

На правах рукописи

Михалев Евгений Викторович

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГНОЙНОГО
МЕНИНГИТА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С
ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

14.00.09 – педиатрия
14.00.16 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Томск – 2005

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор

Филиппов Геннадий Пантелеевич

доктор медицинских наук,
профессор

Степовая Елена Алексеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Матковская Тамара Васильевна

доктор медицинских наук,
профессор

Белоусова Тамара Владимировна

член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук,
профессор

Лишманов Юрий Борисович

Ведущая организация: ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава

Защита состоится «__» _____ 2005 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете (634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан «__» _____ 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Снижение неонатальной заболеваемости и смертности является одной из важнейших задач педиатрии. При этом следует иметь в виду, что недоношенность играет ведущую роль в формировании уровня детской смертности [Волгина С.Я., 1996; Барашнев Ю.И., 2001; Володин Н.Н., 2003]. Поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных доминируют среди причин ранней заболеваемости, инвалидизации и смертности [Барашнев Ю.И., 2002; Орехов К.В., 2002; Володин Н.Н., 2004; Дементьева Г.М., 2004; Самсыгина Г.А., 2005]. Так, по данным ВОЗ, смертность среди детей с массой тела менее 2500 г, родившихся живыми, составляет 14 на 1000. Из них около 2/3 умерших приходится на детей с массой тела при рождении менее 1500 г [Волгина С.Я., 1996; Барашнев Ю.И., 2001; Mattern D. et al., 1998]. В ряде случаев гипоксические поражения ЦНС у новорожденных осложняются гнойным менингитом. Заболеваемость гнойным менингитом у новорожденных детей, по данным разных авторов, составляет от 0,26 [Goldacre M.J., 1976] до 0,46-0,50 [Володин Н.Н. и соавт., 1999] на 1000 новорожденных. При этом до 80% всех случаев заболевания гнойным менингитом приходится на долю недоношенных детей [Божков Л.К., 1983; Володин Н.Н. и соавт., 1999].

Гипоксические поражения ЦНС, осложненные гнойным менингитом, у новорожденных, как правило, сопровождаются выраженным эндотоксикозом, с частым возникновением критических состояний, обусловленных полиорганной недостаточностью и нарушением витальных функций [Папаян А.В., Ананенко А.А. и соавт., 1989; Антонов А.Г., 2002; Цибульский Э.К., 2002]. Поэтому определение степени эндотоксикоза у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение.

Нарушения в системе гемостаза у новорожденных детей рассматриваются как наиболее грозные осложнения периода новорожденности, особенно часто встречаясь при тяжелых бактериальных инфекциях и внутричерепных кровоизлияниях [Баркаган Л.З., 1993; Чупрова А.В., 1994; Шабалов Н.П. и соавт., 2000; Орехов К.В., 2002; J.Corrigan, 1998]. Изменения функционального состояния и микрореологических характеристик эритроцитов отражаются как на их газотранспортной функции, так и на состоянии транскапиллярного обмена веществ, осложняя течение основного заболевания [Мчедлишвили Г.И., 1997; Колосова М.В., 1999; Степовая Е.А., 1999; Новицкий В.В. и соавт. 2004; Рязанцева Н.В. и соавт., 2004; Gros M., Vrhovec S., 1996]. Изучение структурно-метаболического статуса и функциональных свойств эритроцитов, их влияния на состояние системы гемостаза в динамике неонатального периода у недоношенных новорожденных с неосложненными гипоксическими поражениями ЦНС и осложненными гнойным менингитом не проводилось. Очевидно, что детализация существующих представлений о характере изменений на молекулярном и клеточном уровне, в том числе и в эритроцитах, необходима для понимания взаимодействия отдельных механизмов развития патологических процессов в организме.

Одной из важнейших регуляторных систем организма является вегетативная нервная система (ВНС), которая осуществляет координацию адаптационных процессов на системном, органном, тканевом и клеточном уровнях [Вейн А.М. и соавт., 1981; Айдаралиев А.А. и соавт., 1988; Баевский Р.М. и соавт., 1999]. Сердечно-сосудистая система, являющаяся универсальным индикатором всех патологических процессов, четко отражает состояние регуляторных механизмов и адаптивные возможности организма [Жемайтите Д., 1982; Баевский Р.М. и соавт., 1999; Warner H.R., 1993]. Учитывая сказанное, при оценке адаптационно-компенсаторных реакций организма в норме и при патологии придается большое значение изучению вариативности синусового сердечного ритма методом кардиоинтервалографии (КИГ) [Рябыкина Т.С., 1996; Сидорова И.С. и соавт., 1998; Вентцель М.Д. и соавт., 1999; Евсеенко Д.А. и соавт., 2002; Цой Е.Г. и соавт., 2003].

Известно, что формирование системы иммунитета определяется всей совокупностью взаимоотношений матери и плода, течением периода ранней адаптации ребенка к условиям внеутробной жизни [Мухайдзе Ю.А. и соавт., 1990; Вьяскова М.Г., 1997; Володин Н.Н. и соавт., 2002]. Говоря о взаимодействии клеток, нельзя обойти вниманием цитокины, являющиеся медиаторами межклеточных взаимодействий, в том числе и при иммунном ответе [Фрейдлин И.С., 1995; Ярилин А.А., 1997]. Однако нет единого мнения о роли цитокинов в развитии воспалительных реакций и осложнений неонатального периода у недоношенных новорожденных.

Установлено, что в ходе развития инфекционного процесса, вне зависимости от вида возбудителя, значительно снижается активность антиоксидантной системы, что приводит к усилению перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран [Якунин Ю.А., 1993; Тареева Т.Г. и соавт., 1995; Малиновская В.В., 1998]. Интенсивность перекисных процессов, как критерий деструкции макромолекул и клеток, может быть использована для оценки степени выраженности патологических процессов, перенесенных плодом и прогнозирования неблагоприятных последствий для новорожденного [Дубинина Е.Е. и соавт., 1995; Бурмистров С.О. и соавт., 1997; Баканов М.И. и соавт., 2003]. Между тем причины и механизмы интенсификации свободно-радикальных процессов, их взаимосвязь с показателями системы гемостаза, роль ВНС в регуляции этих процессов у новорожденных с поражениями ЦНС не ясны.

В связи с этим комплексное динамическое изучение системных сдвигов, возникающих у недоношенных новорожденных при неосложненных и осложненных гнойным менингитом гипоксических поражениях ЦНС, является актуальной проблемой неонатологии и педиатрии.

Цель исследования: установить особенности клинического течения и патогенетические аспекты гнойного менингита у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС для разработки дополнительных критериев оценки степени тяжести заболевания и прогноза развития осложнений.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности клинического течения гнойного менингита у недоношенных новорожденных на фоне внутрижелудочковых кровоизлияний.
2. Оценить факторы риска развития гидроцефалии и детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и на фоне присоединения гнойного менингита.
3. Установить зависимость вегетативной регуляции сердечного ритма у недоношенных новорожденных с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом от степени тяжести состояния в динамике заболевания.
4. Провести сравнительную оценку поверхностной архитектоники эритроцитов, концентрации в них тиоловых групп и липопротеинов, способности клеток красной крови к обратимой агрегации у недоношенных новорожденных с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом.
5. Охарактеризовать состояние системы гемостаза по данным пьезоэлектрической гемовискозиметрии у недоношенных новорожденных с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом.
6. Провести сравнительную оценку параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в сыворотке крови и в эритроцитах у недоношенных новорожденных с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом.
7. Выявить особенности содержания цитокинов в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у недоношенных новорожденных с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом.
8. Выявить зависимость между развитием внутричерепной гипертензии у недоношенных новорожденных с гнойным менингитом на фоне внутрижелудочковых кровоизлияний, степенью выраженности эндотоксинемии и изменением содержания цитокинов в сыворотке крови и спинномозговой жидкости.
9. Разработать математическую модель дифференциальной диагностики различных форм гипоксических поражений ЦНС и прогнозирования риска развития гнойного менингита у недоношенных новорожденных.

Научная новизна

Впервые установлено, что клинические проявления гнойного менингита на фоне внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных характеризуются частым отсутствием менингеальных симптомов, ранним развитием синдромов тяжелого поражения ЦНС, течением заболевания с нормальной и сниженной температурой тела. Показано, что прогностически неблагоприятными факторами формирования инвалидизирующей патологии (гидроцефалии, детского церебрального паралича) у недоношенных новорожденных являются низкая масса тела при рождении и высокая исходная тяжесть основного патологического процесса в головном мозге.

Впервые выявлена в динамике заболевания зависимость вегетативной регуляции сердечного ритма у недоношенных новорожденных с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом от сте-

пени тяжести состояния. Показано, что степень увеличения индекса напряжения, являющегося интегральным показателем компьютерной кардиоинтервалографии, зависит от тяжести состояния детей.

Впервые проведено изучение состояния системы гемостаза у недоношенных новорожденных с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом по данным пьезоэлектрической гемовискозиметрии. Установлено, что степень недоношенности, формы гипоксического поражения мозга и развитие гнойного менингита у новорожденных определяют направленность (гиперкоагуляция, гипокоагуляция), выраженность и длительность изменений системы гемостаза. Показано, что дополнительным диагностическим критерием прогноза развития гнойного менингита у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями при отсутствии других очагов инфекции является выявление после 4 суток жизни выраженной хронометрической гиперкоагуляции.

Впервые дана сравнительная оценка концентрации тиоловых групп и липопротеинов в эритроцитах, особенностей поверхностной архитектоники, способности клеток красной крови к обратимой агрегации и ряда показателей, характеризующих перекисное окисление липидов и активность антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом. Установлено, что у этих детей происходит увеличение содержания тиобарбитуровой кислоты активных продуктов при уменьшении уровня неферментативных (токоферол и ретинол) в сыворотке крови и активности ферментативных (каталаза и супероксиддисмутаза) в эритроцитах антиоксидантов, снижение концентрации тиоловых групп и липопротеинов в эритроцитах, изменение формы и поверхностной архитектоники клеток красной крови, сопровождающиеся усилением способности эритроцитов к обратимой агрегации. Данные нарушения более выражены у недоношенных детей с гнойным менингитом, возникшим на фоне внутрижелудочковых кровоизлияний.

Впервые проведено исследование содержания ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4 в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у недоношенных новорожденных с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом. При неосложненных формах гипоксических поражений ЦНС регистрируется умеренное повышение содержания провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО- α) и снижение уровня противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов в сыворотке крови. Развитие гнойного менингита на фоне внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных приводит к более значительному дисбалансу цитокинов в сыворотке крови. Исследование уровня провоспалительных цитокинов ликвора позволяет прогнозировать исходы заболевания. Высокое содержание ИЛ-1 β и ФНО- α в цереброспинальной жидкости в раннем неонатальном периоде у детей является неблагоприятным фактором в развитии тяжелых неврологических осложнений.

Теоретическое и практическое значение работы

Полученные результаты клинико-лабораторных исследований расширили диагностические возможности в оценке характера поражения ЦНС и прогнозировании развития гнойного менингита. Показано, что нарушения ряда параметров у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС, характеризующих состояние различных систем организма (выраженная хронометрическая гиперкоагуляция; нарушение баланса содержания провоспалительных и противовоспалительного цитокинов в сыворотке крови; значительное увеличение числа трансформированных форм клеток красной крови и усиление способности эритроцитов к обратимой агрегации; резкое увеличение содержания тиобарбитуровой кислоты активных продуктов при снижении уровня неферментативных (токоферол и ретинол) в сыворотке крови и активности ферментативных (каталаза и супероксиддисмутаза) в эритроцитах антиоксидантов), свидетельствуют о несостоятельности защитных реакций организма и предопределяют развитие гнойного менингита.

