

УДК 618.33:615.281

ФАКТОРЫ РИСКА РЕАЛИЗАЦИИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ И НОВЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Косенкова Е.Г., Лысенко И.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
Витебск, Беларусь

Цель: установить предикторы риска, диагностические критерии и усовершенствовать схемы лечения внутриутробно инфицированных новорожденных, родившихся от матерей группы риска по перинатальным инфекциям, основанные на изучении факторов, осложняющих гестацию, определении концентрации белков острой фазы воспаления в пуповинной крови, оценке воспалительных изменений в последе. Результаты. Установлены факторы риска реализации внутриутробного инфицирования новорожденных, родившихся от матерей группы риска по перинатальным инфекциям. Предложена модель прогнозирования реализации инфекций, специфичных для перинатального периода, на основании которой решается вопрос о необходимости назначения антибактериальной терапии.

Ключевые слова: беременность, внутриутробное инфицирование, белки острой фазы воспаления, новорожденные дети.

Введение. Значительная распространённость инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин репродуктивного возраста, в том числе урогенитальной сферы, приводит к росту внутриутробного инфицирования плода. Заболеваемость новорожденных в раннем неонатальном периоде при наличии у их матерей урогенитальной инфекции колеблется в пределах 50-100%. При этом процент рождения детей с проявлениями внутриутробной инфекции (ВУИ) не имеет тенденции к снижению и составляет от 10 до 58 % [5, 4, 2, 3, 1].

Учитывая неспецифичность клинических проявлений внутриутробной инфекции во время беременности и в процессе адаптации новорожденных, ее диагностика в большинстве случаев, затруднена и возможна лишь в результате сочетания клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования [5, 3, 6].

Кроме того, рождение ребенка от матери, находящейся в группе риска по реализации внутриутробного инфицирования, ставит перед медицинским работником вопрос о назначении или не назначении пациенту антибактериальной терапии. В случае отсутствия ВУИ этого можно было бы избежать и не подвергать ребенка излишнему ятрогенному воздействию лекарственными средствами. Эти манипуляции можно было оставить на другой момент, когда они были бы более обоснованы. К сожалению, чаще вопрос решается в пользу назначения антибиотикотерапии. К окончанию неонатального периода младенцев «успевают получить» несколько курсов лекарственных средств, а иногда и по несколько препаратов одновременно друг за другом. Поэтому вопросы диагностики ВУИ являются весьма актуальными.

Целью настоящего исследования явилось установление предикторов риска, диагностических критериев и усовершенствование схем лечения внутриутробно инфицированных новорожденных, родившихся от матерей группы риска по перинатальным инфекциям, основанных на изучении факторов, осложняющих гестацию, определении концентрации белков острой фазы воспаления в пуповинной крови, оценке воспалительных изменений в последе.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 200 детей (100 доношенных и 100 недоношенных). В основную группу отнесено 100 человек, в группу сравнения - 100 младенцев. Основную группу составили новорожденные с инфекцией,

специфичной для перинатального периода, группы сравнения – младенцы с риском реализации ВУИ.

В каждой из групп было по 40 доношенных (срок гестации 38-41 неделя) и по 60 недоношенных (срок гестации 28-30 недель – 20 человек; 31-33 недели – 20 детей; 34-36 недель – 20 новорожденных).

Результаты исследований представляли в виде: Me (25; 75), где Me – медиана, (25; 75) – верхний и нижний квартили и $\% \pm m$, где % – доля признака, а m – ошибка доли. Статистическая обработка полученного материала проводилась с расчетом U-критерия Манна-Уитни с применением пакета STATISTICA v6.0. При этом уровень значимости диагностического критерия во всех случаях ($p < 0,05$) был установлен для ошибки первого рода менее 5% и мощности метода анализа не менее 80%. Расчет оптимального значения антитромбина 3, гаптоглобина, ферритина, С-реактивного белка ультрачувствительного и сывороточного железа проводился методом ROC-анализа с применением программы AtteStat v12.0.5. Отношение шансов (ОШ) и отношение рисков (ОР) в группах и 95% доверительный интервал рассчитывались из четырехпольных таблиц сопряженности для каждого из наблюдений.

