ($>0,2$) и ИСНЛ ($>2,47$), указывают на разгар воспалительного процесса и могут быть критериями СВО, снижение до нормального уровня на фоне лечения может означать устранение патологического процесса. Достоверно высокий уровень ИЗН (0,22-0,25) и ИСНЛ (3,02-3.12), которое мы диагностировали в I (53.7% и 56,2% соответственно), и во II (54,3% и 57,2% соответственно) группах детей и указывает на неспособность нейтрофилов элиминировать антиген, вследствие преобладания функционально незрелых клеток и состояние иммунной депрессии ($P_{1-3}<0,05, P_{2-3}>0,05, P_{1-к}<0,01, P_{2-к}<0,01$) Следует отметить, что у детей с РНС (I группа) и ПНС (II группа) выявлена обратная корреляция между уровнем ИЗН и сывороточным уровнем Ил- 6 ($r=-0,47; p<0,01$ и $r=-0,52; p<0,01$). Принимая во внимание, что сывороточный уровень Ил- 6 был более низким у детей с неблагоприятным исходом сепсиса можно судить о том, что высокий уровень ИЗН свидетельствует о тяжелом течении сепсиса.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в случаях генерализации инфекции у недоношенных детей может развиваться анемия, лейкоцитоз, в основном вследствие нейтрофилеза (выше $8,5 \cdot 10^9/\text{л}$). Абсолютный лейкоцитоз (больше $15 \cdot 10^9/\text{л}$) был зарегистрирован у достоверно большего количества детей I и II группы (83,3%); а абсолютная лейкопения регистрировалась у 16,6% детей I и II группы ($P_{1-3}<0,05, P_{2-3}>0,05$). Тромбоцитопения <150000 в 1 мкл. была достоверно больше характерна для детей с развитием ПНС и зарегистрирована у 88,8 % детей II группы и 41,6% детей I группы ($P_{1-2}<0,01, P_{2-3}<0,05,$)

Анализируя динамику факторов специфической иммунной защиты, было выявлено увеличение концентрации Ig M (норма- 0,4-0,5 г/л) у детей I и II группы. Ig M участвуют в процессе элиминации возбудителей, в активации фагоцитоза и системы комплимента. Достоверное повышение Ig M в сыворотке крови у детей РНС и ПНС ($0,66 \pm 0,01$ и $0,83 \pm 0,06$ соответственно) свидетельствует об активном инфекционно-воспалительном процессе. В группе детей с ЛИВЗ и контрольной группе содержание Ig M было в пределах нормы (0,50 и 0,31 соответственно)

Известно, что иммуноглобулины класса G (норма-3,2-7,8 г/л) играют основную роль в обеспечении гуморального иммунитета

при инфекционных заболеваниях и его дефицит снижает сопротивляемость организма к инфекциям. У детей I и II групп концентрация Ig G была достоверно ниже ($2,46 \pm 0,01$ и $2,87 \pm 0,52$ соответственно), чем в III и контрольной группах ($3,01 \pm 0,6$). ($P_{1-3} < 0,05$; $P_{1-к} < 0,01$ $P_{2-3} > 0,05$; $P_{2-к} < 0,01$), что было связано как с катаболизмом материнских, так и еще низким уровнем синтеза собственных Ig G. При исследовании концентрации сывороточного IgA выявлено его отсутствие в течение раннего неонатального периода у младенцев всех групп.

В ходе исследования у недоношенных детей, нами были также определены сывороточные концентрации провоспалительных (ИЛ-1 β , TNF- α) и противовоспалительных (ИЛ-6) цитокинов и уровень С-реактивного белка. Было установлено, что уровень цитокинов повышена в группе детей с сепсисом и степень их повышения прямо коррелирует со сроком гестации ($r=0,47$; $p < 0,01$) ИЛ-1 β в сыворотке крови здоровых новорожденных может находиться в диапазоне от 0-0,5 пг/мл, ИЛ-6 в пределах 0-7 пг/мл, TNF- α в диапазоне 0-8,2 пг/мл.

