

© Коллектив авторов, 2007

М.В. Дегтярева¹, Т.В. Бирюкова^{1,2}, Н.Н. Володин¹, И.Г. Солдатова¹,
Ю.Н. Воронцова², О.А. Бабак², О.И. Милева², А.П. Прогеус³, Е.В. Галеева³,
Н.В. Давыдова³, Н.Б. Борковкова⁴, И.А. Климанов⁴

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПЕНТАГЛОБИНОМ

¹Кафедра неонатологии факультета усовершенствования врачей ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, Москва; ²Городская больница №8 Департамента здравоохранения г. Москвы; ³Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы; ⁴Государственное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Блохина» РАМН, Москва

В статье представлены результаты обследования и лечения 79 детей различного гестационного возраста (ГВ) с ранним неонатальным сепсисом (РНС). Факторами риска РНС были наличие у беременной женщины воспалительных заболеваний органов малого таза, родовое излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток, хориоамнионит. В клинической картине РНС имели место сочетания нескольких очагов инфекции, а также случаи с одним очагом. При РНС полиорганная недостаточность отмечалась в 100% случаев. Бактериemia выявлялась в 20,3% случаев. 92,4% детей имели критически низкие уровни IgG ($\leq 4-6$ г/л) в сыворотке крови, что явилось основанием для проведения иммунозаместительной терапии с первых суток жизни. Переливание свежесзамороженной плазмы детям с РНС, осложнившимся геморрагическим синдромом, не увеличило уровень IgG в сыворотке крови. Иммунозаместительная терапия препаратом Пентаглобин позволила снизить уровень летальности при РНС в 2,93 раза (с 7,7 до 2,63%), а при септическом шоке – с 20% (по данным литературы) до 7,1%, способствовала быстрому купированию очагов инфекции и признаков полиорганной недостаточности. Введение Пентаглобина привело к повышению уровней IgG, IgM и IgA в сыворотке крови детей с РНС. Однако это увеличение было умеренным и транзиторным, что не исключает возможности повторных введений Пентаглобина детям с тяжелыми инфекциями на 3–4-й неделе жизни.

Article presents the results of examination of 79 neonates with different gestational age (GA) with early neonatal sepsis (ENS). Risk factors of ENS were: genitourinary inflammatory diseases of pregnant women, prolonged pretend rupture of membranes, chorionamnionitis. ENS clinical were characterized by presence of either one or more that one inflammatory foci and by 100% rate of multiple organ failure. Bacteriemia occurred in 20,3% of cases. Serum IgG level was critically low ($\leq 4-6$ g/l) in 92,4% of cases, and it was the indication for substitution of serum immunoglobulines since first day of life. Transfusion of fresh frozen plasma did not raise serum IgG level in children with ENS complicated by hemorrhagic syndrome. Therapy by intravenous Pentaglobin permitted to reduce mortality in 2,93 times (from 7,7% to 2,63%) in patients with ENS and from 20% to 7,7% in patients with septic shock (according to literature data), assisted to reduction of inflammatory foci and signs of multiple organ failure. Intravenous Pentaglobin raised serum IgG, IgM and IgA levels in patients with ENS, but this increasing were moderate and transient and did not exclude the necessity of repeated Pentarglobin infusions in children with severe infections on 3–4 weeks of life.

Бактериальные инфекционные заболевания занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости новорожденных детей как в РФ, так и за рубежом. Несмотря на усовершенствование технологий диагностики, лечения и выхаживания новорожденных детей различного гестационного возраста (ГВ), остается высоким процент летальных исходов при неонатальном сепсисе [1–7]. Актуальной задачей современной неонатологии является оптимизация диагностики и лечения инфекционных осложнений неонатального периода.

Цель работы: изучить клинико-анамнестические, микробиологические и иммунопатогенетические особенности раннего неонатального сепсиса (РНС) у детей различного ГВ и оценить эффективность иммунозаместительной терапии Пентаглобином.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре неонатологии ФУВ РГМУ (зав. – акад. РАМН, д.м.н., проф. Н.Н. Володин) за период с октября 2005 г. по март 2007 г. Наблюдение за новорожденными детьми различ-

ного ГВ проводилось на базе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей №1 (зав. – к.м.н. Ю.Н. Воронцова) и №2 (зав. – к.м.н. О.А. Бабак) Городской больницы №8 Департамента здравоохранения г. Москвы (и.о. главного врача – к.м.н. Р.Н. Такташова).

В данной работе представлен анализ результатов динамического наблюдения, лабораторно-инструментального обследования и лечения 79 новорожденных детей различного ГВ, перенесших РНС. Под наблюдением находились 45 мальчиков и 34 девочки. Масса тела (МТ) детей при рождении составила от 750 г до 4420 г, длина тела – 32–55 см.

Распределение детей по МТ было следующим: менее 1000 г – 12 детей, от 1000 до 1499 г – 24 ребенка, от 1500 до 1999 г – 17 детей, от 2000 до 2500 г – 16 детей, более 2500 г – 10 детей. По ГВ дети распределились следующим образом: 25–29 нед – 31 ребенок, 30–33 нед – 30 детей, 34–36 нед – 11 детей, 37–40 нед – 7 детей. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла $5,6 \pm 0,2$ баллов (1–8 баллов) и на 5-й минуте – $6,6 \pm 0,1$ баллов (3–8 баллов). Двоен было 4.