Результаты и обсуждение. Мы проанализировали осложнения настоящей беременности, родов и некоторые анамнестические данные матерей основной группы и группы сравнения. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Осложнения настоящей беременности, родов и некоторые анамнестические данные обследованных матерей

Показатель	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=100	χ^2	P
I группа здоровья	13 (13,00±3,36)	22 (22,00±4,14)	2,81	>0,05
II группа здоровья	77 (77,00±4,21)	78 (78,00±4,14)	0,03	>0,05
III группа здоровья	10 (10,00±3,00)	-	7,79	=0,01
Многоводие или маловодие, человек (%±m)	27 (27,00±4,44)	4 (4,00±1,96)	20,19	<0,0001
Фетоплацентарная недостаточность, человек (%±m)	25 (25,00±4,33)	3 (3,00±1,71)	20,10	<0,0001
Синдром задержки развития плода, человек (%±m)	23 (23,00±4,21)	2 (2,00±1,40)	20,16	<0,0001
Хориамиоинит, человек (%±m)	21 (21,00±4,07)	2 (2,00±1,40)	17,74	<0,0001
Длительный безводный промежуток, человек (%±m)	21 (21,00±4,07)	11 (11,00±3,13)	3,72	=0,05
Преждевременное излитие околоплодных вод, человек (%±m)	33 (33,00±4,70)	10 (10,00±3,00)	15,67	=0,0001
Привычное невынашивание беременности в анамнезе, человек (%±m)	11 (11,00±3,13)	2 (2,00±1,40)	6,66	<0,05
Преждевременные роды в анамнезе, человек (%±m)	7 (7,00±2,55)	1 (1,00±0,99)	4,69	<0,05
Воспалительные изменения в плаценте, человек (%±m)	53 (53,00±4,99)	24 (24,00±4,27)	17,76	<0,0001

Как видно из таблицы 1, в основной группе из факторов, осложнивших настоящую беременность, достоверно чаще встречаются: аномальное количество околоплодных вод – многоводие или маловодие, фетоплацентарная недостаточность (ФПН), синдром задержки развития плода (СЗРП), хориоамнионит (ХА) и преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ). Имеется тенденция увеличения количества женщин с длительным безводным промежутком, но порога статистической значимости по этому показателю не достигнуто. Кроме того, в основной группе отмечается достоверно большее количество матерей с III группой здоровья.

Кроме того, мы рассчитали ОР реализации ИСПП, а как факторы риска нами рассматривались осложнения беременности у матерей, особенно инфекционной этиологии.

На рисунке 1 приведены значения ОР развития ИСПП, связанных с осложнениями беременности и родов у матерей новорожденных основной группы и группы сравнения.

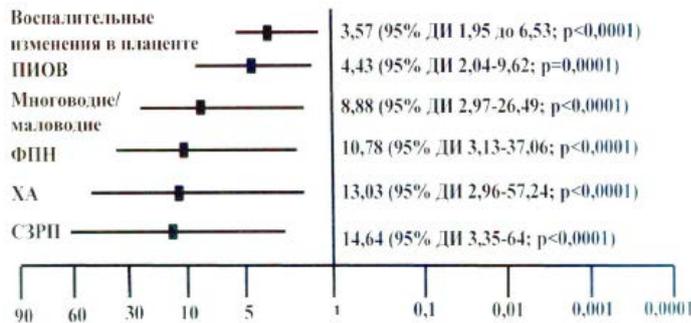


Рисунок 1- ОР развития ИСПП, связанных с гинекологическими заболеваниями, перенесенными операциями, внутриматочными вмешательствами

Анализ данных таблиц сопряженности показал (рисунок 1), что предикторами риска реализации ИСПП являются: синдром задержки развития плода (ОР=14,64, p<0,0001), т.е. данное состояние в 14,6 раз чаще встречается при ИСПП; хориоамнионит (ОР=13,03, p<0,0001), т.е. хориоамнионит встречается в 13 раз чаще; фетоплацентарная недостаточность (ОР=10,78, p<0,0001), т.е. фетоплацентарная недостаточность встречается в 10,8 раз чаще; маловодие/многоводие (ОР=8,88, p<0,0001), т.е. маловодие/многоводие встречаются в 8,9 раз чаще и преждевременное излитие околоплодных вод (ОР=4,43, p=0,0001), а, значит, ПИОВ в 4,4 раза чаще встречается у матерей, у детей которых реализовалась ИСПП. Кроме того, фактором риска реализации ИСПП необходимо считать воспалительные изменения в плаценте (ОР=3,57; p<0,0001), которые в основной группе встречаются в 3,6 раз чаще.