Предложена математическая модель дифференциальной диагностики гипоксических поражений ЦНС, которую можно использовать при наличии стертой клинической картины заболевания и для прогнозирования развития гнойного менингита.

В результате исследований показана важная роль дисбаланса провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО- α) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, возникающего на фоне эндотоксемии, в развитии внутричерепной гипертензии у недоношенных новорожденных с гнойным менингитом.

Разработан способ оценки степени тяжести состояния у новорожденных при перинатальном поражении ЦНС на основе интегральных критериев вариабельности сердечного ритма (патент РФ на изобретение № 2232544).

Разработаны: способ дифференцированной оценки гемостаза у недоношенных новорожденных (патент РФ на изобретение № 2216024) и способ прогнозирования бактериальных осложнений у недоношенных новорожденных с внутричерепными кровоизлияниями (патент РФ на изобретение № 2216745).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Возникновение гнойного менингита у недоношенных новорожденных на фоне внутрижелудочковых кровоизлияний характеризуется преобладанием в клинической картине заболевания неврологических расстройств, а не общих симптомов инфекции. Прогностически неблагоприятными для формирования гидроцефалии и детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных являются низкая масса тела при рождении, тяжелые формы гипоксического поражения ЦНС (неосложненные и осложненные гнойным менингитом), высокое содержание ИЛ-1 β и ФНО- α в цереброспинальной жидкости в раннем неонатальном периоде.

2. Для недоношенных новорожденных в тяжелом состоянии с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом характерны гиперсимпатикотонический исходный вегетативный тонус и асимпатикотоническая вегетативная реактивность. По мере уменьшения остро-

ты процесса и улучшения состояния детей происходит снижение активности симпатического звена вегетативной нервной системы.

3. При гипоксических поражениях ЦНС у недоношенных новорожденных выявляются нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного компонентов гемостаза, а также фибринолиза, степень выраженности которых зависит от формы заболевания и развития осложнения в виде гнойного менингита.

4. Гипоксические поражения ЦНС у недоношенных новорожденных сопровождаются снижением концентрации тиоловых групп и липопротеинов в эритроцитах, увеличением количества трансформированных форм клеток, а также повышением способности эритроцитов к обратимой агрегации. Степень выраженности нарушений структурно-метаболического статуса и функциональных свойств эритроцитов зависит от тяжести перенесенной асфиксии и развития бактериальных осложнений оболочек и сосудов головного мозга.

5. Развитие у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС гнойного менингита сопровождается возникновением выраженной эндотоксинемии, дисбалансом провоспалительных и противовоспалительного цитокинов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, что приводит к внутричерепной гипертензии и отеку мозга.

Внедрение результатов работы в практику

- Патент РФ на изобретение № 2232544 от 20.07.2004 «Способ дифференцированной оценки степени тяжести состояния при перинатальном поражении центральной нервной системы у детей раннего возраста».

- Патент РФ на изобретение № 2216024 от 10.11.2003 «Способ прогнозирования бактериальных осложнений у недоношенных новорожденных с внутричерепными кровоизлияниями».

- Патент РФ на изобретение №2216745 от 20.11.2003 «Способ дифференцированной оценки гемостаза у недоношенных новорожденных».

Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе на кафедре госпитальной педиатрии СибГМУ. Метод компьютерной кардиоинтервалографии с проведением тилт-теста и интегративная оценка системы гемостаза по данным пьезоэлектрической гемовискозиметрии цельной не стабилизированной крови внедрены на базе родильного дома №1, а также отделениях реанимации, второго этапа выхаживания недоношенных и патологии новорожденных МЛПУ ДБ №1 города Томска.

Апробация материалов диссертации

Основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: «Современные методы диагностики» (Барнаул, 1999), «Актуальные проблемы клинических исследований агрегатного состояния крови» (Томск, 2000), «Гомеостаз и инфекционный процесс» (Саратов, 2002), «Эффективная медицина на современном этапе: достижения, проблемы, перспективы решения» (Томск, 2002), «Здоровье человека XXI века» (Томск, 2002), «Актуальные вопросы оздоровления и лечения детей» (Тверь, 2002), «Новые техноло-

гии муниципального здравоохранения» (Томск, 2002, 2003), «Здоровый ребенок – здоровая нация» (Кемерово, 2003), «Энергетика: экология, надежность, безопасность» (Томск, 2003), «Вопросы сохранения и развития здоровья населения севера и Сибири» (Красноярск, 2003), «Неотложные состояния в неонатологии» (Томск, 2004), «25 лет факультету повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов» (Томск, 2004), «Актуальные проблемы медицины и биологии» (Томск, 2004); на международном симпозиуме «Информационные технологии и интеллектуальное обеспечение в здравоохранении и окружающей среде» (Турция, 2000) и международных научно-практических конференциях: «Актуальные вопросы перинатальной патологии» (Иркутск-Гренобль-Улан-Батор, 2003), «Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере» (Сургут, 2004); всероссийском конгрессе «Детская кардиология» (Москва, 2004) и III Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2004); V Сибирском физиологическом съезде с международным участием (Томск, 2005).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 42 печатные работы, из них 13 статей в центральных журналах, в том числе 3 патента РФ на изобретения и 4 статьи в рецензируемых журналах. Издано 3 учебно-методических пособия, из них 1 с грифом УМО МЗ РФ от 26.20.2004 «Система гемостаза новорожденных в норме и при патологии (диагностика, лечение, профилактика)».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 357 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, включающих обзор литературы, характеристику групп наблюдения и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, а также заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 135 таблицами и 6 рисунками. Библиографический список включает в себя 363 отечественных и 129 иностранных источников.

Работа выполнена на базах кафедры госпитальной педиатрии (зав. каф. – д.м.н., профессор Г.П. Филиппов) и кафедры биохимии и молекулярной биологии (зав. каф. – д.м.н., профессор В.Ю. Серебров); отдела гематологии (зав. – к.м.н. Н.М. Шевцова) Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ (зав. ЦНИЛ – д.м.н., профессор А.Н. Байков). Исследования проводились при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда (№ проекта 03-06-00511а/Г СибГМУ) и Российского фонда фундаментальных исследований (№ проекта 04-06-80413 а).

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 1996 по 2003 год под нашим наблюдением находилось 208 новорожденных и их матерей. Обследование новорожденных проводилось на базе родильного дома № 1 (главный врач А.П. Балановский); детской больницы № 1 - отделений интенсивной терапии и реанимации, второго этапа выхаживания недоношенных; в поликлинических отделениях № 1, 2 детской больницы № 1 (главный врач В.А. Карташов) и поликлиническом отделении № 1 детской больницы № 2 (главный врач Л.И. Киреева) города Томска.

Диагностическая оценка и клиническая квалификация заболеваний у недоношенных новорожденных проводились в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Группу контроля составили 50 детей, имеющих I-IIa группу здоровья, из них 25 доношенных и 25 недоношенных новорожденных I степени. В I группу вошли 70 недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (рубрика P91 по МКБ-10). II группу составили 50 недоношенных новорожденных с неосложненными внутрижелудочковыми кровоизлияниями (рубрики P52.0-52.2 по МКБ-10). В III группу вошли 38 недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (рубрики P52.0-52.2 по МКБ-10), осложненными гнойным менингитом (рубрики G00.3, G00.8, G00.9, G02.1 по МКБ-10) (табл. 1).

Таблица 1

Сведения о новорожденных детях

Группа наблюдения	Срок беременности, недель				Оценка по шкале Апгар, баллы			
	менее 32	32-34	35-36	37-40	8-9	7-8	4-6	1-3
Контрольная группа	-	-	25	25	25	25	-	-
I группа (n=70)	15	24	31	-	-	43	21	6
II группа (n=50)	20	19	11	-	-	19	17	14
III группа (n=38)	17	12	9	-	-	15	13	10
Всего	52	55	76	25	25	102	51	30

Критериями для включения детей в группы с гипоксическим поражением ЦНС (I и II) являлись: недоношенные новорожденные с различными сроками гестации в тяжелом состоянии после рождения; отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении внутриутробного инфекционного процесса; отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH – синдрома; отсутствие генетической патологии; отсутствие врожденных пороков развития ЦНС по данным клинического осмотра и инструментальных методов обследования; отсутствие неспецифических признаков воспаления в общем и биохимическом анализах крови; отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии; наличие признаков гипоксического поражения ЦНС или ВЖК по данным нейросонографии; отсутствие клинико-лабораторных признаков любой локализованной формы

инфекционно-воспалительной патологии; наличие информированного согласия родителей.

Критериями для включения детей в III группу являлись: недоношенные новорожденные с различными сроками гестации в тяжелом состоянии после рождения; отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении внутриутробного инфекционного процесса; отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH – синдрома; отсутствие генетической патологии; отсутствие врожденных пороков развития ЦНС по данным клинического осмотра и инструментальных методов обследования; наличие ВЖК по данным нейросонографии; признаки гнойного менингита в ликворе; наличие информированного согласия родителей.

Оценка клинико-лабораторных показателей недоношенных новорожденных осуществлялась в соответствии с протоколами обследования: при рождении новорожденного и начала стандартного лечения (1 сутки жизни, 1 контрольная точка); к концу раннего неонатального периода во время лечения (4-7 сутки жизни, 2 контрольная точка); в позднем неонатальном периоде, после проведения стандартной терапии, когда клинические проявления угрожаемого состояния, того или иного синдрома значительно уменьшались или ликвидировались (на 21-28 сутки жизни, 3 контрольная точка).

Методы исследования

1. *Клинико-анамнестические*: проводили оценку особенностей биологического, акушерско-гинекологического анамнеза у матерей, данных течения беременности и родов; клинические обследования недоношенных новорожденных (оценивали: общее состояние, поведение, реакцию на осмотр, кратность и способ кормления, температуру тела, физическое развитие и зрелость, неврологический статус, состояние кожных покровов и слизистых оболочек, дыхательную, сердечно-сосудистую системы, состояние органов брюшной полости, характер стула, мочеиспускания; выявляли наиболее существенные симптомы и синдромы заболевания; по показаниям проводили рентгенографию черепа, шейного отдела позвоночника, грудной клетки, анализ цереброспинальной жидкости, бактериологические исследования согласно приказу № 535 от 1985 года).

Также проводилось изучение особенностей физического развития и нервно-психического развития (НПР), уровня и структуры заболеваемости детей в раннем возрасте. Оценка основных антропометрических показателей осуществлялась по таблицам центильного типа, разработанным для недоношенных детей [Дементьева Г.М., 1984], с определением уровня физического развития, гармоничности и соматотипа. В качестве нормативов НПР детей использовались таблицы [Доскин В.А. и Рахманова М.Н., 1993].

2. *Функциональные* методы исследования: компьютерная КИГ новорожденных с проведением пассивной клиноортостатической пробы (тилт-тест) и расчетом исходного вегетативного тонуса (ИВТ), вегетативной реактивности (ВР) осуществлялась на программно-аппаратном комплексе «ЭКГ-ТРИГГЕР» (Россия); нейросонография; УЗИ внутренних органов новорожденного.