Осложненное течение настоящей беременности имело место в следующих случаях: токсикоз беременных в I триместре – у 19 (25,3%) женщин, угроза прерывания беременности в I триместре – у 40 (53,3%), во II триместре – у 37 (49,3%). ОРВИ перенесли 7 (9,3%) женщин в I триместре, 5 беременных (6,7%) – во II триместре и 7 (9,3%) – в III триместре. Анемия была зарегистрирована во II триместре беременности у 10 (13,3%) женщин, в III триместре – у 13 (17,3%). Гестоз имел место у 19 (25,3%) женщин в III триместре данной беременности.

Роды были самостоятельными у 45 (60%) женщин, оперативными – у 30 (40%); причем в 15 (50%) случаях кесарево сечение было экстренным. Осложнения в родах имели место в 22 (29,3%) случаях (отслойка нормально расположенной плаценты, обострение хронической внутриутробной гипоксии плода). Длительность безводного промежутка более 12 ч отмечалась в 24 (32%) случаях.

С целью профилактики синдрома дыхательных расстройств (СДР) у плода при угрозе преждевременных родов 33 беременным (44%) был проведен курс кортикостероидной терапии: матери получали дексаметазон по 6 мг внутримышечно каждые 12 ч, всего 4 введения на полный курс.

Состояние всех детей основной группы при рождении расценивалось как тяжелое, что было обусловлено наличием дыхательной недостаточности II–III степени, недостаточности кровообращения, нарушениями церебрального статуса. Всем детям в родильном зале был оказан полный комплекс первичной реанимационной помощи в соответствии с приказом Минздрава РФ №372 от 28.12.95. С первых минут жизни проводили непрерывный мониторинг жизненно важных функций у детей и осуществляли интенсивную терапию.

В первые 72 ч жизни диагноз «внутриутробная пневмония» был основным у всех детей. Клинические симптомы энтероколита с 1–2-х суток жизни развились у 38 (48%) детей. Подозрение на внутриутробную генерализованную инфекцию бактериальной или смешанной этиологии существовало у 45 (57%) детей. Диагноз «неонатальный сепсис» устанавливали при наличии очага инфекции (одного или более), признаков полиорганной недостаточности и системного воспалительного ответа (при выявлении трех его лабораторных признаков, если два из них являлись гематологическими) с учетом результатов микробиологического исследования крови, аспирата из трахеи, мочи, ликвора (по показаниям). Эти критерии были разработаны рабочей группой по неонатальному сепсису, созданной в 2000 г. по инициативе Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) [8, 9].

В основной группе 78 (98,7%) детей с рождения нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при этом двусторонний пневмоторакс развился у 9 (11,4%) детей. Один ребенок находился на назальном СРАР. У 15 (19%) детей в 1–2-е сутки жизни отмечалась клиника дистрибутивного шока. Недостаточность кровообращения отмечалась у всех детей; 34 (43%) из них потребовали высоких доз кардиотонических препаратов. Геморрагический синдром развился у 24 (30,4%) новорожденных (легочное, желудочное кровотечение, кожно-геморрагический синдром). По данным нейросонографического исследования (НСГ) у 11 (13,9%) детей были обнаружены внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I степени, у 9 (11,4%) – ВЖК II степени и у 6 (7,6%) – ВЖК III степени. Судорожный синдром отмечался у 35 (44,3%) детей. Отечный синдром регистрировался у всех детей данной группы. Ишемическая нефропатия (ИН) III степени (олигурическая острая почечная недостаточность (ОПН)) выявлена у 25 (31,6%), ИН II степени (неолигурическая ОПН) – у 27 (34,2%) и ИН I степени – у 14 (17,7%) детей. Конъюгационная желтуха была выявлена у всех детей, из них у 33 (41,8%) – гипербилирубинемия более 170 мкмоль/л. При посеве крови на стерильность на 3–4-е сутки жизни бактериемия была обнаружена только у 16 (20,3%) детей.

Все дети получали базисную терапию: инфузионную (коррекция водно-электролитного баланса, парентеральное питание, дезинтоксикация), антибактериальную и противогрибковую терапию. До получения результатов микробиологического исследования назначали цефалоспорины II поколения в стандартных дозах, в дальнейшем смену антибиотиков производили с учетом чувствительности высеваемой микрофлоры и эпидемиологической обстановки в отделениях. С кардиотонической целью всем детям назначали β -адреномиметики в дозе от 2 до 15 мкг/кг/мин (допамин, до-

бутрекс). В связи с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и кровоточивости 29 (36,7%) детям потребовалось введение свежезамороженной плазмы (СЗП) в 1–4-е сутки жизни.

Несмотря на проводимое лечение, в этой группе умерли 5 детей. Один ребенок умер в возрасте 3 суток жизни, непосредственной причиной его смерти явились ВЖК II степени, множественные кровоизлияния в герминативный матрикс и очаговые кровоизлияния в боковые, III и IV желудочки. 3 детей умерли в возрасте 18, 23 и 28 суток жизни вследствие ВЖК III–IV степени; один ребенок умер в возрасте 4 месяцев в состоянии неонатальной комы вследствие тяжелого гипоксически-травматического поражения ЦНС.