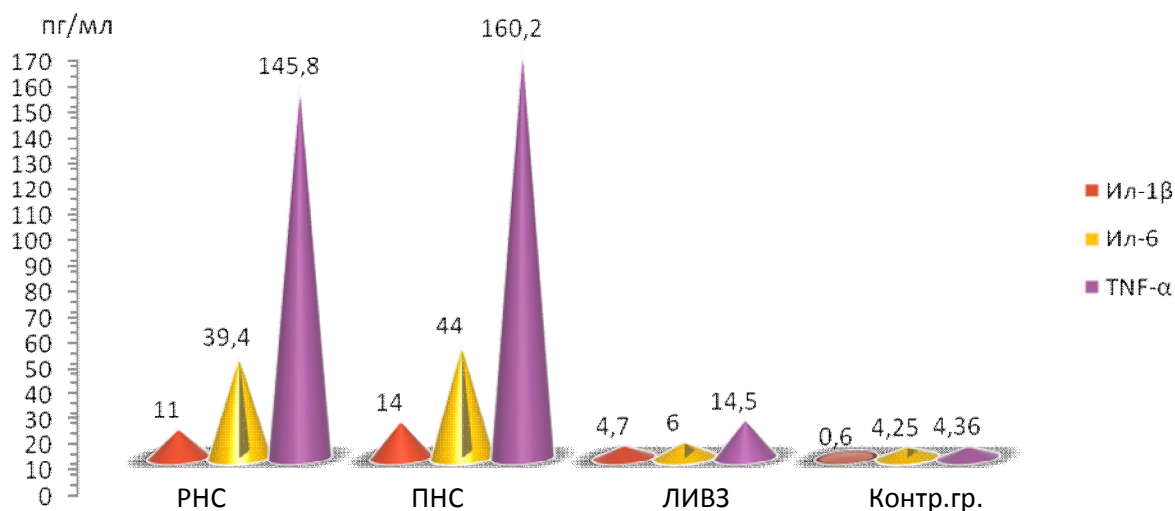


Рис. 1. Сывороточные концентрации цитокинов.

Сывороточные концентрации ИЛ-1 β ($11,0 \pm 0,31$ пг/мл и $14,0 \pm 0,26$ пг/мл) и TNF- α ($145,8 \pm 2,15$ пг/мл и $160,2 \pm 2,6$ пг/мл) были достоверно выше в I и II группах по сравнению с III и контрольными группами (ИЛ-1 β $0,6 \pm 1,19$ пг/мл и TNF- α $14,5 \pm 5,23$ пг/мл) ($P_{1-3} < 0,05$; $P_{1-к} < 0,01$; $P_{2-3} > 0,05$; $P_{2-к} < 0,01$). (рис. 1) Статистически

достоверных различий сывороточных концентраций ИЛ-1 β и TNF- α между I и II группами, а также между III и контрольной группами выявлено не было.

ИЛ-6 синтезируется макрофагами в ответ на повышение ИЛ-1 β и TNF- α в сыворотке крови и является противовоспалительным цитокином. У детей I и II группы (уровень в крови-39,4 \pm 1,23 пг/мл и 44,0 \pm 1,05 пг/мл соответственно) отмечается положительная корреляция между уровнем ИЛ-6 и Ig M ($r=0,39$; $p<0,01$ и $r=0,41$; $p<0,01$ соответственно), что подтверждается данными литературы (Ayala A. et al, 2007). Это объясняется тем, что одна из основных функций ИЛ-6 связана с участием в дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины.

Белки острой фазы воспаления (в частности С-реактивный белок), выполняют функцию модулятора СВО. Достоверно высокий уровень СРБ отмечался в I и II группах ($P_{1-3}<0,05$; $P_{2-3}>0,05$; $P_{1-к}<0,01$; $P_{2-к}<0,01$). У детей с РНС на первые сутки жизни (7,8-32 мг/л), а также у детей с ПНС (10,6-39 мг/л) при поступлении в отделение АРИТ уже отмечается повышение уровня СРБ. Хотя у детей с ЛИВЗ также имеется тенденция к повышению уровня СРБ в сыворотке крови, но он не достигает патологического уровня и не имеет статистической разницы в сравнении с контрольной группой ($P_{3-к}<0,01$). Следует отметить, что нами выявлена прямая связь между изменением уровня СРБ и тяжестью и динамикой клинических проявлений СВР ($r=0,41$; $p<0,01$), следовательно раннее определение и ежедневный мониторинг сывороточной концентрации СРБ дает возможность прогнозировать течение воспаления и контролировать эффективность проводимой терапии.