3. *Иммунологические* методы исследования: определение в сыворотке крови и ликворе уровней интерлейкинов (ИЛ)-1 β , 4 и фактора некроза опухоли (ФНО)- α методом иммуноферментного анализа.

4. *Биохимические*: определение содержания ТБК-активных продуктов (ТБКАП) в сыворотке крови осуществляли на спектрофотометре «СФ-26» (Россия) [Владимиров В.А. и соавт., 1972]; определение содержания токоферола и ретинола в сыворотке крови проводили одновременно флюориметрическим методом на спектрофлюориметре «Hitachi 850» (Япония) [Черняускене Р.Ч. и соавт. 1984]; определение активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах осуществляли спектрофотометрическим методом (спектрофотометр «DU – 8B» (Beckman, USA)) по скорости ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в системе ксантин-ксантиноксидаза, являющейся источником супероксидного радикала [Вартанян Л.С. и Гуревич С.М. и соавт., 1982]; определение активности каталазы в эритроцитах проводили [Beers R.F., Sizer J.W. et al., 1952] на спектрофотометре «DU – 8B» (Beckman, USA) с модулем «KINETICS II» по изменению концентрации перекиси водорода при добавлении исследуемого образца.

5. *Гематологические методы*: определение количественных показателей периферической крови проводили стандартными гематологическими методами [Меньшиков В.В., 1987]; определение концентрации сульфгидрильных групп (SH-групп) и липопротеинов в эритроцитах периферической крови проводили методом цитофотометрии на цитофотометре "Люам И 2" (Россия). Для выявления SH-групп мазки крови окрашивали по методу M. Chevremont и J. Frederick (1943). Липопротеины в эритроцитах периферической крови выявляли по методу M. Varenbaum (1956) с применением жжёного судана черного В. Изучение поверхностной архитектоники эритроцитов проводили методом сканирующей электронной микроскопии. Образцы для сканирующей электронной микроскопии готовили по методике Г.И. Козинца и соавт. (1982). Для количественной характеристики различных типов рельефа поверхности клеток красной крови производили подсчет 1000 клеток от каждого обследованного, используя классификации Г. И. Козинца, Ю. А. Симоварта (1984) и Б. В. Ионова, А. М. Чернуха (1981).

6. Методы исследования *системы гемостаза*: изучение обратимой агрегации эритроцитов в микрообъемах периферической крови проводили вибрационным фотометрическим способом [Тухватулин Р.Т., 1987]. Интегральная оценка системы гемостаза проводилась методом пьезоэлектрической гемовискозиметрии цельной венозной крови [Тютрин И.И., 1997] на гемокоагулографе АРП-01 «Меднорд» (Россия).

7. Методы определения *эндотоксинемии*: проводили расчет лейкоцитарного индекса интоксикации в периферической крови по Я.Я. Кальф-Калифу (1941); определение уровня молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови осуществляли скрининговым методом [Габриэлян Н.И. и соавт., 1981].

8. *Статистический анализ* данных проводили при помощи пакета программ Statistica 5.0 (StatSoft, Ink.). Проверка нормальности распределения выборок

проводилась с помощью W-критерия Шапиро-Уилки. Для каждого показателя в группах наблюдений вычислялись: среднее значение (\bar{X}) и среднюю ошибку средней величины (m). Достоверность различий для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по t-критерию Стьюдента в случае нормального распределения и непараметрического U-критерия Манна-Уитни в случае отклонения распределения от нормального. Оценка достоверности различий между тремя и более средними выборок рассчитывалась с использованием непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (H). Для сравнительной оценки частот в группах был использован критерий χ^2 . В случае, когда значение в одной из ячеек таблицы частот было меньше 5, сравнение проводилось с помощью одностороннего точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи между параметрическими количественными признаками проводилось вычисление коэффициента корреляции Пирсона, непараметрические признаки сравнивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$. Кроме этого, была использована методология оценки полученных значений, основанная на применении дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство недоношенных новорожденных с церебральной ишемией (I группа), неосложненными внутрижелудочковыми кровоизлияниями (II группа) и осложненными гнойным менингитом (III группа) родились от матерей в возрасте 18-30 лет. Однако в группе недоношенных новорожденных с ВЖК, осложненными гнойным менингитом достоверно чаще встречались матери, возраст которых был старше 30 или менее 18 лет ($p < 0,05$), по сравнению со II группой.

У матерей недоношенных новорожденных III группы чаще регистрировались, по сравнению с контрольной группой, соматические заболевания в 1,8 раза, гинекологические заболевания в 2,2 раза, патология беременности в 1,4 раза и патология родов в 2,5 раза. При этом чаще в 1,4 раза выявлялись гинекологические заболевания (эндометрит, кольпит, эрозия шейки матки) у матерей детей III группы, по сравнению со II группой. Увеличение частоты встречаемости гинекологических заболеваний в 1,6 раза и патологии беременности в 1,3 раза отмечалось у родильниц детей III группы, по сравнению с матерями I группы. Также в 2 раза чаще у матерей недоношенных новорожденных III группы, по сравнению с родильницами детей I и II групп, было зарегистрировано более двух заболеваний соматической и гинекологической патологии.

Высокую частоту встречаемости нарушений состояния здоровья матерей недоношенных новорожденных, осложненное течение беременности и родов также отмечают и другие исследователи [Самсыгина Г.А., 1999; Дементьева Г.М., 2004; Абрамченко В.В., Шабалов Н.П., 2004].

Оценка по шкале Апгар меньше 6 баллов отмечалась у 23 (60,5 %) детей III группы, 31 (62,0 %) – II группы и 27 (38,6 %) – I группы. Следовательно, у

недоношенных новорожденных с неосложненными внутрижелудочковыми кровоизлияниями и осложненными гнойным менингитом больше в 1,6 раза регистрировались низкие оценки по шкале Апгар, по сравнению с детьми, имеющими церебральную ишемию.

В раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных III группы чаще выявлялись, при сравнении со II группой, хроническая внутриутробная гипоксия плода в 1,3 раза, ателектазы легких в 1,6 раза, синдром дыхательных расстройств различной степени в 2 раза, анемия в 4,9 раза, а реже - в 2,5 раза пренатальная гипотрофия. Детям III группы проводилась чаще в 2,5 раза ИВЛ и в 5,9 раза катетеризация пупочных сосудов. В свою очередь, чаще выявлялись у детей II группы, при сравнении с I группой, глубокая степень недоношенности ($p < 0,001$), пренатальная гипотрофия II-III степени ($p < 0,05$), острая асфиксия в родах ($p < 0,01$), ателектазы легких ($p < 0,01$), синдром дыхательных расстройств различной степени ($p < 0,01$).

Таким образом, высокая частота встречаемости соматических и гинекологических заболеваний, осложненное течение беременности и родов способствовали развитию острой и хронической внутриутробной гипоксии плода и невынашиванию беременности. Кроме того, воспалительные гинекологические заболевания матери, частые аборт в анамнезе, длительное проведение ИВЛ, катетеризация пупочных сосудов являлись факторами риска, приводящими к развитию гнойного менингита на фоне ВЖК.

Данные об основных показателях неврологического статуса обследованных недоношенных новорожденных свидетельствуют о том, что большинство из них, независимо от характера поражения головного мозга и осложнений, находились к концу раннего неонатального периода в тяжелом состоянии, крик у детей отсутствовал или был ослаблен, спонтанная двигательная активность характеризовалась снижением или отсутствовала. Однако снижение спонтанной двигательной активности достоверно чаще встречалось у детей III группы (94,6 %), чем во II и I группах ($p < 0,05$). Признаки раздражения центральной нервной системы в виде двигательного беспокойства, раздраженного крика, длительного возбуждения при осмотре, наличия тремора конечностей и подбродка имели тенденцию к преобладанию у детей I группы. «Монотонный крик» выявлялся в 6 раз чаще у детей III группы (18,4 %), чем в I группе. Изучение состояния краниальной иннервации показало, что повышение частоты патологической «глазной симптоматики» до 65,7 % в виде крупноамплитудного горизонтального и вертикального нистагма преобладало у детей III группы, по сравнению со II и I группой ($p < 0,001$).

Анализируя состояние мышечного тонуса и рефлексов у обследованных недоношенных новорожденных в конце раннего неонатального периода, нами было выявлено, что у большинства детей с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом преобладали симптомы снижения мышечного тонуса и рефлексов, как периостальных, так и рефлексов новорожденных. Эти изменения в подавляющем большинстве случаев были симметричны. В первую очередь, угнетались рефлекс опоры и автоматиче-

ской ходьбы, а также рефлексы с рук. Однако наиболее стойким был рефлекс Бабинского, который исчезал у детей лишь в крайне тяжелом состоянии. Сопоставление мышечного тонуса и рефлекторной деятельности показало, что у детей III группы отмечалась более выраженная мышечная гипотония (89,4 %), чем у детей II ($p < 0,05$) и I групп ($p < 0,01$). Рефлексы новорожденных были более снижены во II (84 %) и III (100 %) группах, чем в I ($p < 0,01$) группе.

Судорожный синдром преобладал у детей II и III групп, при сравнении с недоношенными новорожденными I группы ($p < 0,01$). Однако у детей III группы отмечались чаще тонико-клонические и тонические судороги, а у недоношенных новорожденных II группы судороги чаще регистрировались в виде парциальных пароксизмов.

Сравнение основных показателей, характеризующих состояние нервной системы обследованных детей, позволяет утверждать, что к концу раннего неонатального периода у детей III группы отмечались большее угнетение спонтанной двигательной активности, диффузная мышечная гипотония, глазодвигательные расстройства в виде крупноамплитудного горизонтального и вертикального нистагма, чаще выявлялся «монотонный крик», чем у детей I и II групп. Также в большей мере у них были снижены рефлексы новорожденных, по сравнению с I группой. При этом в неврологическом статусе у недоношенных новорожденных III и II групп чаще встречались синдромы – угнетения ($p < 0,01$), судорожный ($p < 0,001$) и вегетативно-висцеральных нарушений ($p < 0,01$), по сравнению с I группой. А у детей III группы чаще регистрировались синдромы – внутричерепной гипертензии в 3 раза, апноэ в 2,2 раза, комы в 3,3 раза, по сравнению с недоношенными новорожденными II группы. Причем кома почти у всех детей III группы продолжалась больше 3 дней. Увеличение количества детей с данными синдромами, по-видимому, связано с развитием тяжелого вазогенного и цитотоксического отека головного мозга у недоношенных новорожденных с осложненными ВЖК.

Синдром вегетативно-висцеральных нарушений относится по классификации к неврологическим синдромам, но имеет соматические проявления. Наличие синдрома вегетативно-висцеральных дисфункций, по мнению Ю.А. Якунина и соавт. (1993), свидетельствует о нарушении диэнцефальной регуляции вегетативно-висцеральных реакций организма ребенка. Однако в соответствии с представлениями А.М. Вейна и соавт. (1981) синдром вегетативной дистонии может быть обусловлен не только диэнцефальной (гипоталамической) дисфункцией, но и стволовыми, а также сегментарными спинальными и периферическими расстройствами. Этот синдром встречался у 48,6 % детей I группы и 74,0 % пациентов II группы и манифестировался мраморностью кожных покровов, преходящим цианозом, расстройствами терморегуляции, желудочно-кишечными расстройствами (повышение перистальтики кишечника, срыгивания, рвота), нарушениями ритма дыхания и сердечной деятельности. Выраженные вегетативно-висцеральные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта чаще отмечались у недоношенных новорожденных в III группе, чем во II группе и проявлялись срыгиваниями (65,7 %) ($p < 0,01$), метеоризмом (31,5 %)

($p < 0,001$), диспепсическим стулом (21,0 %) ($p < 0,001$). Падение массы тела происходило у них быстрее в 4,6 раза. Однако расстройства терморегуляции, нарушения ритма дыхания и сердечной деятельности у детей III группы были расценены как проявление синдрома системной воспалительной реакции. Поэтому количество детей в III группе с синдромом вегетативно-висцеральных нарушений имело тенденцию к снижению, по сравнению со II группой, и составило 60,5 %.