Всем детям проводили регулярное клинико-лабораторное обследование, включающее клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ головного мозга, сердца, органов брюшной полости. Кроме этого, в 48–72 ч жизни всем детям проводили микробиологическое исследование крови, аспирата из трахеи с определением чувствительности флоры к антибиотикам. В эти же сроки проводили количественное иммунолюминиметрическое определение уровня прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови с помощью люминометра Lumat LB 9507 (BERTHOLD, Германия) и набора реактивов (Прокальцитонин – БРАМС ЛИА (BRANMS PCT LIA)) (BRANMS PCT AG, Германия). Исследование уровня ПКТ в сыворотке крови осуществляла группа лабораторной экспресс-диагностики отдела анестезиологии и реаниматологии ГУ «Российский онкологический научный центр им. М.Н. Блохина» (руководитель – к.м.н. Н.Б. Боровкова). Уровни IgG, IgM, IgA в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Architect-8000 (лаборатория иммунологии ДКБ№9 им. Сперанского, зав. – Галева Е.В.) Контроль за исследуемыми лабораторными параметрами осуществляли в динамике на 7–8-е и 14–16-е сутки жизни.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (M), ошибки среднего (m), среднеквадратичного отклонения (δ) и коэффициента вариации (Cv) при известном числе наблюдений (n). Уровень достоверности различий цифровых параметров определяли по критерию Стьюдента (p).

Для оценки факторов риска развития РНС был проведен анализ клинико-анамнестических данных в контрольной группе, состоявшей из 30 здоровых новорожденных детей, у которых ранний период постнатальной адаптации протекал физиологически. В этой группе ГВ 15 детей составил 34–36 нед и 15 детей – 37–40 нед. Мальчиков было 16, девочек – 14. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила $7,7 \pm 0,09$ баллов (7–9 баллов) и на 5-й минуте – $8,5 \pm 0,1$ баллов (8–9 баллов).

Осложненное течение беременности имело место в следующих случаях: в I триместре у 9 (31%) женщин – токсикоз, у 15 (51,7%) – угроза

прерывания беременности в I триместре, у 9 (31%) – во II триместре. ОРВИ перенесли 2 (6,9%) женщины в I триместре, 4 (13,8%) – во II триместре и одна женщина – в III триместре. Анемия была зарегистрирована у 3 (10,3%) женщин во II триместре беременности и у 3 (10,3%) – в III триместре. Гестоз отмечался у 12 (41,4%) женщин в III триместре. Осложнения в родах имели место в 2 случаях (отслойка нормально расположенной плаценты и обострение хронической внутриутробной гипоксии плода). Двойня была одна.

Состояние всех 30 новорожденных детей при рождении было оценено как удовлетворительное, все дети из родильного зала поступили в физиологическое отделение родильного дома. У одного ребенка отмечался синдром задержки внутриутробного развития, признаки морфофункциональной незрелости. 15 детей при рождении имели признаки перинатального поражения ЦНС (церебральная ишемия I степени). На 2–4-е сутки жизни у 23 (76,7%) новорожденных отмечалось нарастание конъюгационной желтухи, у 17 (73,9%) из них выявлена гипербилирубинемия более 170 мкмоль/л, в связи с чем дети получали фототерапию. Отечный синдром I степени регистрировался у 4 (13,3%) детей данной группы. К 5–6-м суткам жизни указанные патологические симптомы у детей были купированы. Все 30 новорожденных детей были выписаны домой на 4–7-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Результаты и их обсуждение

При анализе риска развития ранней неонатальной бактериальной инфекции было установлено, что факторы риска РНС достоверно чаще отмечались у детей основной группы по сравнению с контрольной группой. Основными факторами риска реализации бактериальной инфекции в раннем неонатальном периоде являлись инфекционные осложнения у матери во время беременности и родов, родовое излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток (более 12 ч), многоводие и маловодие, хориоамнионит (рис. 1).

Тем не менее, ни один фактор риска не являлся абсолютно надежным прогностическим маркером бактериальной инфекции у новорожденного ребенка. Поэтому мы провели анализ клинико-лабораторных критериев диагностики РНС.

Частота манифестации очагов инфекции различной локализации и их сочетаний у обследованных детей представлена в табл. 1. Было установлено, что в клинической картине РНС могут встречаться как случаи с сочетанием нескольких очагов инфекции, так и случаи с одним очагом бактериального воспаления. По локализации очага инфекции преобладает пневмония, несколько реже заболевание начинается с манифестации энтероколита. В динамике к первому очагу (чаще пневмонии) присоединяются некротический энтероколит, инфек-