Исходя из того, что определяемые нами ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α и СРБ играют важную роль в развитии генерализованной воспалительной реакции и их повышение свидетельствует о развитии сепсиса; необходимо уточнить какой именно маркер СВО является наиболее ранним в плане диагностики. Проведенный нами анализ показал, что ИЛ-1 β в диагностике сепсиса у недоношенных детей, наиболее чувствительный показатель, чем СРБ, ИЛ-6 и TNF- α . При диагностировании неонатального сепсиса чувствительность и специфичность ИЛ-1 β при показаниях > 0.8 пг/мл составили 92% и 89% соответственно.

В ходе исследования мы изучили эффективность иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении неонатального сепсиса. Для иммунокоррекции применили препарат иммуноглобулинов для внутривенного введения - Пентаглобин. Наблюдаемые дети были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 28 детей, у которых общепринятая комплексная патогенетическая терапия совмещалась с назначением Пентаглобина. 2-я группа - 30 детей, получившие только комплексную базисную терапию. Показаниями к включению Пентаглобина в комплексную терапию сепсиса являлись наличие симптомов инфекционного токсикоза, 2-х и более гнойно-воспалительных очагов, ПОН, проявлений СВО, сопровождающейся характерными изменениями в гемограмме (ИЗН более 0,2). Пентаглобин вводили по 5 мл/кг массы тела в сутки через день (не более 1,7 мл/кг/час) в течение 6 дней. После проведения иммунотерапии Пентаглобином отмечалось достоверно существенное уменьшение количества очагов инфекции и числа детей с признаками ПОН, уменьшение числа лейкоцитов (с 18.2 до $8.81 \cdot 10^9$ /л), нейтрофилов (с 8.7 до $6.02 \cdot 10^9$ /л), концентрации Ил- 1β (с $11-14$ до 3.72 пг/мл) СРБ (39 мг/л до 3.20 мг/л), Ил- 6 (с 39 пг/мл до 6.41 пг/мл), TNF- α (с 145 пг/мл до 21 пг/мл) в сыворотке крови по сравнению с детьми 2 группы. Все эти положительные клинико-иммунологические характеристики свидетельствуют о патогенетической целесообразности назначения Пентаглобина при неонатальном сепсисе у недоношенных детей.

Учитывая, что сепсис коррелирует с такими неблагоприятными факторами, как отягщенный анте- и интранатальный период, недоношенность, полиорганные нарушения, влияющими на формирование здоровья ребенка, мы постарались интегративно оценить тяжесть течения сепсиса у наблюдаемых детей. Тяжесть течения сепсиса у новорожденных оценивалась за все время нахождения ребенка в ОАРИТ по NTISS. Установлено, что по тяжести сепсиса гетерогенное течение связано с многообразием нарушений функций организма различной степени выраженности в разгар заболевания. Изучая используемые в педиатрии шкалы и учитывая возможности применения в клинической практике нами разработан алгоритм для оценки органной недостаточности у новорожденных. Комплексно оценивая степень дисфункции

жизненно важных систем организма в отдельности и суммируя все показатели нами была получена общая оценка органной недостаточности у новорожденных детей(алгоритм).Для каждой системы в отдельности нами было определено 5 степеней выраженности функциональных нарушений, начиная с нормы и заканчивая самой крайней степенью. При этом конечная оценка была получена из суммы баллов. Оценивание проводили однократно,при этом фиксировали максимальную степень нарушений функций систем организма. В результате наименьшая суммарная оценка была-14 баллов, наибольшая - 28 баллов, медиана на уровне 18 баллов. Именно значение медианы (18) стало определяющим для дифференциации детей, у которых отмечались органные нарушения 4-ой степени, при этом полностью были поражены как минимум две системы или одна система плюс септический шок.В зависимости от степени органных нарушений наблюдаемых недоношенных разделили на 3 группы.Так в первой группе (n=17) отмечалось более легкое течение сепсиса (суммарная оценка до 14 баллов),детей с летальным исходом заболевания в этой группе не было. Вторая группа (n=20) - суммарная оценка составила 15-21 балл, сепсис протекал тяжело, летальность составила 30% (n=6). Третья группа (n=23) - суммарная оценка составила 22-28 балла, крайне тяжелый сепсис,у детей отмечались ПОН,а также признаки септического шока,летальность составила 39,1% (n=9).Математическая модель, полученная методом дискриминантного анализа описывает группирование детей по всем признакам органной дисфункции.Работоспособность данной модели составляет 81,6%. Нами установлено, что выявленная по вышеизложенной методике степень органной дисфункции, коррелирует с интегративной оценкой тяжести болезни ($r=0,76$; $p<0,01$) и ее исходом ($r=0,74$; $p<0,01$),определенная по NTISS.