К концу раннего неонатального периода ригидность затылочных мышц, запрокидывание головы и положительный симптом Лессажа в соматическом статусе отмечались лишь у 5 (13,2 %) недоношенных новорожденных III группы, а наличие выполненного родничка у 6 (15,8 %) детей. Наряду с подъемом температуры до фебрильных цифр у 11 (28,9 %) детей III группы, у 7 (18,4 %) – регистрировалась гипотермия, а 20 (52,6 %) – имели нормальную температуру тела.

Нами установлено, что гнойный менингит на фоне ВЖК протекал атипично с отсутствием менингеальных симптомов у 86,8 % недоношенных новорожденных, выбухающий или выполненный большой родничок не определялся у 84,2 % детей, нормальная и сниженная температура тела была у 71,0 % пациентов.

Геморрагические нарушения к концу раннего неонатального периода регистрировались у 19 (50 %) новорожденных III группы, у 7 (14 %) – II группы и 7 (10 %) – I группы и проявлялись геморрагиями на коже (петехии, экхимозы), рвотой с кровью, меленой. Наиболее опасные для жизни геморрагические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта могли быть связаны с образованием небольших язвочек на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных избытком у недоношенных новорожденных глюкокортикоидов, вследствие тяжелой гипоксии, родового стресса, приводящих к ишемии желудка и кишечника. Также на развитие мелены и кровавой рвоты у этих детей могли оказывать определенное влияние повышенная кислотность желудочного сока и физиологический рефлюкс [Кузьмина Л.А., 2001]. Антигеморрагическая терапия у всех детей проводилась с учетом данных пьезоэлектрической гемовискозиметрии на фоне лечения основного заболевания.

Таким образом, клинически выраженный геморрагический синдром у недоношенных новорожденных с гнойным менингитом на фоне ВЖК встречался в 3,5 раза чаще, чем у детей с гипоксическим поражением ЦНС. При этом сочетание двух геморрагических симптомов отмечалось у 5 (13,1 %) недоношенных новорожденных III группы, а трех – у 3 (7,8 %) детей. Геморрагические нарушения у 2 (5,2 %) пациентов были расценены как течение острого декомпенсированного ДВС-синдрома.

К месяцу жизни регистрировалось достоверное снижение частоты встречаемости ($p < 0,001$) синдромов угнетения, внутричерепной гипертензии, судорожного у детей I, II и III групп, по сравнению с 4-7 сутками. Снижение числа данных синдромов у недоношенных новорожденных к концу неонатального перио-

да, по-видимому, обусловлено динамикой морфологических изменений в тканях головного мозга. В этот промежуток времени происходило постепенное уменьшение признаков отека головного мозга, особенно в перивентрикулярной области, лизис субэпидемальных и внутрижелудочковых кровоизлияний, постепенное обратное развитие изменений, обусловленных гнойным менингитом. Несмотря на это, ведущим клиническим синдромом у детей III группы в возрасте одного месяца оставался синдром угнетения – 60,6 %. Одновременно с этим у недоношенных новорожденных III группы встречался чаще в 2,2 раза синдром внутричерепной гипертензии и в 3 раза судорожный синдром, по сравнению со II группой. Однако у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС (I и II группы) синдром угнетения не являлся ведущим. У них преобладал синдром вегетативно-висцеральных нарушений, который составлял 60 % во II группе и 54,3 % в I группе. К месяцу жизни геморрагический синдром у обследованных детей не встречался.

Таким образом, клинические проявления гнойного менингита на фоне ВЖК у недоношенных новорожденных характеризовались ранним развитием синдромов тяжелого поражения ЦНС (внутричерепной гипертензии, судорожного, апноэ и комы), а также частым отсутствием менингеальных симптомов и течением заболевания с нормальной и сниженной температурой тела. Неврологические синдромы у детей III группы претерпевали в динамике заболевания медленное обратное развитие.

Объективным методом оценки морфологических изменений структур головного мозга является нейросонография [Ватолин К.В., 1995; Барашнев Ю.И., 2001; Hanlo P.W. et al., 1995]. Результаты проведенных нами исследований показали, что у 68,6 % недоношенных новорожденных I группы отмечалась гиперэхогенность перивентрикулярных структур, но только у 22,8 % из них она сопровождалась фронто-париетальными и перивентрикулярными кистами. ВЖК регистрировались у всех детей II и III групп. Частота и выраженность ВЖК находились в прямой зависимости от степени недоношенности. Распространенность ВЖК колебалась в больших пределах: от изолированных субэпидемальных кровоизлияний до геморрагий в полость желудочков или с распространением в паренхиму мозга. Однако у недоношенных новорожденных III группы к концу раннего неонатального периода достоверно чаще были выявлены ВЖК II ($p < 0,05$), III ($p < 0,05$) и IV ($p < 0,01$) степени, при сравнении со II группой. Кроме этого, у 55,3 % недоношенных новорожденных III группы регистрировался перивентрикулярный отек, что более чем в 2 раза превышало аналогичные изменения детей II и I групп. Вентрикуломегалия отмечалась в 6 раз чаще у детей III группы (21,1 %), по сравнению со II группой. Развитие вентрикуломегалии могло быть связано с воздействием возбудителя на эндотелиальные клетки капилляров головного мозга, увеличением их проницаемости, а также изменением активности $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -АТФазы в нейронах, увеличением содержания натрия и воды в перивентрикулярном белом веществе [Ватолин К.В., 1995]. Вентрикулит, как один из косвенных признаков менингита, регистрировался только у детей III группы (21,0 %).

Недоношенные новорожденные III группы имели выраженные изменения в составе спинномозговой жидкости. Содержание белка составляло $5,1 \pm 1,8$ г/л, что превышало норму в 8-10 раз и в 3,4 раза аналогичный показатель II группы. Высокая концентрация белка в ликворе свидетельствовала о развивающемся венозном застое и распаде клеток в воспалительном очаге. Отмечалась резко положительная реакция Панди (++++), что указывало на значительное повышение содержания фракции гамма-глобулинов в ликворе. Цитоз в 1 мкл достигал $1028,4 \pm 196,1$ клеток, превышая нормальные показатели в 500 раз и аналогичные данные II группы в 39,4 раза. При этом преобладал нейтрофильный плеоцитоз (75,9 %). В ликворе выявлялись эритроциты как свежие, так и выщелоченные. Содержание глюкозы в ликворе было снижено по сравнению с нормой и II группой в 2 раза, так же отмечалось ее снижение более чем в 3 раза по отношению к уровню глюкозы сыворотки крови. Данные нарушения в ликворе были обусловлены нарушениями в нервной ткани, в том числе метаболизма глюкозы и ее транспорта через гематоэнцефалический барьер. По данным литературы известно, что при возникновении гнойного менингита, вследствие активации гликолиза содержание молочной кислоты в ликворе и ткани мозга повышается [Сорокина М.Н. и соавт., 2003].

При бактериологическом исследовании ликвора у недоношенных новорожденных III группы определить возбудитель удалось только у 13 (34,2 %) детей из 38 обследуемых. Низкий процент выделения бактериального возбудителя из ликвора, вероятно, обусловлен ранним назначением антибактериальной терапии в родильных домах, так как все дети были из группы высокого риска по развитию бактериальной инфекции. Грамположительная и грамотрицательная микрофлора определялась у детей практически в одинаковом количестве. Грамположительные возбудители (*Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*) выделены у 6 детей. Грамотрицательная микрофлора (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*) определялась у 5 детей. У двух детей в ликворе определялись грибы (*Candida albicans*). При повторных бактериальных посевах ликвора, на фоне проведения стандартного лечения, микроорганизмы не обнаруживались.

Таким образом, в развитии поздних гнойных менингитов ведущее место занимала госпитальная и условно-патогенная микрофлора, что согласуется с литературными данными [Шабалов Н.П., Иванов Д.О., 2003; Колбин А.С. и соавт., 2004].

Нами проведено изучение показателей физического, нервно-психического развития и анализа заболеваемости у 67 недоношенных новорожденных, из них 31 ребенка - I группы, 22 - II группы и 14 - III группы, на протяжении трех лет. Средние показатели физического развития при рождении у более 80 % недоношенных новорожденных всех групп соответствовали их гестационному возрасту. Однако только 10 (26,3 %) недоношенных новорожденных III группы, 18 (36,0 %) - II группы и 40 (57,1 %) - I группы дали нормальные среднемесячные прибавки в массе. Плоские или уплощенные весовые кривые отмечались у 21 (65,6 %) недоношенного ребенка III группы, 32 (64,0 %) - II груп-

пы и 30 (42,9 %) – I группы. Полученные данные свидетельствуют, что недостаточная постнатальная прибавка массы тела выявлялась в большей степени у детей с неосложненными ВЖК и при развитии гнойного менингита, по сравнению с пациентами, перенесшими церебральную ишемию.

Основным критерием оценки темпов роста и развития детей, родившихся недоношенными, является возраст достижения ими параметров доношенного ребенка. За первый год жизни 45,2 % детей I группы, 22,7 % - II группы и 21,4 % - III группы достигли уровня физического развития доношенных сверстников, оцениваемого по динамике массы и длины тела, окружностям головы и груди. Нами было выявлено, что при достижении годовалого возраста во II и III группе было достоверно больше детей с низкими показателями физического развития ($p < 0,05$), чем в I группе. Однако гармоничность развития и соматотип во всех группах достоверно не отличались ($p > 0,05$). Физическое развитие 64,3% детей III группы к двум годам и 28,6 % к трем годам отставало от антропометрических признаков доношенных детей на 1-4 эпикризных срока. Также отставание физического развития в двухлетнем и трехлетнем возрасте детей III группы было достоверно выше, чем у детей I и II групп. При этом во всех группах была выявлена следующая закономерность: чем меньше степень гестации при рождении, тем дети дольше отстают в темпах физического развития от доношенных сверстников. Выявленные нарушения физического развития у детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными гнойным менингитом, могли быть связаны с выраженными нарушениями трофической функции ЦНС, которые приводили к снижению массы тела.

Показатели НПР соответствовали возрасту на первом году жизни у 35,5 % детей I группы, 13,6 % - II группы и 14,3 % - III группы. На первом году жизни у 57,2 % недоношенных детей III группы отмечались двигательные расстройства в виде нарушений общих движений, движения руки, навыков, по сравнению с I группой ($p < 0,05$). К году задержка темпов речевого развития регистрировалась у 1/3 детей всех групп, что, вероятно, связано с нарушением на этапе формирования второй сигнальной системы.

На втором ($p < 0,01$) и третьем ($p < 0,001$) годах жизни во всех группах происходило увеличение количества детей с нормальными показателями НПР, по сравнению с первым годом. Так на третьем году жизни показатели НПР соответствовали возрасту у 80,6 % детей I группы, 63,6 % - II группы и 50,0 % - III группы. Очевидно, что 50 % пациентов, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния, осложненные гнойным менингитом, к трем годам имели задержку моторного (28,6 %) и речевого развития (21,4 %), чем достоверно отличались от детей с гипоксическим поражением ЦНС ($p < 0,05$).