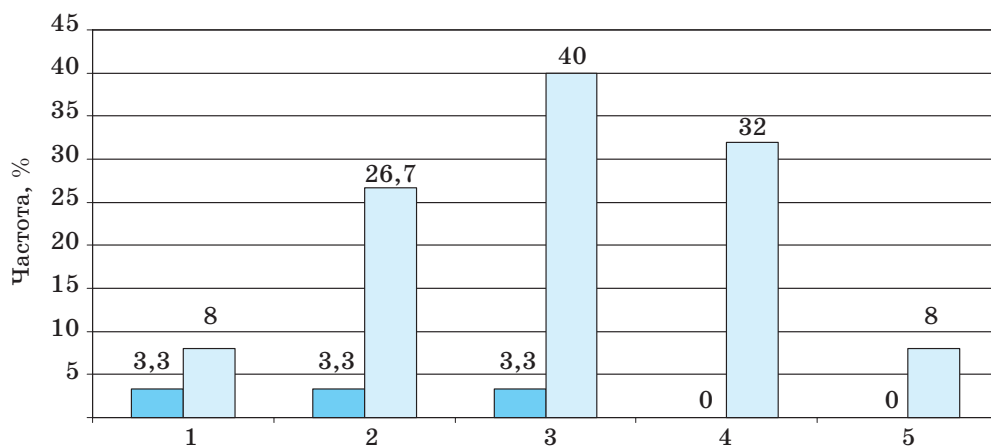


Рис. 1. Частота встречаемости факторов риска развития РНС в группах здоровых и больных детей.

1 – хронический эндометрит, 2 – инфекции матери во время беременности, 3 – родовое излитие вод, 4 – длительный безводный промежуток, 5 – хориоамнионит;

■ здоровые дети, ■ дети с РНС.

Таблица 1

Частота сочетаний очагов инфекции различной локализации у новорожденных детей с РНС

Очаги инфекции	Количество детей
Пневмония	29 (35,4%)
Пневмония + энтероколит	28 (35,4%)
Пневмония + инфекция мочевыводящих путей	2 (2,5%)
Пневмония + конъюнктивит	4 (5,1%)
Пневмония + кандидоз кожи	4 (5,1%)
Пневмония + кандидоз мочевыводящих путей	1 (1,3%)
Пневмония + энтероколит + конъюнктивит	3 (3,8%)
Пневмония + энтероколит + инфекция мочевыводящих путей	2 (2,5%)
Пневмония + энтероколит + кандидоз кожи	4 (5,1%)
Пневмония + кандидоз кожи + кандидоз мочевыводящих путей	1 (1,3%)
Пневмония + энтероколит + инфекция мочевыводящих путей + конъюнктивит	1 (1,3%)

ция мочевыводящих путей, конъюнктивит, бактериальное или кандидозное поражение органов мочевой системы и кожи.

Полиорганная недостаточность (нарушение функций 3 и более систем организма) у наблюдаемых нами детей различного ГВ с РНС отмечалась в 100% случаев. Наиболее часто развивались дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, поражение ЦНС (у всех детей), нарушения функции почек (81%) (рис. 2). В то же время бактериемия в момент первичной диагностики РНС была лабораторно подтверждена только в 20,3% случаев. При посеве крови на стерильность бактериемия на 3–4-е сутки жизни была обнаружена у 16 (20,3%)

детей: у 13 – *Staph. epidermidis*, у одного – *Staph. haemolyt.*, у одного ребенка – *Klebsiella pneumoniae* и у одного – *E. coli*. На 7–8-е сутки жизни бактериемия была выявлена также у 16 (20,5%) детей – во всех случаях грамположительная флора (*Staph. epiderm.*, *Staph. saprophyt.*). На 14–16-е сутки жизни бактериемия отмечалась у 15 (19,2%) детей: у 14 из них сохранялась грамположительная флора (*Staph. epiderm.*, *Staph. saprophyt.*, *Staph. haemolyt.*) и у одного ребенка повторно высевалась *Klebsiella pneumoniae* (умер в возрасте 18 суток жизни).

Из литературы известно, что активный трансплацентарный перенос антител класса IgG начинается с 28–30 нед. Но в полном объеме, в concentra-

ции, равной таковой у матери, трансплацентарная передача IgG от матери к плоду осуществляется только после полного созревания трофобласта – после 35–36 нед гестации. Критически низкими считаются уровни IgG в сыворотке крови менее 4–6 г/л.

Было установлено, что 73 ребенка (92,4% детей) с РНС имели при рождении гипогаммаглобулинемию менее 6 г/л, что само по себе служит фактором риска развития тяжелой инфекционной патологии и может являться иммунопатогенетическим обоснованием для проведения с первых суток жизни иммунозаместительной терапии недоношенным новорожденным детям с сепсисом или из группы высокого риска по развитию тяжелых бактериальных инфекций (табл. 2).

Учитывая, что среди наблюдаемых нами 79 детей с РНС 29 детей (36,7%) получали СЗП в связи с развитием геморрагического синдрома в первые 48 ч жизни, мы проанализировали, способствует ли внутривенное капельное введение СЗП коррекции уровней IgG в сыворотке крови. Из табл. 3 следует, что предшествующее переливание СЗП не приводит к нормализации уровней IgG в сыворотке крови.

Совершенствование методов иммунотерапии при сепсисе является чрезвычайно актуальной задачей. Имеются сведения, что при неонатальных бактериальных инфекциях одним из наиболее эффективных препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ), способствующим снижению уровня летальности, является Пентаглобин, обогащенный IgM [10]. Мы проанализировали эффективность иммунозаместительной терапии Пентаглобином при РНС у новорожденных детей различного ГВ. Показанием к введению препарата явились неонатальный сепсис или развитие септического шока. Критерием исключения были врожденные пороки развития, несовместимые с жизнью.