Таким образом,вышеизложенный метод оценки тяжести состояния является интегративной оценкой, которая выявляет всю тяжесть течения септического процесса. Оценивая степень органных нарушений у недоношенных детей с различным возрастом гестации при помощи предложенного метода и проводя мониторинг уровня цитокинов в сыворотке крови возможно прогнозировать тяжесть течения сепсиса.

ВЫВОДЫ

1. Для клинической манифестации сепсиса недоношенных детей характерно наличие не одного, а 2-х и более инфекционно-воспалительных очагов. Для РНС характерна пневмония-37,5%, НЭК-32,8%, конъюнктивит-8,32%; инфекция мочевыводящих путей -8,32%, для ПНС-НЭК-55,5%, пневмония-33,3%, гнойный менингит-11,1%, остеомиелит-8,32%.

2. При прогрессировании септического процесса в 100% случаев выявляются полиорганные нарушения, то есть нарушение функций 3-х и более систем организма различной степени выраженности, которые и определяют тяжесть течения раннего и позднего неонатального сепсиса.

3. При РНС и ПНС среди гематологических показателей наибольшей диагностической значимостью обладают ИЗН ($>0,2$), ИСНЛ ($>2,47$), лейкоцитоз более $15 \cdot 10^9/\text{л}$ и нейтрофилез более $8,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения <150000 в 1 мкл. крови достоверно чаще характерна для детей с ПНС ($P_{1-2} < 0,01$). Анализ иммунного профиля у детей с РНС и ПНС, показал повышение уровня IgM в 1,3 и 1,6 раза соответственно; а также снижение уровня Ig G в 0,7 и в 0,9 раза соответственно, по сравнению с III (ЛИВЗ) и контрольной группами ($P_{1-3} < 0,05$; $P_{1-к} < 0,01$, $P_{2-3} > 0,05$; $P_{2-к} < 0,01$)

4. Анализ цитокинового статуса у детей с сепсисом, показал повышение уровня ИЛ-1 β в 17,5 раз, СРБ в 15,3 раза, ИЛ-6-в 6 раз, TNF- α -в 17,6 раз. по сравнению с III (ЛИВЗ) и контрольной группами. ($P_{1-3} < 0,05$; $P_{1-к} < 0,01$, $P_{2-3} > 0,05$; $P_{2-к} < 0,01$) В диагностике неонатального сепсиса ИЛ-1 β является более чувствительным маркером, Чувствительность и специфичность ИЛ-1 β $>0,8$ пг/мл составляет 92% и 89% соответственно.

5. У недоношенных детей с неонатальным сепсисом после терапии Пентаглобином наряду с клиническим улучшением происходит достоверное уменьшение ($p < 0,01$) уровня ИЛ-1 β в 9 раз, СРБ в 12 раз, ИЛ -6-в 5,5 раз, TNF- α -в 6,9 раз, по сравнению с детьми, получившими только базисную терапию. что свидетельствует о высокой терапевтической эффективности и патогенетической целесообразности назначения поливалентного

иммуноглобулина-Пентаглобина в комплексном лечении неонатального сепсиса.

6. Установлено, что степень органических нарушений, выявленная с помощью предложенного алгоритма коррелирует с интегративной оценкой тяжести болезни ($r=0,76$; $p<0,01$) и ее исходом ($r=0,74$; $p<0,01$) определенная при помощи NTISS.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. К группе риска по развитию раннего и позднего неонатального сепсиса относятся недоношенные новорожденные, родившиеся при сроке гестации 31 нед. и ниже, от матерей с урогенитальной инфекцией, длительным безводным периодом свыше 18 часов, с ОРВИ во время беременности, дистрофически-воспалительными изменениями плаценты (хориоамнионит).