Последствия поражений ЦНС в виде гиперактивного поведения, гиперактивности, симптоматических судорог, гидроцефалии, детского церебрального паралича у детей III группы выявлялись чаще на первом году жизни ($p < 0,01$), чем в I и II группе. Так в I группе они составили 32,3 %, во II группе – 45,5 %, а в III группе – 71,4 %. При этом у детей III группы преобладала органическая патология ЦНС в виде различных форм гидроцефалии (28,6 %) и детского цере-

брального паралича (спастическая диплегия) (21,4 %) ($p < 0,001$). В дальнейшем до трехлетнего возраста частота встречаемости этих неврологических последствий оставалась на прежнем уровне.

Кроме того, формирование у детей органической патологии ЦНС (различные формы гидроцефалии, детский церебральный паралич) коррелировало с массой тела при рождении менее 1800 г ($r = 0,70$; $p < 0,05$), ВЖК, осложненным гнойным менингитом ($r = 0,75$; $p < 0,05$), поздним проведением люмбальной пункции (после 10 суток жизни) ($r = 0,82$; $p < 0,01$), ВЖК II-III степени ($r = 0,48$; $p < 0,05$), церебральной ишемией II-III степени ($r = 0,42$; $p < 0,05$), комой более 3 дней ($r = 0,58$; $p < 0,05$), ИВЛ более 7 дней ($r = 0,50$; $p < 0,05$). Таким образом, данные показатели являются факторами риска формирования инвалидизирующей патологии у недоношенных детей.

Полученные результаты свидетельствовали, что у недоношенных новорожденных I, II и III групп отмечалась высокая частота встречаемости неврологических последствий поражения ЦНС. Данные нарушения могли быть связаны с морфологическими изменениями в головном мозге, обусловленными неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом ВЖК. Однако мозг детей с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС обладал более высокой пластичностью и компенсаторным потенциалом, по сравнению с пациентами, перенесшими в неонатальном периоде гнойный менингит.

Таким образом, показатели НПР развития недоношенных детей, достигших раннего возраста, зависят от формы заболевания, тяжести поражения мозга в перинатальном периоде, от наличия или отсутствия бактериальных осложнений оболочек мозга. Кроме этого следует подчеркнуть, что неблагоприятное психомоторное развитие ($p < 0,05$) чаще отмечалось у недоношенных детей с сочетанием двух и более синдромов (угнетения, внутричерепной гипертензии и судорожный или угнетения и судорожный), чем при изолированных синдромах в остром периоде. При анализе изолированных синдромов установлено, что относительно более благоприятное психомоторное развитие имели дети с синдромом возбуждения ($p < 0,05$) в остром периоде. Наши данные совпадают с результатами других исследований, где показано, что уровень психического развития во многом определяется степенью тяжести поражения ЦНС и формой заболевания (церебральная ишемия, внутрижелудочковые кровоизлияния) [Дегтярев Д.Н., 1999; Шабалов Н.П., 2004; Черданцева Г.М. и соавт., 2004].

При анализе структуры заболеваемости наблюдаемых нами детей было обнаружено, что на первом году жизни почти все они перенесли острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ). Однако во II и III группе детей осложнения ОРВИ в виде пневмонии встречались в 2 раза чаще, а в виде бронхообструктивного синдрома в 1,6 раза чаще, по сравнению с I группой. Также у них более чем в 2 раза чаще выявлялись аллергические заболевания, анемия, патология органов зрения; в 1,5 раза - дисбактериоз кишечника. Число часто и длительно болеющих детей тоже достоверно отличалось ($p < 0,05$). Вероятно, на первом году жизни на здоровье детей начинали оказывать влияния факторы внешней

среды, что приводило к формированию группы часто болеющих детей. На втором и третьем году жизни структура заболеваемости недоношенных детей претерпевала изменения. На третьем году жизни у всех детей было отмечено снижение частоты возникновения ОРВИ ($p < 0,001$), по сравнению с предыдущими возрастными периодами, что могло свидетельствовать о постепенном становлении иммунитета. Недоношенные дети II и III групп на третьем году жизни, по-прежнему чаще, имели аллергические заболевания ($p < 0,01$), анемию ($p < 0,05$), а также патологию мочевыделительной системы ($p < 0,05$), в сравнении с I группой. Это указывает на необходимость более пристального диспансерного наблюдения за недоношенными детьми, перенесшими осложненные и неосложненные внутрижелудочковые кровоизлияния, с проведением дополнительных методов обследования и реабилитации.

Проблемы диагностики и терапии геморрагических нарушений обусловлены отсутствием систематизированных сведений о становлении системы гемостаза у недоношенных детей. Имеющиеся в современной литературе данные в значительной степени фрагментарны, либо противоречивы, что резко затрудняет дифференцирование физиологических и патологических изменений в системе гемостаза. В значительной мере это связано с ограниченными возможностями получения необходимого количества венозной крови для проведения комплексных гемостазиологических исследований у недоношенных новорожденных. Очевидно, что необходимо внедрение новых лабораторных технологий, основанных на использовании малого количества цельной крови и пригодных для оценки состояния всех звеньев системы гемостаза.

Нами впервые для исследования системы гемостаза у новорожденных применялся метод низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии. Проводилась интегральная оценка всех фаз свертывания и суммарной литической активности цельной нестабилизированной крови в объеме 0,6 мл на приборе АРП-01 «Меднорд», а также расширенной гемокоагулограммы.

Сразу после рождения у недоношенных новорожденных I группы была обнаружена склонность к хронометрической гиперкоагуляции. К концу раннего неонатального периода нарушение хронометрической коагуляции имели 70 % недоношенных новорожденных. При этом умеренная гиперкоагуляция встречалась в 6 раз чаще, чем гипокоагуляция. К концу неонатального периода показатели системы гемостаза у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией соответствовали нормальным значениям.

В 1 сутки жизни у 78 % недоношенных новорожденных II группы, по данным пьезоэлектрической гемовискозиметрии, регистрировалась умеренная хронометрическая гиперкоагуляция с нормальной фибринолитической активностью, а у 22 % - отмечалась хронометрическая гипокоагуляция с активацией фибринолиза. При этом показатели системы гемостаза у недоношенных новорожденных с ВЖК в 1 сутки жизни зависели от степени тяжести кровоизлияния. Были выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между ВЖК I степени и умеренной хронометрической гиперкоагуляцией ($r = 0,67$; $p < 0,05$), а также между ВЖК II-III степени и выраженной хронометрической гипокоагуляцией

($r=0,72$; $p<0,05$), активацией фибринолиза ($r=0,74$; $p<0,01$). Хронометрическая гипокоагуляция у детей с неосложненными ВЖК, по нашему мнению, вызвана влиянием кровоизлияния II-III степени на состояние системы гемостаза. В свою очередь, нарушения в системе гемостаза могли утяжелять степень выраженности кровоизлияния, создавая патологический замкнутый круг. Поддерживать гипокоагуляцию у этих детей также могла чрезмерная активация фибринолиза.

К концу раннего неонатального периода нарушения сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза и фибринолитической активности имели 60 % недоношенных новорожденных II группы. При этом хронометрическая гиперкоагуляция у недоношенных новорожденных с ВЖК на 4-7 сутки жизни встречалась в 1,3 раза чаще, чем хронометрическая гипокоагуляция, не достигая критических значений. Это было расценено нами как компенсаторная реакция на внутрижелудочковые кровоизлияния. Хронометрическая гипер- и гипокоагуляция у детей сочеталась со структурной гипокоагуляцией, т.е. сформировавшийся кровяной сгусток был неполноценным, что обуславливало повышенную склонность пациентов к геморрагическим осложнениям. К месяцу жизни нарушения в системе гемостаза у недоношенных новорожденных II группы претерпевали обратное развитие, но полной нормализации показателей пьезоэлектрической гемовискозиметрии не произошло.

В неонатальном периоде у недоношенных новорожденных III группы были выявлены существенные нарушения функционального состояния сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного компонентов гемостаза и фибринолиза. В разгар болезни (4-7 сутки) жизни 100 % детей имели нарушения коагуляционного звена системы гемостаза. При этом хронометрическая гиперкоагуляция (68,4 %) у них сочеталась с гиперагрегацией тромбоцитов, структурной гипокоагуляцией, снижением фибринолитической активности крови и встречалась в 2,2 раза чаще хронометрической гипокоагуляции (31,6 %). Также критические значения хронометрической гиперкоагуляции преобладали в 2 раза и сохранялись дольше у недоношенных новорожденных с гнойным менингитом, по сравнению с детьми, имеющими неосложненные ВЖК, что позволило нам разработать способ прогнозирования бактериальных осложнений у недоношенных новорожденных с внутричерепными кровоизлияниями (патент на изобретение РФ №2216024 БИ №31 от 10.11.2003).

Улучшение показателей агрегационной активности тромбоцитов, коагуляционного и структурного потенциала крови, фибринолиза у недоношенных новорожденных III группы отмечалось только к концу неонатального периода. Эти изменения сопровождались улучшением общего состояния больных, легочной вентиляции, гемодинамики, ликвидацией водно-электролитных нарушений. Однако полной нормализации показателей пьезоэлектрической гемовискозиметрии у детей к месяцу жизни не произошло.

Таким образом, нами обнаружены у недоношенных новорожденных I, II и III групп нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного компонентов гемостаза, а также фибринолиза. Степень их выраженности зависела от формы, периода и осложнений заболевания.

Безусловно, нарушения структурно-метаболического статуса и функционального состояния эритроцитов у детей оказывают влияние и на всю систему гемостаза. Известно, что эритроциты, помимо осуществления газотранспортной функции, участвуют в тромбообразовании, регуляции кислотно-основного состояния и водно-солевого обмена, в иммунных реакциях, в связывании и переносе токсинов, лекарственных средств и т.д. Следовательно, возникшие изменения структуры мембран, метаболизма и функций эритроцитов могут приводить к нарушению их роли в процессах, связанных с поддержанием гомеостаза на уровне целого организма. Поэтому оценка структурно-функционального статуса циркулирующей эритроцитарной популяции является высокочувствительным индикатором изменения состояния организма [Козинец Г.И. и соавт., 2001; Новицкий В.В. и соавт., 2004; Рязанцева Н.В. и соавт., 2004].

Нами было проведено исследование ряда показателей перекисного окисления липидов, ферментативной и неферментативной антиоксидантной системы в сыворотке крови и эритроцитах у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией (I группа), неосложненными внутрижелудочковыми кровоизлияниями (II группа) и осложненными гнойным менингитом (III группа).

При обследовании у недоношенных новорожденных I и II групп наряду с повышением в сыворотке крови содержания ТБКАП, регистрировалось снижение активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах (СОД, каталаза), по сравнению с группой контроля, что свидетельствовало о декомпенсации ферментативной антиоксидантной системы. Следует отметить, что у этих детей было выявлено снижение концентрации токоферола и ретинола в сыворотке крови. Полученные данные совпадали с результатами ранее проведенных исследований [Барашнев Ю.И., 2001; Евсюкова И.И., 1997; Савельева Г.М., 1998; Желев В.А., 2005].