Таблица 2

Уровни IgG в сыворотке крови детей с РНС на 3–4-е сутки жизни в зависимости от ГВ

ГВ, нед	IgG, г/л
25–29 (n=30)	2,93±0,17 (1,7–5,32)
30–33 (n=29)	3,57±0,17 (2,42–5,8)
34–40 (n=16)	4,18±0,42 (2,45–8,55)

Таблица 3

Уровни IgG в сыворотке крови новорожденных детей с РНС, получавших и не получавших СЗП, на 3–4-е сутки жизни до иммунокоррекции Пентаглобином

ГВ, нед	Базисная терапия + СЗП (n = 29)	Базисная терапия (n = 48)
25–29	3,03±0,15 (2,03–3,51)	2,86±0,30 (1,7–5,32)
30–33	3,52±0,19 (2,2–4,38)	3,58±0,24 (2,42–5,8)
34–40	4,07±0,64 (3,2–5,66)	4,22±0,55 (2,78–8,55)

Пентаглобин вводили внутривенно капельно в дозе 5 мл/кг массы тела в сутки со скоростью $\leq 1,7$ мл/кг массы тела в час с помощью инфузионного насоса ежедневно в течение 3 дней. Мы применяли Пентаглобин по данной схеме в составе комплексной терапии РНС у 52 новорожденных детей различного ГВ: 38 детей получали Пентаглобин с 3–4-х суток жизни (1-я группа), 14 детей – с 7–8-х суток жизни (2-я группа); 27 детей получали толь-

Таблица 4

Характеристика групп детей с РНС, получавших иммунозаместительную терапию Пентаглобином в различные сроки или не получавших Пентаглобин

Показатели	Дети, получавшие Пентаглобин		Дети без иммунокоррекции (n=27) (3-я группа)
	на 3–4-е сутки жизни (n=38) (1-я группа)	на 7–8-е сутки жизни (n=14) (2-я группа)	
ГВ, нед	31,3±0,6 (25–40)	30,4±0,8 (25–35)	31,3±0,7 (26–38)
МТ, г	1731,9±129,6 (745–3790)	1602,1±141,2 (820–2420)	1858,5 ± 165,1 (900–4420)
Длина тела, см	40,3±1,0 (32–51)	40,3±1,1 (31–44)	40,8±1,1 (34–53)
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы	5,8±0,3 (1–8)	5,6±0,4 (4–7)	5,5±0,3 (2–7)
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы	6,7±0,2 (3–8)	6,7±0,2 (5–8)	6,5±0,2 (3–8)

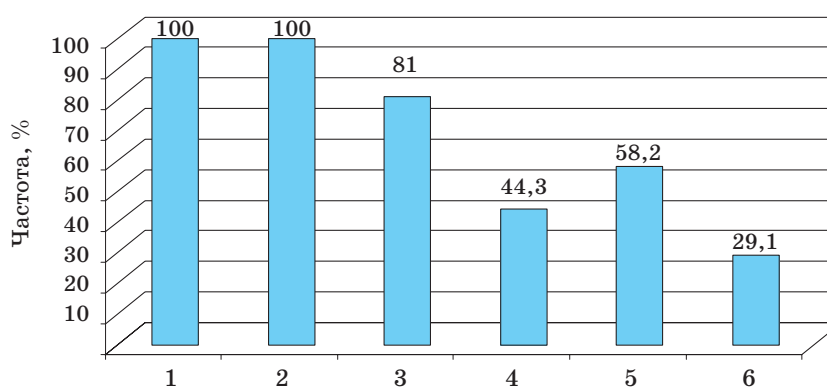


Рис. 2. Структура полиорганной недостаточности у наблюдаемых детей с РНС.

1 – дыхательная недостаточность, 2 – сердечно-сосудистая недостаточность, 3 – острая почечная недостаточность, 4 – судорожный синдром, 5 – нарушения функции желудочно-кишечного тракта, 6 – ДВС-синдром.

ко комплексную базисную терапию без иммунокоррекции (контрольная, 3-я группа). Все группы детей были сопоставимы по клинико-anamnestическим характеристикам (табл. 4).

Нами был проведен анализ показателей летальности при РНС у детей, получавших и не получавших иммунозаместительную терапию Пентаглобином. Из 15 случаев септического шока 14 детей получали иммунозаместительную терапию Пентаглобином на 3–11-е сутки жизни. В рамках нашей работы контрольной группы детей с септическим шоком, не получавших Пентаглобин, не было по этическим причинам. Из 14 детей, развивших септический шок и получавших Пентаглобин, умер один ребенок.

Таким образом, на фоне комплексной базисной, этиотропной и иммунозаместительной терапии Пентаглобином уровень летальности недоношенных новорожденных детей при септическом шоке составил 7,1% (по данным литературы, этот показатель равен 20–60%).