2. С целью диагностики раннего неонатального сепсиса у недоношенных детей рекомендуется определять уровни иммуноглобулинов М и G, концентрацию Ил -1 β , СРБ, ИЗН и ИСНЛ на 3-5 день жизни; при позднем неонатальном сепсисе на 10-14 сутки после рождения ребенка.

3. Для улучшения и повышения качества, а также эффективности проводимой терапии неонатального сепсиса у недоношенных детей рекомендуется применять Пентаглобин в дозе 5 мл/кг массы тела в сутки (не более 1,7 мл/кг/час), через день, 3-хкратно.

По теме диссертации напечатаны следующие публикации:

1. Интегративная оценка течения сепсиса у недоношенных детей. // *Sağlamlıq jurnalı*, №1, 2010, s.6-9. (соавт.: Гасанов С.Ш.)

2. Эффективность применения Пентаглобина при неонатальном сепсисе у недоношенных детей. // *Tamerlan Əliyevin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi konfransın toplusu*. Bakı, 2011. (соавт.: Гасанов С.Ш.)

3. Современные аспекты этиопатогенеза, течения и прогноза сепсиса у недоношенных детей. // *Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri jurnalı*, № 3, 2012, s.8-14.

4.Выявление факторов риска развития бактериальной инфекции у недоношенных детей./ Prof.Nəsən Abbas oğlu Sultanovun 80 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-proktik konfransın materialları.Bakı,2012.

5.Клинико-гематологические особенности сепсиса у новорожденных различного гестационного возраста. // Sağlamlıq jurnalı,№ 2,2012,s.135-139. (соавт.:Гасанов С.Ш.)

6.Особенности развития некротического энтероколита и его осложнений у недоношенных детей./Материалы IV конгресса педиатров стран СНГ” Ребенок и общество: проблемы здоровья,развития и питания“Львов,Украина,2012.с.77.

7..Pathogenesis of development of Multiple Organ Failure Syndrome in the sepsis of premature newborns. /XII Eurasian Pediatric Congress,2nd Iranian Turkish Pediatric Meeting,2012.p.35(соавт.:Гасанов С.Ш.,Гаджиева А.С)

8. Иммунологические критерии системного воспалительного ответа при неонатальном сепсисе у недоношенных детей.// Практична Медицина., № 6, т.13,2012,стр.68-75.(соавт.:Гасанов С.Ш.,Гаджиева А.С)

9.Клинические особенности позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей./Əziz Əliyevin anadan olmasının 115 illiyinə həsr edilmiş elmi konfransın toplusu.Bakı,2012.

10.Развитие полиорганной недостаточности при сепсисе у недоношенных детей. // Sağlamlıq jurnalı,№ 4,2012,стр. 162-165.

11.Эффективность применения иммунокорректирующей терапии при неонатальном сепсисе.//Украинский журнал Экстремальной медицины.Том 13.,№4,2012,стр.87-90 (соавт:Гасанов С.Ш.,Гаджиева А.С)

12.Perinatal asfiksiya keçirmiş yenidoğulanlarda poliorqan zədələnmələr zamanı bağırsağ funksiyasının qiymətləndirilməsi.// Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya jurnalı.1cild ,№1 2013,s.63-69..(соавт.:Гасанов С.Ш., Гаджиева А.С)

13.Клиническая характеристика недоношенных детей с ранним и поздним неонатальным сепсисом.//Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya jurnalı.1cild,№2,2014,s.56-61(соавт.:Гасанов С.Ш., Рустамханлы А.М.)

YEGANƏ AYDIN qızı Qasımova

**VAXTINDAN QABAQ DOĞULAN UŞAQLARDA SEPSİSİN
KLİNİK XARAKTERİSTİKASI VƏ GEDİŞATININ
PROQNOZLAŞDIRILMASI.**

İrinli-septiki xəstəliklər müasir perinatologiyanın ən aktual problemlərindən biridir; bu çoxlu sayda ağırlaşmaların inkişafı və həmin patologiya nəticəsində yüksək ölüm sayının olması ilə bağlıdır.