Нами изучен уровень белков острой фазы воспаления (гаптоглобин (ГГ), антитромбин III (АТ III), С-реактивный белок ультрачувствительный (СРБ)), сывороточный ферритин (СФ) и сывороточного железа (СЖ) в пуповинной крови новорожденных детей, родившихся в УЗ «Витебский областной родильный дом» и УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» за период 2010-2013 гг.

Далее (таблица 2) мы приводим сравнительные данные о содержании острофазных белков в пуповинной крови новорожденных обеих групп.

Таблица 2 – Сравнительные данные уровней острофазных белков в пуповинной крови в исследуемых группах

	ГГ, мг/л, Ме (25; 75)	АТ III, мг/л, Ме (25; 75)	СРБ, мг/л, Ме (25; 75)	СФ, мкг/л, Ме (25; 75)	СЖ, мкмоль/л, Ме (25; 75)
доношенные					
Основная группа	n=12 17,35 (11,49; 26,98)*	n=12 31,30 (26,88; 33,86)*	n=12 0,57 (0,45; 1,07)*	n=12 196,00 (186,00; 401,00)*	n=13 19,80 (16,23; 26,77)
Группа сравнения	n=30 11,54 (11,09; 12,41)	n=30 17,2 (15,49; 19,91)	n=30 0,32 (0,25; 0,37)	n=36 158,50 (68,50; 258,50)	n=48 19,53 (15,21; 27,31)
недоношенные					
Основная группа	n=16 12,96 (10,77; 14,93)	n=12 26,18 (18,50; 30,02)	n=13 0,70 (0,40; 1,01)	n=16 181,00 (66,00; 436,00)	n=16 22,44 (21,90; 29,34)
Группа сравнения	n=26 11,62 (10,58; 13,20)	n=40 23,97 (16,41; 30,14)	n=36 0,53 (0,34; 1,13)	n=23 186,00 (71,00; 371,00)	n=39 23,93 (17,44; 27,72)

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к группе сравнения (p<0,05) между доношенными или недоношенными

Из таблицы 2 видно, что у доношенных новорожденных основной группы концентрации острофазных белков (ГГ, АТ III, СРБ ультрачувствительный, СФ) достоверно выше, чем у доношенных детей группы сравнения, что подтверждает реализовавшуюся инфекцию в основной группе. Относительно недоношенных, статистически значимых различий нами не получено, что, вероятно, можно объяснить неполноценностью ответа на воспаление у недоношенных детей.

При сравнении вышеуказанных показателей между доношенными и недоношенными (таблица 3) можно отметить, что в основной группе (новорожденные с реализованной ВУИ) содержание некоторых острофазных белков достоверно выше, что еще раз подтверждает полноценный ответ на воспаление у данного контингента детей в сравнении с недоношенными с ИСПП. Относительно новорожденных группы сравнения мы получили противоположные результаты (повышено содержание в сыворотке крови некоторых острофазных белков у недоношенных новорожденных в сравнении с доношенными), что говорит о том, что в группе сравнения (дети, угрожаемые по реализации ИСПП) отмечается парадоксальная реакция на родоразрешение среди недоношенных этой группы, хотя значения исковых показателей не выходят за рамки референтных цифр в отличие от пациентов основной группы.