Наиболее значительные нарушения в системе ПОЛ-антиоксиданты выявлялись у недоношенных новорожденных III группы в конце раннего неонатального периода. Так, на фоне низких средних значений концентраций токоферола ($14,46 \pm 0,76$ мкмоль/л) и ретинола ($1,74 \pm 0,15$ мкмоль/л) в сыворотке крови у них регистрировалось повышение содержания ТБКАП (спонтанного и индуцированного уровня) до $3,27 \pm 0,24$ мкмоль/л и $5,60 \pm 0,51$ мкмоль/л, что достоверно ($p < 0,05$) превышало аналогичные показатели детей II и I групп. При этом у детей III группы было выявлено достоверное снижение активности ферментов антиоксидантной системы в эритроцитах (СОД до $0,98 \pm 0,11$ мкмоль/мин мг белка и каталазы до $9,62 \pm 0,71$ ммоль/мин мг белка) ($p < 0,01$), по сравнению со II и I группами, которое сохранялось до конца месяца жизни. Следовательно, развитие гнойного менингита на фоне ВЖК сопровождалось у недоношенных новорожденных значительным дисбалансом в системе свободнорадикальное окисление – антиоксиданты, что приводило к повышенной активации процессов ПОЛ, изменению проницаемости плазматических мембран, снижению осмотической резистентности клеток, нарушению электролитного баланса и деструктивным процессам в клетках, в том числе и головного мозга, с развитием отека и некроза нервной ткани.

Нами проведено исследование концентраций липопротеинов и сульфгидрильных групп в эритроцитах периферической крови у недоношенных новорожденных методом цитофотометрии. Липопротеины во многом определяют форму, деформабельность и физиологическую сохранность эритроцитов. Сульфгидрильные группы (SH-группы) в клетках красной крови входят в состав глутатиона, белков, в том числе ферментов, оказывая существенное влияние на интенсивность гликолиза и пентозофосфатного пути [Геннис Р., 1997].

В ходе проведенного исследования было установлено достоверное снижение концентрации липопротеинов и сульфгидрильных групп в эритроцитах периферической крови у недоношенных новорожденных всех групп наблюдения, по сравнению с контролем (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация липопротеинов и сульфгидрильных групп (усл. ед.) в эритроцитах периферической крови у недоношенных новорожденных контрольной группы, с церебральной ишемией (I группа), неосложненными ВЖК (II группа) и осложненными гнойным менингитом (III группа), $\bar{X} \pm m$

Показатели	Группа контроля	I группа	II группа	III группа
4-7 сутки жизни				
Липопротеины	(n=10) 0,887±0,050	(n=9) 0,558±0,065***	(n=13) 0,354±0,031	(n=8) 0,304±0,028***
Сульфгидрильные группы	(n=10) 0,369±0,027	(n=9) 0,372±0,020	(n=22) 0,303±0,042	(n=11) 0,237±0,031***
21-28 сутки жизни				
Липопротеины	(n=10) 0,928±0,027	(n=14) 0,825±0,052*	(n=11) 0,683±0,074	(n=14) 0,583±0,094***/###
Сульфгидрильные группы	(n=10) 0,407±0,018	(n=15) 0,401±0,033	(n=11) 0,388±0,042	(n=6) 0,302±0,032***/#

Примечание: ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$ достоверность различий в сравнении с контрольной группой того же возраста; ° - $p < 0,05$ - в сравнении со II группой того же возраста; # - $p < 0,05$, ### - $p < 0,001$ - по III группе в сравнении с 4-7 сутками жизни.

Наиболее выраженные и длительные изменения на протяжении всего периода наблюдения в содержании липопротеинов и SH-групп в эритроцитах отмечались у детей III группы, при сравнении с I и II группами. Анализ корреляционных взаимосвязей показал, что концентрация SH-групп в эритроцитах зависела от активности ферментативных антиоксидантов. Так была выявлена высокая положительная корреляционная взаимосвязь содержания SH-групп у недоношенных новорожденных I группы и показателей активности СОД ($r=0,82$; $p < 0,05$) и каталазы ($r=0,84$; $p < 0,05$) в эритроцитах.

Известно, что перекиси липидов или продукты их окислительной деструкции способны окислять липопротеины, SH-содержащие соединения, инактивировать ряд ферментов, изменять проницаемость биомембран и конформационные свойства входящих в их состав белков, то есть оказывать системное

повреждающее действие на клетку [Владимиров Ю.А., 1989; Геннис Р., 1997; Новицкий В.В. и соавт., 2004]. Восстановленный глутатион способствует сохранению целостности эритроцитов, структуры молекулы гемоглобина, а также поддержанию определенного уровня активности ферментов гликолиза и пентозофосфатного цикла окисления глюкозы. При пониженном содержании в клетках восстановленного глутатиона, являющегося основным соединением в эритроцитах определяющим количество сульфгидрильных групп, повышается степень риска окислительного повреждения белков цитоскелета свободными радикалами. Так, в условиях недостаточности системы антиоксидантной защиты и, прежде всего ее тиолового звена, одним из возможных эффектов действия активных окисляющих веществ на мембраны клеток красной крови может быть образование белковых агрегатов за счет появления межмолекулярных связей, в частности, дисульфидных, между соседними молекулами белков [Горбунов Н.В., 1993; Новицкий В.В. и соавт., 2004]. По видимому, воздействие гипоксии приводило к увеличению образования в клетках свободных радикалов, что сопровождалось окислением связанных с белками сульфгидрильных групп, образованием дополнительных дисульфидных мостиков и снижением общего количества SH-групп в эритроцитах у недоношенных новорожденных.

Известно, что выраженные нарушения в системе перекисное окисление липидов – антиоксиданты, изменения липидного состава мембран клеток сопровождаются трансформацией формы и поверхности эритроцитов [Геннис Р., 1997; Новицкий В.В. и соавт., 2004; Seppi C. et al., 1991].

Исследование морфологии эритроцитов периферической крови у детей I, II и III групп в неонатальном периоде показало, что происходило снижение содержания циркулирующих эритроцитов в форме двояковогнутого диска (дискоциты) и увеличение процента переходных, предгемолитических и дегенеративно-измененных форм клеток, по сравнению с контролем (табл. 3). При этом наиболее выраженное снижение количества дискоцитов и возрастание числа предгемолитических форм клеток на протяжении всего периода наблюдения регистрировались у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными гнойным менингитом.

Результаты проведенного нами цитометрического исследования эритроцитов периферической крови показали, что особенно у недоношенных новорожденных III группы соотношение внутреннего и внешнего диаметров дискоцитов превышало соответствующую величину в группе контроля.

Изменение формы эритроцитов, в том числе у недоношенных новорожденных, могло быть связано с модификацией свойств мембраны, ухудшением ее эластичности, а также со снижением содержания АТФ [Bocci V., 1981; Ghebremeskel K. et al., 2000].

Таблица 3

Морфологическая характеристика эритроцитов периферической крови у недоношенных новорожденных контрольной группы, с церебральной ишемией (I группа), неосложненными внутрижелудочковыми кровоизлияниями (II группа) и осложненными гнойным менингитом (III группа) по данным сканирующей электронной микроскопии, $\bar{X} \pm m$

Морфологические формы эритроцитов, %	Группа контроля	I группа	II группа	III группа
	(n=10)	(n=17)	(n=21)	(n=14)
4-7 сутки жизни				
Дискоциты	75,40±0,24	75,20±0,22	75,57±0,19	73,17±0,18 p<0,001 p ₁ <0,001
Переходные формы	17,76±0,10	18,17±0,12	17,94±0,06	18,10±0,06 p<0,001 p ₁ <0,05
Предгемолитические формы	5,54±0,05	5,24±0,06	5,13±0,05	6,91±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Дегенеративно-измененные эритроциты	1,30±0,06	1,36±0,04	1,35±0,04	1,84±0,07 p<0,001 p ₁ <0,001
Соотношение внутреннего и внешнего диаметров эритроцитов, %	38,29±0,24	39,59±0,42 p<0,05	39,55±0,23	43,59±1,41 p<0,001 p ₁ <0,001
21-28 сутки жизни				
	(n=8)	(n=11)	(n=18)	(n=12)
Дискоциты	77,23±0,31	75,03±0,28 p<0,001	73,99±0,29	74,19±0,24** p<0,001
Переходные формы	16,75±0,12	18,29±0,14	19,08±0,06	19,13±0,05*** p<0,001
Предгемолитические формы	4,75±0,06	5,39±0,07	5,59±0,05 p<0,001	5,41±0,05*** p<0,001
Дегенеративно-измененные эритроциты	1,28±0,05	1,37±0,04	1,34±0,06	1,27±0,04***
Соотношение внутреннего и внешнего диаметров эритроцитов, %	38,27±0,67	39,23±0,62	46,30±0,98 p<0,001	51,04±0,57*** p<0,001 p ₁ <0,01

Примечание: p – достоверность различий между контрольной и III группой; p₁ - между II и III группой; ** - p<0,01, *** - p<0,001 - по III группе в сравнении с 4-7 сутками жизни.

Трансформированные эритроциты характеризуются снижением способности к деформации. При этом предгемолитические формы эритроцитов могут разрушаться при прохождении через мелкие сосуды [Козинец Г.И., 2001; Chabamel A. et al., 1987].

Известно, что токсические продукты, выделяющиеся в кровоток в результате жизнедеятельности микроорганизмов, их гибели, стимулируют перекисное окисление липидов, угнетают антиокислительную систему эритроцитов, вызывают повреждение мембран клеток.

При повреждении эритроцитарных мембран в сосудистое русло поступает большое количество прокоагулянтных факторов, гемоглобина, ионов железа, что способствует активации коагуляционного звена гемостаза и агрегации эритроцитов [Suzuki Y. et al., 2001]. Возникающая в результате этого активация перекисного окисления липидов в мембранах и накопление фибриногена на поверхности эритроцитов, способствуют снижению деформируемости клеток и уменьшению отрицательного заряда на их поверхности [Kawakami S. et al., 1995].

Оценка агрегационной способности эритроцитов периферической крови у всех пациентов позволила выявить изменение параметров, характеризующих обратимую агрегацию клеток красной крови (табл. 4).

Повышение способности эритроцитов к обратимой агрегации, вероятно, сопровождалась выделением агрегатами клеток тромбопластических веществ и созданием локального состояния гиперкоагуляции, приводящего к внутрисосудистому свертыванию крови и вторичному нарушению микроциркуляции. Компоненты эритроцитарной мембраны, а также содержимое клеток, вышедшее в плазму, способствовали активации коагуляционного звена гемостаза и, в конечном итоге – агрегации эритроцитов. Особенно выраженные изменения обратимой агрегации эритроцитов были выявлены у недоношенных новорожденных III группы.

Следует отметить, что в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом были выявлены корреляционные связи между оценкой по шкале Апгар и числом переходных ($r=-0,60$; $p<0,05$), предгемолитических форм клеток ($r=-0,64$; $p<0,05$), концентрацией тиоловых групп ($r=0,68$; $p<0,05$) и липопротеинов ($r=0,62$; $p<0,05$) в эритроцитах, величиной индекса агрегации эритроцитов (Ja) ($r=-0,72$; $p<0,05$).

Таким образом, увеличение количества трансформированных форм клеток, снижение концентрации тиоловых групп и липопротеинов в эритроцитах, а также усиление их способности к обратимой агрегации у недоношенных новорожденных, выраженные в большей степени у детей в III группе, зависели от тяжести перенесенной асфиксии. С другой стороны, изменения структурно-метаболического статуса и функциональных свойств эритроцитов периферической крови способствовали ухудшению микроциркуляции в тканях, в том числе и головного мозга, усиливая гипоксию и гибель нейронов.