Müşahidə altında çəkisi 900 – 2400 qr., boyu 35 -44 sm, hestasiya yaşı 28-35 həftə olan 90 vaxtından əvvəl doğulan uşaq olub. Onlardan 24 uşaq-erkən sepsis, 36 uşaq-gec sepsis, 30 uşaq isə - lokal irinli-septiki xəstəliklərlə olan uşaqlardır. Nəzərət qrupuna 30 vaxtından əvvəl doğulan uşaq daxil edilmişdir.

Doğuş zamanı əsas qrupa daxil olan uşaqların vəziyyəti olduqca ağır kimi qiymətləndirilib ki, bu da tənəffüs və ürək-damar çatışmazlığı ilə izah edilir.

Sepsisin yaranmasında hamiləlik və doğuşun ağır gedişi, hamiləlik zamanı ananın kəskin və xroniki infeksiyon xəstəlikləri, urogenital yoluxmaların mövcudluğu kimi risq amillərindən yüksək dərəcədə asılılıq aşkar edilmişdir.

Yenidoğulan uşaqlarda erkən neonatal dövrdə uyğunlaşma dövrünün ağır keçməsinə, vaxtından qabaq doğulma, perinatal ensefalopatiya, asfiksiya, ağciyərlərin atelektazi, morfofunksional yetişməməzlik kimi amillər şərtləndirir və sepsisin inkişafına da şərait yaradır.

Uşaqların immun statusunun göstəriciləri İg G, İg M, İg A və sistemli iltihab reaksiyasının göstəriciləri olan sitokinlər (İL-1 β , İL-6, TNF- α) və SRZ qan zərdabında təyin olunmuşdur.

İltihablı sitokinlərin (İL-1 β , İL-6, TNF- α) və İg G, İg M, İg A müəyyən edilməsi neonatal sepsisin erkən diaqnostikasını asanlaşdırır və vaxtında zəruri olan immunkorreksiya məqsədi ilə Pentaqlobinin təyini və antibakterial terapiyaya başlamaq imkanı verir. Bununla da biz fəsadların inkişaf etməsinin qarşısını alar və vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda neonatal sepsis zamanı ölüm hallarının səviyyəsini aşağı sala bilərik.

YEGANA AYDIN QASIMOVA

**CLINICAL CHARACTERISTICS AND PROGNOSIS OF SEPSIS
IN PRETERM INFANTS**

Summary

Thus in connection with the aforesaid revealing of early clinical and laboratory signs which probabilities with high degree allow to predict sepsis development that will define timely tactics of nursing and treatment of prematurely born children is actual.

The 115 premature-born children with the diagnosis sepsis, to study and it was included all clinical, laboratory and instrumental examination results. Newborns in each 3 groups: 24 premature-born with early sepsis, 36 premature-born with late sepsis and 30 premature-born with local infection. 25 healthy newborns were included in control group. The premature-born children was confirmed on the base of anamnesis, clinic and instrumental analysis and also by determination of cytokines in blood for early diagnosis sepsis.

Lympho and hemopoiesis organs do not develop fully during the conditions of system inflammatory process; generating of blood cell is not adequate for the situation; there is an exhaustion and without that small immunological reserves. On this background production of cytokines (IL-1- β , IL-6) is being violated, that still oppresses more protective forces of the premature baby. As a result of study it was determined that IL-1, index maturity of neutrophils, C-reactive protein are more informative biomarkers for prediction and diagnosis of sepsis/

In this way, revealing of the beginning, a current and an outcome of the organ abnormalities at a sepsis is essential to tactics treatment. Early diagnostics and early complex therapy of a sepsis of newborns allows to improve essentially both the nearest, and the remote prognoses for a disease.

Format 60 x 84 1/16
Sifariş № 205 . Tiraj 100.
Azərbaycan Tibb Universitetinin mətbəəsi

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

YEGANƏ AYDIN QIZI QASIMOVA

**VAXTINDAN QABAQ DOĞULAN UŞAQLARDA
SEPSİSİN KLİNİK XARAKTERİSTİKASI VƏ
GEDİŞİNİN PROQNOZLAŞDIRILMASI**

3220.01 – Pediatriya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru alimlik dərəcəsi
almaq üçün təqdim olunmuş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2015