Уровень летальности в группе детей с сепсисом без шока, получавших только базисную терапию, составил 7,7% (из 26 детей с сепсисом умерло 2). Из 38 детей с РНС, получавших базисную и иммунозаместительную терапию Пентаглобином, умер один ребенок (уровень летальности составил 2,63%). Таким образом, подключение иммунозаместительной терапии Пентаглобином к базисному лечению новорожденных детей с РНС способствовало снижению уровня летальности в 2,93 раза (с 7,7% до 2,63%).

Приведенные в табл. 5 результаты отражают существенное улучшение клинического состояния детей после терапии Пентаглобином по сравнению с новорожденными детьми, получавшими только комплексную базисную терапию РНС. После проведения иммунозаместительной терапии Пентаглобином отмечалось меньшее количество сохраняющихся очагов инфекции и признаков полиорганной недостаточности, большее число детей усваивало полное энтеральное питание, чем в группе детей, получавших только базисную терапию. Следует особо отметить выражен-

ную положительную динамику функционального состояния почек и купирование острой почечной недостаточности при РНС у детей после курса иммунотерапии Пентаглобином вопреки существующему мнению о недопустимости введения белковых растворов детям с признаками острой почечной недостаточности. При сравнении детей, получавших и не получавших Пентаглобин, достоверных различий между группами по длительности ИВЛ, антибактериальной терапии, сроков госпитализации не было выявлено. Однако отмечается достоверно меньшая частота развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) в группе детей, получивших Пентаглобин, по сравнению с детьми, получавшими только базисную терапию – 21,2% (у 11 из 52 детей, получавших Пентаглобин) против 37% (у 10 из 27 детей, получавших только базисную терапию).

При сравнении динамики появления новых очагов инфекции (табл. 6) выявлено уменьшение совокупного количества очагов инфекции к 3-й неделе жизни у детей, получивших Пентаглобин, в отличие от прогрессивного нарастания количества инфекционно-воспалительных очагов при РНС у детей, получавших только базисную терапию, что может свидетельствовать о присоединении нозокомиальной инфекции у детей 3-й группы.

Как видно из табл. 7, при РНС уменьшение количества случаев положительной гемокультуры к 3-й неделе жизни было характерным для группы детей, получивших Пентаглобин в ранние сроки (с 3–4-х суток жизни), по сравнению с детьми, получившими Пентаглобин на 2-й неделе жизни или вообще не получавшими иммунозаместительную терапию.

Об уменьшении интенсивности системной воспалительной реакции к 14–16-м суткам жизни детей с РНС свидетельствует достоверное уменьшение уровней ПКТ в сыворотке крови в динамике, более выраженное у детей, получавших иммунозаместительную терапию Пентаглобином, по сравнению с детьми, не получавшими Пентаглобин (с 15,7 до 0,64 мкг/л и с 7,8 до 1,16 мкг/л соответственно).

Таблица 5

**Сравнение клинических показателей у детей, получивших
и не получивших Пентаглобин, на 14–16-е сутки жизни**

Показатели	Дети, получившие Пентаглобин на 3–11-е сутки жизни (n=51)	Дети, не получившие Пентаглобин до 14-х суток жизни (n=27)	p
Некротический энтероколит	12 (23,5%)	12 (44,4%)	<0,05
Менингит	2 (3,9%)	2 (7,4%)	<0,05
Энцефалит	2 (3,9%)	5 (18,5%)	<0,05
Холестаз	12 (23,5%)	14 (51,9%)	<0,05
Судорожный синдром	2 (3,9%)	7 (26%)	<0,05
Недостаточность кровообращения I–II ст.	19 (37,3%)	24 (88,9%)	<0,05
Нефропатия I–III ст.	3 (5,9%)	8 (29,6%)	<0,05
Гепатомегалия	5 (9,8%)	13 (48,1%)	<0,05
Спленомегалия	2 (3,9%)	4 (14,8%)	<0,05
Переведены на полное энтеральное питание к 14–16-м суткам жизни	30 (58,8%)	11 (40,7%)	<0,05
Нуждались в ИВЛ к 14–16-м суткам жизни	15 (29,4%)	11 (40,7%)	<0,05
Нуждались в проведении инфузионной терапии через центральный катетер	16 (31,3%)	22 (81,5%)	<0,05
Нуждались в полном парентеральном питании к 14–16-м суткам жизни	1 (2%)	3 (11,1%)	<0,05

Таблица 6

**Динамика количества очагов бактериальной
инфекции у детей различного ГВ с РНС,
получавших и не получавших Пентаглобин**

Общее количество очагов инфекции	Пента- глобин с 3–4-х суток (n=38)	Пента- глобин с 7–8-х суток (n=14)	Без Пента- глобина (n=27)
На 3–4-е сутки жизни	69	33	38
На 7–8-е сутки жизни	53	31	57
На 14–16-е сутки жизни	47	25	52

При анализе влияния терапии Пентаглобином на показатели иммунной системы детей с РНС было установлено, что 3-кратное ежедневное внутривенное введение Пентаглобина позволяет быстро и эффективно повысить уровни IgG, IgM, IgA (рис. 3) в сыворотке крови больных новорожденных различного ГВ от исходного критического уровня до умеренных показателей, не достигая при этом нормативов взрослого или здоровых доношенных новорожденных детей. Указанные повышения концентраций иммуноглобу-