Таблица 4

Показатели обратимой агрегации эритроцитов у недоношенных новорожденных контрольной группы, с церебральной ишемией (I группа), неосложненными внутрижелудочковыми кровоизлияниями (II группа) и осложненными гнойным менингитом (III группа), $\bar{X} \pm m$

Показатели	Группа контроля (n=10)	I группа (n=32)	II группа (n=35)	III группа (n=26)
4-7 сутки жизни				
Показатель минимальной прочности агрегатов (U_o, B)	9,90±0,83	11,62±0,61	11,50±0,69	13,62±5,92
Показатель максимальной прочности агрегатов (U_d, B)	61,60±4,41	71,72±3,53	76,71±1,88*	77,72±3,89*
Амплитуда фотометрического сигнала (A, мм)	41,85±5,08	43,46±4,56	41,21±1,40	47,68±2,57*•
Полупериод агрегации (τ , сек)	92,20±4,00	88,81±8,18	71,00±4,97*	27,62±2,03***••
Интегральный коэффициент агрегации (K, усл. ед.)	276,90±17,08	407,81±26,23***	512,03±22,23**	1827,35±169,47***••
Индекс агрегации (Ja, усл. ед.)	0,67±0,12	0,81±0,06	1,08±0,08*	2,84±0,26***••
21-28 сутки жизни				
Показатель минимальной прочности агрегатов (U_o, B)	5,55±0,50	10,79±0,66**	11,63±0,76***	13,74±0,68***•
Показатель максимальной прочности агрегатов (U_d, B)	63,55±1,25	73,32±3,17	74,09±3,22	81,38±2,22***
Амплитуда фотометрического сигнала (A, мм)	45,20±4,25	45,63±2,06	45,06±1,78	48,55±1,53
Полупериод агрегации (τ , сек)	64,10±5,00	44,81±8,18*	54,31±7,49	32,46±2,93***•
Интегральный коэффициент агрегации (K, усл. ед.)	256,70±19,50	805,59±51,69***	714,91±34,4*	1512,32±64,42***••
Индекс агрегации (Ja, усл. ед.)	1,02±0,05	1,63±0,12**	1,36±0,23*	2,42±0,23***••

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ достоверность различий в сравнении с контрольной группой; • - $p < 0,05$, •• - $p < 0,01$, ••• - $p < 0,001$ - в сравнении со II группой.

Несмотря на то, что у новорожденных III группы соотношение содержания отдельных морфологических форм эритроцитов в периферической крови незначительно отличалось от аналогичных показателей у детей с гипоксическими формами поражения ЦНС, агрегационная способность клеток красной крови у пациентов данной группы наблюдения была существенно увеличена. Последнее может быть связано с тем, что способность клеток к обратимой агрегации определяется не только их формой и деформируемостью, но и белковым составом плазмы.

Выраженные нарушения функций печени, возникающие при развитии в организме недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными гнойным менингитом, эндогенной интоксикации, могут сопровождаться изменениями содержания в плазме ряда грубодисперсных белков, в частности фибриногена, оказывающего влияние на агрегационную способность эритроцитов.

Развитие гнойного менингита у недоношенных новорожденных III группы в конце раннего неонатального периода сопровождалось увеличением содержания МСМ ($\lambda=254$ нм – до $0,701\pm 0,020$ усл. ед. и $\lambda=280$ нм – до $0,560\pm 0,017$ усл. ед.) ($p<0,001$) в сыворотке крови. Инфекционно-воспалительный процесс выходил за границы оболочек мозга и сопровождался симптомами эндогенной интоксикации. При этом увеличение содержания МСМ у новорожденных сопровождалось увеличением лейкоцитарного индекса интоксикации ($r=0,59$ и $r=0,56$; $p<0,05$), индекса агрегации эритроцитов (J_a) ($r=0,73$ и $r=0,69$; $p<0,01$), содержания ТБКАП (спонтанного уровня) ($r=0,76$ и $r=0,79$; $p<0,05$) и ТБКАП (индуцированного уровня) ($r=0,75$ и $r=0,76$; $p<0,05$).

Нами было проведено исследование уровней провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО- α) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов в сыворотке крови у новорожденных группы контроля (доношенных и недоношенных), а также у недоношенных I, II и III групп в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости. Полученные результаты свидетельствовали о предшествующей рождению ребенка активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда, преобладании влияния провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β ($370,50\pm 58,58$ пг/мл), ФНО- α ($236,94\pm 43,46$ пг/мл)) при достаточном потенциале действия противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) ($20,77\pm 3,40$ пг/мл) в крови недоношенных новорожденных контрольной группы. Данные сведения могут подтверждать имеющуюся в литературе гипотезу об участии высоких концентраций провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-1 β в запуске акта родов на фоне комплексной гормональной и метаболической перестройки в организме матери [Володин Н.Н., 2004]. В раннем периоде постнатальной иммунной адаптации даже у новорожденных детей в группе контроля на фоне высокой антигенной нагрузки отмечалось увеличение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α). Однако у этих детей на развивалась клиническая картина системного воспаления, инфекционного токсикоза и полиорганной недостаточности. По-видимому, поддержание иммунного гомеостаза в организме новорожденного ребенка обеспечивалось целым комплексом иммунных меха-

низмов обратной связи, важнейшими среди которых являются пролиферация и дифференцировка клеток-продуцентов противовоспалительных цитокинов, их активация и увеличение, в частности, концентрации противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов может являться ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние ребенка, что подтверждено рядом авторов [Дегтярева М.В., 2000; Володин Н.Н., 2004].

Недоношенные новорожденные III группы сразу после рождения не имели статистически значимых различий в уровне провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α) сыворотки крови, по сравнению с контрольной группой. При этом уровень ИЛ-4 у них был достоверно снижен ($p < 0,05$). Следовательно, у детей III группы отмечался дисбаланс в уровнях провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, при сравнении с группой контроля. Однако у детей III группы, по сравнению со II, отмечалось повышенное содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов ($p < 0,05$) при схожем уровне ИЛ-4. По-видимому, большая частота выявленных воспалительных гинекологических заболеваний у матерей детей III группы способствовала повышению содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при недостаточном синтезе лимфоцитами ИЛ-4 на 1 сутки жизни.

На 4-7 сутки жизни у 40 % недоношенных новорожденных III группы в сыворотке крови, по сравнению со II группой того же возраста, отмечалось увеличение уровней ИЛ-1 β и ФНО- α ($p < 0,001$) при снижении содержания ИЛ-4 ($p < 0,05$). Клинически это состояние сопровождалось гипертермией, которая коррелировала с повышенным уровнем ИЛ-1 β ($r = 0,76$; $p < 0,05$). В этот возрастной период у 60 % новорожденных III группы регистрировалось лишь достоверное снижение содержания в сыворотке крови ИЛ-4 ($p < 0,05$). Температура тела у этих детей была нормальной или сниженной, при высоком содержании нейтрофилов в крови. Снижение секреции ИЛ-1 β , ФНО- α и низкое содержание ИЛ-4 в сыворотке крови могли быть одной из причин неадекватных иммунного и воспалительного ответов при развитии гнойного менингита как осложнения ВЖК. Необходимо отметить, что к концу раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных III группы были выявлены корреляции между содержанием цитокинов и уровнем молекул средней массы ($\lambda = 280$ нм) в сыворотке крови. Возрастание продукции ИЛ-1 β и ФНО- α сопровождалось увеличением уровня МСМ ($\lambda = 280$ нм) в сыворотке крови ($r = 0,56$; $p < 0,05$; $r = 0,60$; $p < 0,05$). Увеличение содержания ИЛ-4 в сыворотке крови приводило к уменьшению продукции МСМ ($\lambda = 280$ нм) ($r = -0,80$; $p < 0,05$).

К месяцу жизни дети III группы имели сниженное содержание в сыворотке крови как провоспалительных цитокинов, так и ИЛ-4, по сравнению со II группой. При этом в клинической картине заболевания у них чаще выявлялись судорожный синдром и синдром внутричерепной гипертензии, а восстановление нарушенных неврологических функций происходило в более поздние сроки.

В динамике заболевания у всех недоношенных новорожденных III группы на 4-7 сутки жизни, в сравнении с 1 сутками, происходило достоверное снижение уровня противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) ($p < 0,05$) в сыворотке крови. Низкий уровень продукции ИЛ-4 сопровождался у детей повышением абсолютного количества лейкоцитов периферической крови ($r = -0,56$; $p < 0,001$), числа сегментоядерных нейтрофилов ($r = -0,60$; $p < 0,001$) и моноцитов ($r = -0,62$; $p < 0,01$) - клеток, запускающих и реализующих воспаление.

На 21-28 сутки жизни у детей III группы отмечалось снижение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов, по сравнению с 1 сутками жизни ($p < 0,001$) и с 4-7 сутками жизни ($p < 0,05$). При этом уровень ИЛ-4 повышался, в сравнении с ранним неонатальным периодом ($p < 0,05$).

Уровни провоспалительных цитокинов в ликворе у недоношенных детей с неосложненными ВЖК и осложненными гнойным менингитом не превышали таковые в сыворотке крови.

У недоношенных новорожденных II и III групп были выявлены корреляционные связи между концентрацией провоспалительных цитокинов в ЦСЖ и количеством в ней эритроцитов ($r = -0,50$; $p < 0,05$), концентрацией белка ($r = 0,50$; $p < 0,05$), уровнем цитоза ($r = 0,52$; $p < 0,05$).

Нами была проведена оценка возможного прогнозирования исхода перинатального поражения ЦНС в зависимости от величин содержания провоспалительных цитокинов в ликворе (табл. 5).

Таблица 5

Содержание провоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости у недоношенных новорожденных с неосложненными и осложненными ВЖК в зависимости от исхода перинатального поражения ЦНС

Исход заболевания	ИЛ-1 β , пг/мл		ФНО- α , пг/мл	
	4-7 сутки жизни	21-28 сутки жизни	4-7 сутки жизни	21-28 сутки жизни
Легкие неврологические нарушения	(n=5) 24,4 \pm 8,5	(n=5) 39,3 \pm 11,2	(n=5) 105,3 \pm 11,4	(n=5) 110,4 \pm 18,3
Тяжелые неврологические нарушения	(n=8) 166,5 \pm 25,3***	(n=6) 18,2 \pm 5,6	(n=8) 320,1 \pm 33,6***	(n=6) 75,2 \pm 15,4

Примечание: *** - $p < 0,001$ - достоверность различий по сравнению с показателями у детей с легкими неврологическими нарушениями.