Таблица 3 – Сравнительные данные уровней острофазных белков в пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных в пределах исследуемых групп

	ГГ, мг/л, Ме (25; 75)	АТ III, мг/л, Ме (25; 75)	СРБ, мг/л, Ме (25; 75)	СФ, мкг/л, Ме (25; 75)	СЖ, мкмоль/л, Ме (25; 75)
Основная группа					
Доношенные	n=12 17,35 (11,49; 26,98)*	n=12 31,30 (26,88; 33,86)*	n=12 0,57 (0,45; 1,07)	n=12 196,00 (186,00; 401,00)	n=13 19,80 (16,23; 26,77)
Недоношенные	n=16 12,96 (10,77; 14,93)	n=12 26,18 (18,50; 30,02)	n=13 0,70 (0,40; 1,01)	n=16 181,00 (66,00; 436,00)	n=16 22,44 (21,90; 29,34)
Группа сравнения					
Доношенные	n=30 11,54 (11,09; 12,41)	n=30 17,2 (15,49; 19,91)	n=30 0,32 (0,25; 0,37)	n=36 158,50 (68,50; 258,50)	n=48 19,53 (15,21; 27,31)
Недоношенные	n=26 11,62 (10,58; 13,20)	n=40 23,97 (16,41; 30,14)*	n=36 0,53 (0,34; 1,13)*	n=23 186,00 (71,00; 371,00)*	n=39 23,93 (17,44; 27,72)

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к доношенным в пределах исследуемой группы (p<0,05)

Мы оценили уровни острофазных белков и сывороточного железа в пуповинной крови у обследованных новорожденных. Но полученные нами

концентрации исследуемых показателей полностью не отражают взаимосвязи с реализацией инфекции, специфичной для перинатального периода.

Поэтому мы провели оценку искомых показателей в зависимости от реализации инфекции, специфичной для перинатального периода с помощью ROC-анализа.

По результатам ROC-анализа получали характеристическую кривую зависимости уровня острофазных белков (фактор чувствительности) от вероятности реализации инфекции, специфичной для перинатального периода при меньших цифровых значениях острофазных белков (ложноположительный результат прогноза или фактор специфичности). Выбор оптимальной «точки разделения» – значение уровня острофазного белка, которое обеспечивает максимальные значения чувствительности и специфичности, проводили по точке перегиба кривой (максимально удаленная точка от линии равновероятного прогноза, для которого показатели чувствительности и специфичности равны 50%). Такой подход позволяет оценить прогностическую ценность получаемых положительных и отрицательных результатов при использовании данного диагностического метода. В качестве положительного результата в проведенном исследовании рассматривали и реализацию инфекции, специфичной для перинатального периода.

На рисунке 2 приведена ROC-кривая в предсказании ИСПП, исходя из значений антитромбина III у новорожденных с и без ее реализации.

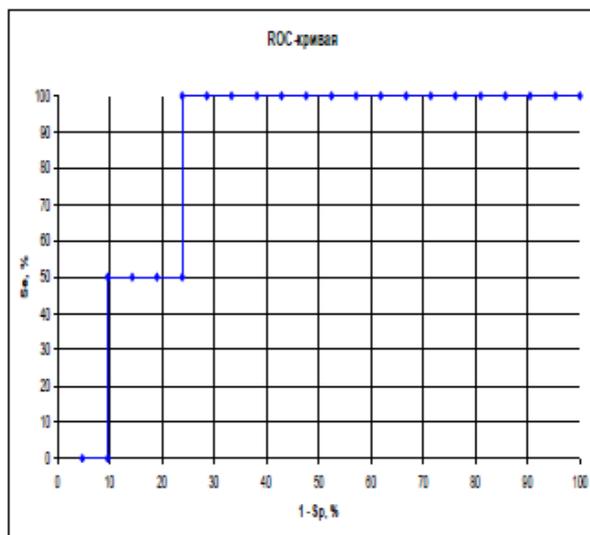


Рисунок 2 – ROC-кривая в предсказании развития ИСПП по значению антитромбина III

Оптимальной «точкой разделения» для антитромбина III является величина 30,372 мг/л. В этой точке чувствительность равна 100,00%, а специфичность составила 76,19%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,83, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности сформированной модели. А, значит, при значениях антитромбина III 30,372 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП.

На рисунке 3 приведена ROC-кривая в предсказании ИСПП, исходя из значений гаптоглобина у младенцев с и без ее реализации.