Таблица 7

**Динамика частоты выявления бактериемии
у детей различного ГВ с РНС, получавших
и не получавших Пентаглобин**

Общее количество очагов инфекции	Пента- глобин с 3–4-х суток (n=38)	Пента- глобин с 7–8-х суток (n=14)	Без Пента- глобина (n=27)
Количество бактериемий на 3–4-е сутки	9 (23,7%)	3 (21,4%)	4 (14,8%)
Количество бактериемий на 7–8-е сутки	11 (28,9%)	3 (21,4%)	2 (7,4%)
Количество бактериемий на 14–16-е сутки	7 (18,4%)	3 (21,4%)	4 (14,8%)

линов являются транзиторными, по-видимому, в силу продолжающегося потребления антител в ходе иммунного ответа на патогены. В течение последующей недели после окончания курса терапии Пентаглобином уровни IgG, IgM и IgA в сыворотке крови неуклонно снижаются, тем не менее оставаясь выше базисных уровней, являвшихся показанием к транс-

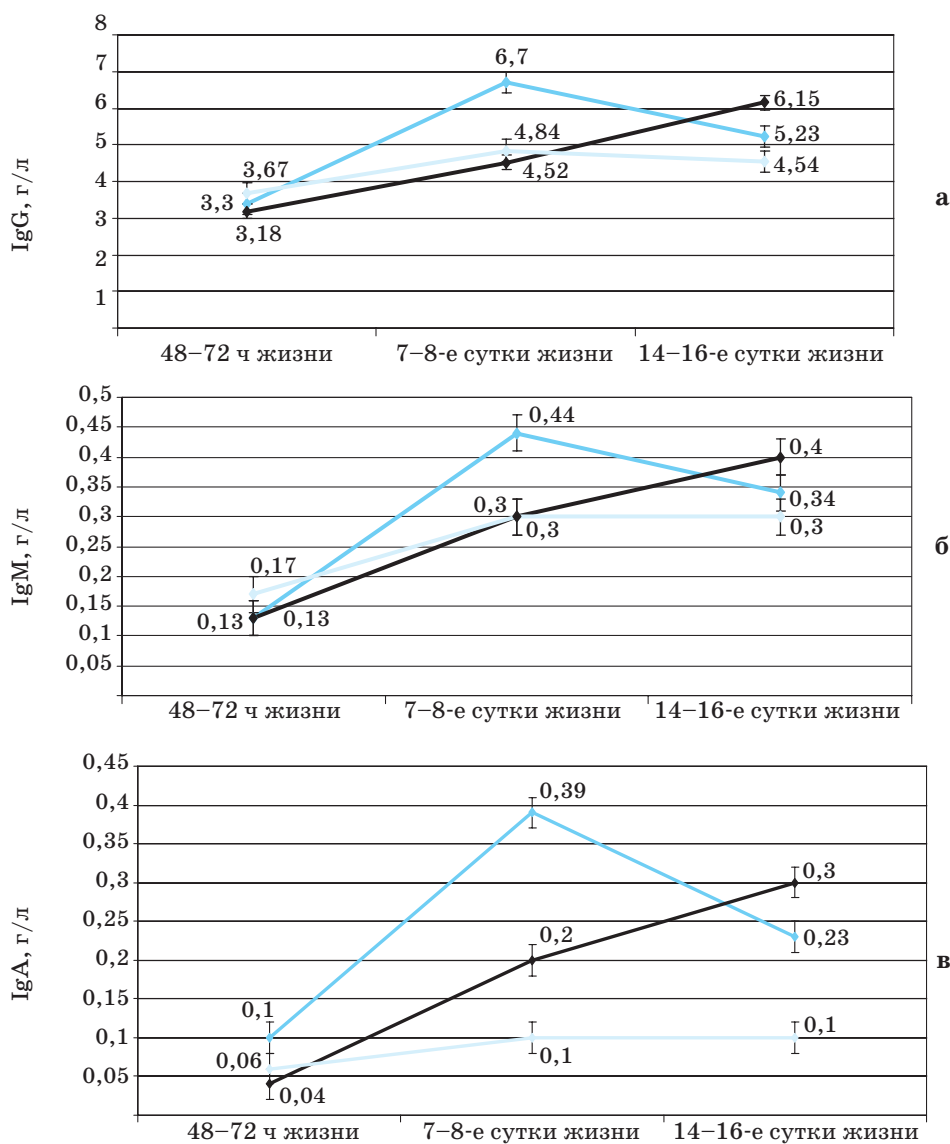


Рис. 3. Динамика уровней IgG (а), М (б) и А (в) у детей с РНС, получавших и не получавших иммунозаместительную терапию Пентаглобином.

фузии ИГВВ (рис. 3). Такая динамика концентраций IgG, IgM и IgA в сыворотке крови детей с РНС свидетельствует о возможности повторных введений препаратов ИГВВ больным новорожденным различного ГВ на 3-4-й неделях жизни по показаниям (в случае присоединения нозокомиальных инфекций).

Выводы

1. Факторами риска развития РНС являются наличие у беременной женщины воспалительных заболеваний органов малого таза (хронический эндометрит), инфекционные осложнения во время беременности, дородовое излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток, хориоамнионит.