Оптимальной «точкой разделения» для гаптоглобина является величина 12,100 мг/л. В этой точке

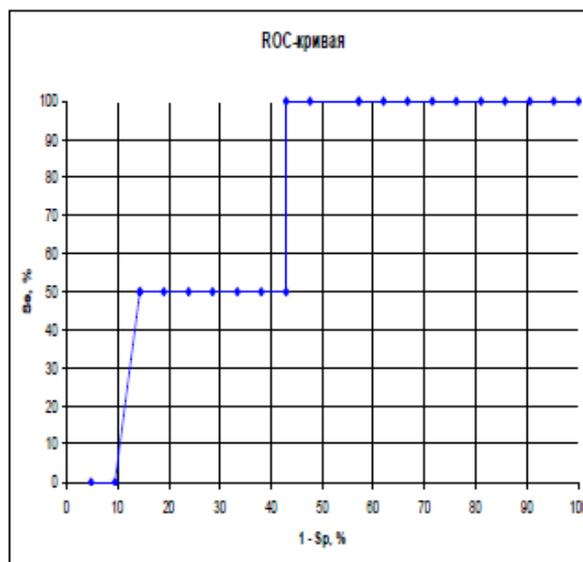


Рисунок 3 – ROC-кривая в предсказании развития ИСПП по значению гаптоглобина

чувствительность равна 100,00%, а специфичность – составила 57,14%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,73, что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности сформированной модели. Соответственно, при значениях гаптоглобина 12,100 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП.

На рисунке 4 приведена ROC-кривая в предсказании ИСПП, исходя из значений СРБ у новорожденных с и без ее реализации.

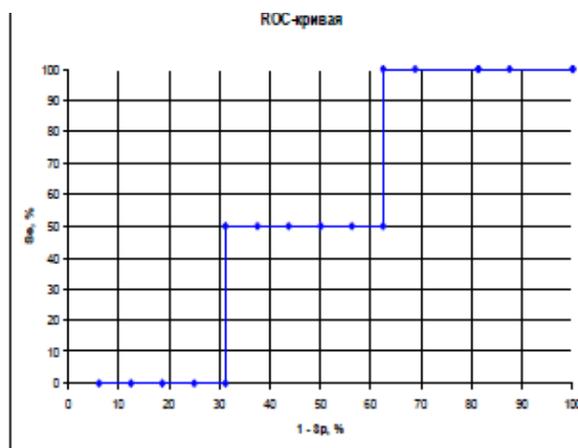


Рисунок 4 – ROC-кривая в предсказании развития ИСПП по значению СРБ

Оптимальной «точкой разделения» для СРБ является величина 0,395 мг/л. В этой точке чувствительность равна 100,00%, а специфичность – 53,33%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,73, что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности сформированной модели. Поэтому при значениях СРБ 0,395 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП.

Но, несмотря на то, что все три вышеприведенных теста обладают высокой чувствительностью, для прогноза реализации ИСПП

необходимо определять сразу три показателя (антитромбин III, гаптоглобин и СРБ), что, несомненно, еще больше улучшит прогнозную модель.

По остальным острофазным белкам нами не получено результатов, обладающих высокой прогностической ценностью.

Далее мы оценили возможность применения данной модели в клинической практике. Для этого мы оценивали факт реализации у новорожденных ВУИ в развитие такой нозологии, как ИСПП. Всем новорожденным (25 человек, 1 группа), у которых уровень хотя бы одного показателя был выше порогового уровня (0,395 мг/л и более для ультрачувствительного СРБ, 12,100 мг/л и более для гаптоглобина и 30,372 мг/л и более для антитромбина III) была назначена традиционная антибактериальная терапия в необходимом объеме. Младенцам, у которых данные показатели находились ниже пороговых уровней (25 человек, 2 группа), антибактериальная терапия не назначалась.

В первой группе ИСПП реализовалась у 24 новорожденных, во второй – у 4-х. Далее мы оценили показатель ОШ в зависимости от факта реализации ИСПП. Мы получили следующие данные: шанс найти фактор риска в первой группе – 24,00; шанс найти фактор риска во второй группе – 0,19; показатель отношения шансов составил 126,00 (95% ДИ 13,04-1217,48, $p < 0,0001$), т.е. шанс реализации ИСПП в первой группе в 126 раз больше, а возможность использования предложенной нами прогнозной модели подтвержда-

ется высокой статистической достоверностью.

Кроме того, предложенная нами модель позволила избежать необоснованного назначения антибактериальной терапии в $84,00 \pm 7,33\%$ случаев.

Полученные научно обоснованные результаты позволят избежать ненужной полипрагмазии в лечении новорожденных группы риска реализации ВУИ.

Выводы

1. Факторами риска реализации ИСПП являются: синдром задержки развития плода (ОР=14,64; 95% ДИ 3,35-64; $p < 0,0001$); хориоамнионит (ОР=13,03; 95% ДИ 2,96-57,24; $p < 0,0001$); фетоплацентарная недостаточность (ОР=10,78; 95% ДИ 3,13-37,06; $p < 0,0001$); маловодие/многоводие (ОР=8,88; 2,97-26,49; $p < 0,0001$); преждевременное излитие околоплодных вод (ОР=4,43; 95% ДИ 2,04-9,62; $p = 0,0001$) и воспалительные изменения в плаценте (ОР=3,57; 95% ДИ 1,95 до 6,53; $p < 0,0001$).

2. Определение в пуповинной крови острофазных белков (антитромбин III, гаптоглобин и СРБ) позволяет с высокой вероятностью диагностировать ВУИ и, как следствие, ИСПП (ОШ=126,00; 95% ДИ 13,04-1217,48, $p < 0,0001$), а с целью улучшения качества диагностики необходимо одновременно определять сразу три показателя.

3. Предложенная модель позволяет избежать необоснованного назначения антибактериальной терапии в $84,00 \pm 7,33\%$ случаев.

Литература

1. Буданов, П.В. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции / П.В. Буданов, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 3. – С.61-71.
2. Перинатальные инфекции / Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубровской. – М.: МИА, 2005. – 320 с.
3. Самсыгина, Г.А. Современные проблемы внутриутробных инфекций / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 1997. – № 5. – С. 34-35.
4. Сидорова, И.С. Внутриутробные инфекции / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. – М.: МИА, 2006. – 176 с.
5. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
6. Svigos, J.M. The fetal inflammatory response syndrome and cerebral palsy: yet another challenge and dilemma for the obstetrician / J.M. Svigos // J Obstet Gynaecol. – 2001. – Vol. 41, № 2. – P. 170-176.

Literatura

1. Budanov, P.V. Etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie vnutriutrobnoy infektsii / P.V. Budanov, A.N. Strizhakov // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. – 2010. – Т. 9, № 3. – С.61-71.
2. Budanov, P.V. Etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie vnutriutrobnoy infektsii / P.V. Budanov, A.N. Strizhakov // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. – 2010. – Т. 9, № 3. – С.61-71.
3. Samsyigina, G.A. Sovremennyye problemy vnutriutrobnykh infektsiy / G.A. Samsyigina // Pediatriya. – 1997. – № 5. – С. 34-35.
4. Sidorova, I.S. Vnutriutrobnyye infektsii / I.S. Sidorova, I.O. Makarov, N.A. Matvienko. – М.: MIA, 2006. – 176 s.
5. Frize, K. Infektsionnyye zabolovaniya beremennykh i novorozhdennykh / K. Frize, V. Kahel. – М.: Meditsina, 2003. – 424 s.
6. Svigos, J.M. The fetal inflammatory response syndrome and cerebral palsy: yet another challenge and dilemma for the obstetrician / J.M. Svigos // J Obstet Gynaecol. – 2001. – Vol. 41, № 2. – P. 170-176.

RISK FACTORS OF INTRAUTERINE INFECTION AND NEW APPROACH TO ANTIBIOTIC THERAPY

Kosenkova Ye.G., Lysenko I.M.

Educational Establishment "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University",
Vitebsk, Belarus

Purpose: to determine risk predictors, diagnostic criteria and treatment regimens of newborns with intrauterine infection from mothers with risk of perinatal infections, based on the study of factors complicating pregnancy, determining the concentration of acute-phase proteins in umbilical cord blood, the evaluation of inflammatory changes in the placenta.

Results. This article is dedicated to the estimation of risk factors for implementation of the intrauterine infection in newborns from mothers with perinatal risk factors. The prediction model of infections specific to the perinatal period, which addressed the issue of administration of antibiotic therapy was proposed.

Key words: pregnancy, intrauterine infection, acute-phase proteins, newborns.