2. В клинической картине РНС могут встречаться как сочетания нескольких очагов инфекции, так и случаи с одним очагом бактериального воспаления; полиорганная недостаточность отмечается в 100% случаев; бактериемия не является

обязательным критерием РНС.

3. Критически низкие уровни IgG в сыворотке крови детей с РНС увеличивают риск развития тяжелой инфекционной патологии и являются иммунопатогенетическим обоснованием для проведения иммунозаместительной терапии новорожденным детям с сепсисом с первых суток жизни.

4. Переливание СЗП детям с РНС, осложнившимся геморрагическим синдромом, не приводит к нормализации показателей системного воспаления и не восполняет уровни IgG в сыворотке крови.

5. Иммунозаместительная терапия препаратом Пентаглобин позволяет снизить уровень летальности при РНС в 2,93 раза (с 7,7% до 2,63%), а при септическом шоке – с 20% до 7,1%, способствует уменьшению количества очагов инфекции и признаков полиорганной недостаточности у детей.

6. Иммунозаместительная терапия препаратом Пентаглобин быстро и эффективно корриги-

рует уровни IgG, IgM, IgA в сыворотке крови детей с РНС, однако повышения концентраций иммуноглобулинов являются транзиторными, что

требует дальнейшего мониторинга и свидетельствует о возможности повторных введений препаратов ИГВВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Неонатология. Том 2. М.: МЕДпресс-информ, 2006:7–43.
2. Stiehm E.R., Ochs H.D., Winkelstein J.A. Immunologic Disorders in Infants and Children. 5th Ed. Elsevier Inc., USA, Philadelphia, PA, 2004.
3. Avery G.B., Fletcher M.A., MacDonald M.G. Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn. 5th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, USA, Philadelphia, PA, 1999.
4. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Ed. International Edition. Saunders (An Imprint of Elsevier), USA, Philadelphia, PA, 2004.
5. Cloherty J.P., Eichenwald E.C., Stark A.C. Manual of Neonatal Care. 5th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, USA, Philadelphia, PA, 2004:287–313.
6. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. and the members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis.

Pediatric Critical Care Medicine. 2005; 6 (1): 2–8.

7. Remington J.S., Klein J.O., Wilson C.B., Baker C.J. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th Ed. Elsevier Inc., USA, Philadelphia, PA, 2006.

8. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В., Евтева Н.В. Объективные диагностические критерии сепсиса у новорожденных. Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005;4(5–6):113–115.

9. Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Дегтярева М.В. Сепсис. В кн.: Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007:673–687.

10. Антонов А.Г., Ашиткова Н.В., Бирюкова Т.В. и др. Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии. Вопр. практической педиатрии. 2007;2(2):56–64.

© Коллектив авторов, 2006

И.Г. Михеева¹, Е.Н. Рюкерт¹, О.С. Брусов², М.И. Фактор², Т.Г. Верещагина¹,
О.Б. Курасова¹, С.Я. Рудницкая³

СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

¹РГМУ, ²Научный центр психического здоровья РАМН,
³отделение патологии новорожденных Измайловской ДГКБ, Москва

Изучали уровень серотонина у 63 новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением (ГИП) ЦНС и 14 здоровых доношенных новорожденных. Выявлено увеличение уровня серотонина на 2-й, 3-й, 4-й неделях жизни по сравнению с уровнем на 4–7-й день жизни. Подобная возрастная динамика сохранялась как у доношенных, так и у недоношенных детей с ГИП ЦНС. У детей с ГИП ЦНС в раннем неонатальном периоде выявлены достоверные отличия уровня серотонина в зависимости от неврологического статуса (синдромы угнетения и возбуждения ЦНС), способа родоразрешения и наличия задержки внутриутробного развития. Таким образом, пик нейромедиатора-серотонина в сыворотке крови – конец 1-го месяца жизни, что, видимо, связано с активными процессами нейроонтогенеза. Патологическое течение беременности и родов влияет на уровень серотонина у новорожденных. При ГИП ЦНС уровень серотонина отражает общую двигательную активность ребенка.

Serum serotonin level was studied in 63 neonates with hypoxic- ischemic CNS lesion (CNS HIL) and in 14 healthy mature neonates. Serotonin level increased on 2nd, 3rd and 4th weeks of life in comparison with its level on 4th –7th days of life. This age dynamic occurred both in mature and in premature born neonates with CNS HIL. Children with CNS HIL in early neonatal period demonstrated significant difference in serotonin level in dependence on neurological state (syndrome of CNS depression or irritation); on type of delivery management and on presence of delayed intrauterine development signs. So, peak of this neuromediator serum concentration occurred in the end of 1st month of life and was due to active process of neuroontogenesis. Serum serotonin level in patients with CNS HIL reflected general motor activity of patient.

Поражения нервной системы у детей являются актуальной медицинской и социальной проблемой. В структуре детской инвалидности они составляют около 50%, из них 70–80% случаев обус-

ловлены перинатальными факторами [1]. Среди многих факторов, повреждающих головной мозг плода и новорожденного, особое место занимает гипоксия. Причиной гипоксии является патологи-