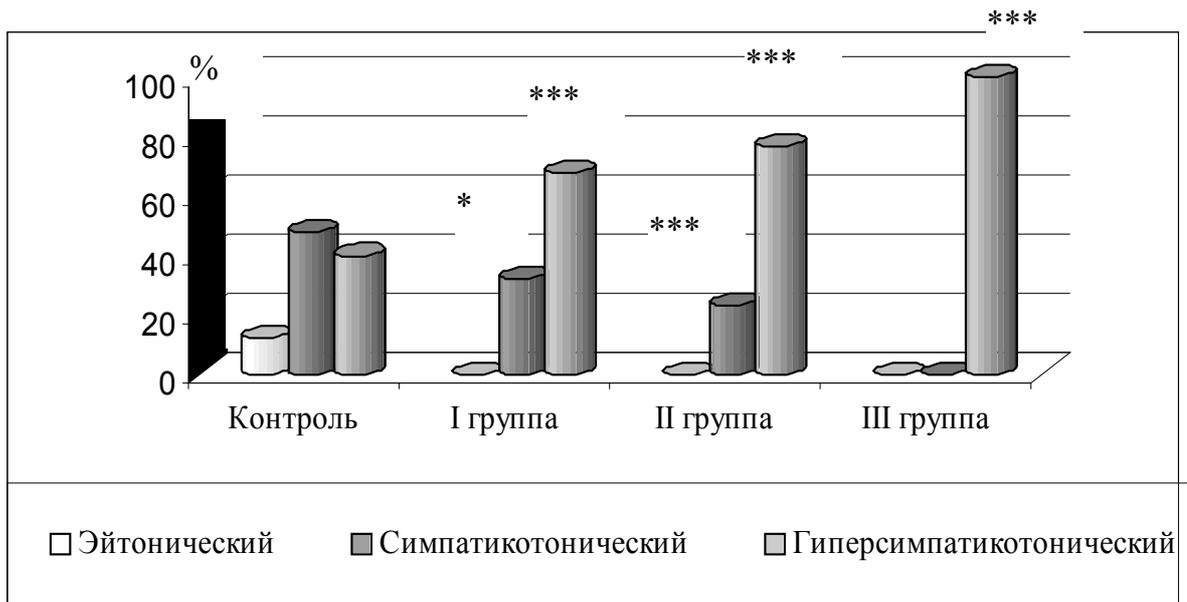
Анализ полученных результатов показал, что риск тяжелых неврологических нарушений (гидроцефалия, детский церебральный паралич) у недоношенных новорожденных с неосложненными внутрижелудочковыми кровоизлияниями и осложненными гнойным менингитом возрастает при высоких значениях

содержания ИЛ-1 β и ФНО- α в цереброспинальной жидкости в конце раннего неонатального периода. При анализе диагностической информативности содержания ИЛ-1 β и ФНО- α в ликворе для прогноза исхода заболевания у недоношенных детей II и III групп были получены следующие результаты: чувствительность, соответственно, 71,4 % и 82,6 %, специфичность - 76,2 % и 83,3 %, предсказательная ценность положительного результата - 66,7 % и 90,5 %, предсказательная ценность отрицательного результата - 80,0 % и 71,4 %.

Кардиоинтервалография – это простой и доступный метод регистрации синусового сердечного ритма с последующим компьютерным математическим анализом его структуры, позволяющий с минимальными затратами времени и средств получать максимальное количество объективной информации о состоянии адаптационно-приспособительных реакций всего организма [Евсеенко Д.А. и соавт., 2002; Цой Е.Г. и соавт., 2003; Филиппов А.Е., 2003]. При изучении показателей КИГ у недоношенных новорожденных всех групп на протяжении всего периода наблюдения отмечались изменения вегетативной регуляции сердечного ритма. Наиболее выраженные нарушения регистрировались у детей III и II групп. Изменения структуры сердечного ритма у недоношенных новорожденных с тяжелыми поражениями ЦНС различного генеза в динамике заболевания являются результатом последовательного ослабления тонических симпатических и усиления парасимпатических кардиорегуляторных влияний, зависящих от тяжести энцефалопатии и быстроты устранения нейродинамических расстройств. Данные нарушения связаны со снижением адаптационных резервов организма вследствие уменьшения уровня функционирования и перенапряжения регуляторных механизмов.

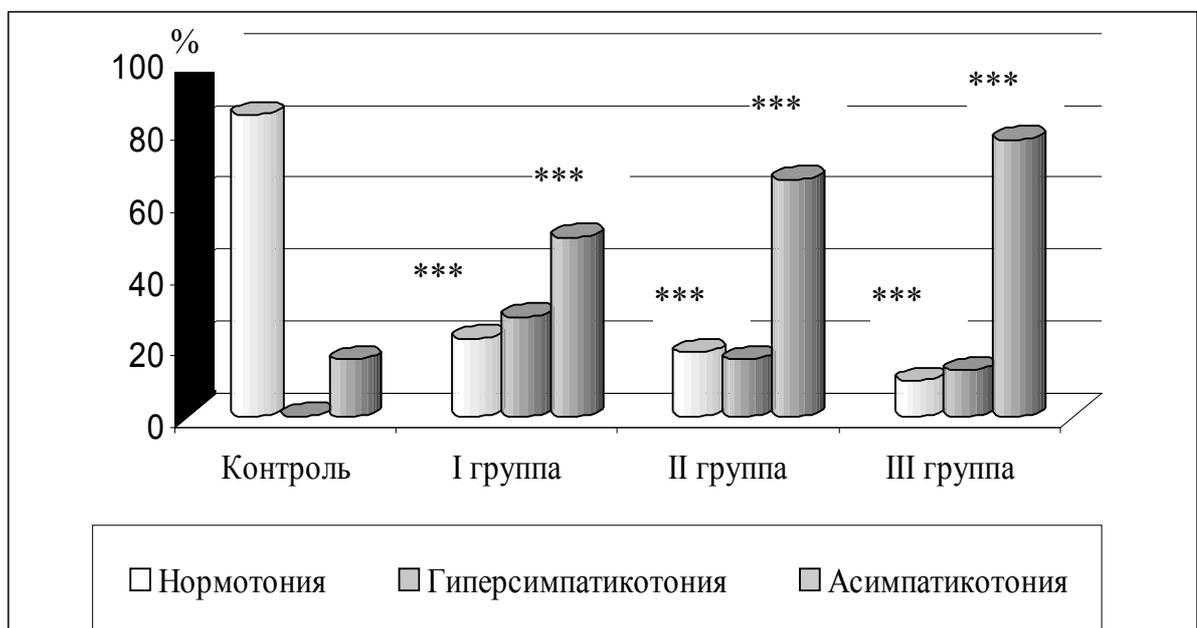
Нами впервые выявлено, что у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и при возникновении гнойного менингита в конце раннего неонатального периода преобладает гиперсимпатикотонический ИВТ (рис. 1) и асимпатикотоническая ВР (рис. 2). Это наиболее неблагоприятный вариант вегетативной регуляции у недоношенных новорожденных с тяжелыми поражениями ЦНС. По мере уменьшения остроты процесса и улучшения состояния у детей III группы происходит снижение активности симпатического отдела ВНС.

Полученные результаты показали, что кардиоинтервалометрические данные зависели от степени тяжести состояния детей. Так степень тяжести состояния недоношенных новорожденных коррелировала с индексом напряжения ($r=0,72$; $p<0,05$) КИГ. Следовательно, этот интегральный показатель можно использовать в качестве объективного дополнительного критерия оценки тяжести состояния пациентов.



Примечание: достоверность различий с контролем * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$.

Рис. 1 Исходный вегетативный тонус у недоношенных новорожденных контрольной группы, с церебральной ишемией (I группа), неосложненными внутрижелудочковыми кровоизлияниями (II группа) и осложненными гнойным менингитом (III группа) в конце раннего неонатального периода.



Примечание: достоверность различий с контролем *** - $p < 0,001$.

Рис. 2 Вегетативная реактивность у недоношенных новорожденных контрольной группы, с церебральной ишемией (I группа), неосложненными внутрижелудочковыми кровоизлияниями (II группа) и осложненными гнойным менингитом (III группа) в конце раннего неонатального периода.

Развитие гнойного менингита является мощным воздействием, усугубляющим состояние и так нарушенного баланса между различными системами в организме недоношенных новорожденных, имеющих внутрижелудочковые кровоизлияния. Однако оценка характера, направленности, степени выраженности и обратимости этих нарушений является достаточно сложной задачей. Традиционные способы оценки состояния биологических систем направлены преимущественно на определение среднестатистических значений отдельных параметров. А поскольку существует индивидуальная вариабельность показателей, множество их взаимосвязей, то простое попарное сравнение средних значений оказывается малоинформативным для целостного представления об уровне нарушений, происходящих в организме. Проведение корреляционного анализа между отдельными показателями различных систем также не может дать качественную оценку степени их взаимодействия. Очевидна необходимость использования более информативных методов математического анализа, позволяющего адекватно представлять и оценивать многомерные системы измерения. Решить эту задачу стало возможным благодаря использованию методов анализа многомерных данных с формированием интегральных оценок, которые включают в себя весь спектр измеренных параметров. Подобный подход к многомерным областям позволяет получить достоверность различий именно за счет «суммирования» небольших изменений по каждой переменной. Наиболее важным свойством такого многомерного критерия явилась возможность проведения оценки вида его распределения. Этим качеством обладает расстояние Махаланобиса, которое позволяет выявлять различия между группами практически при любых принципах группировки параметров с помощью метода дискриминантного анализа. Данный подход был использован нами для дифференциальной диагностики между гипоксическими поражениями ЦНС и прогнозирования развития гнойного менингита к концу раннего неонатального периода с учетом всех имеющихся количественных лабораторных параметров, характеризующих состояние организма (табл. 6).

В исследование было включено 183 ребенка. Установлено, что полученная нами дискриминантная функция обладает высокой степенью распознавания детей с различными формами гипоксического поражения ЦНС и прогнозирования развития гнойного менингита: чувствительность составила 90,5 %, специфичность - 89,7 %, предсказательная ценность положительного результата - 91,1 %, предсказательная ценность отрицательного результата - 96,2 %.

На основании полученных результатов и анализа данных литературы [Сорокина М.Н. и соавт., 2003; Scheld W.M., 1997; Leib M.H., Tauber M.G., 1999] нами предложена схема патогенеза гнойного менингита у недоношенных новорожденных на фоне гипоксического поражения ЦНС (рис. 3).

Таблица 6

Коэффициенты и константы разделяющей функции для недоношенных новорожденных с церебральной ишемией (I группа), неосложненными внутрижелудочковыми кровоизлияниями (II), осложненными гнойным менингитом (III) и группы контроля

Показатели	I группа	II группа	III группа	Группа контроля
МСМ ($\lambda=280$ нм)	195,4	228,5	213,9	194,6
СРБ	-56,0	-60,0	-45,1	-54,3
Период реакции (г)	-14,6	-15,3	-15,7	-14,5
Индекс агрегации (Ja)	-53,8	-53,8	-52,9	-53,6
ИЛ-4 в сыворотке крови	-4,0	-4,1	-4,0	-4,3
Каталаза эритроцитов	-51,7	-53,1	-55,9	-52,2
СОД эритроцитов	186,0	184,3	184,3	188,0
Показатель тромбиновой активности (Kk)	1,2	1,2	1,2	1,5
Константа тромбина (k)	-8,7	-7,9	-8,8	-7,3
Лейкоцитарный индекс интоксикации	2,7	2,8	2,6	2,7
Моноциты	-0,1	-0,3	0,6	0,1
Лимфоциты	6,7	6,5	6,6	6,6
Сегментоядерные нейтрофилы	4,0	3,9	4,1	4,0
ИЛ-1 β в сыворотке крови	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2
Сферические эритроциты	2410,6	2410,2	2407,2	2403,8
Полупериод агрегации (τ)	-0,3	-0,3	-0,2	-0,3
МСМ ($\lambda=254$ нм)	-281,6	-296,8	-251,6	-268,6
Ретинол	-46,5	-45,9	-46,4	-42,8
Дискоциты с множественными выростами	1861,1	1860,4	1863,2	1862,7
Дискоциты с одним выростом	1713,2	1711,9	1710,0	1718,8
Эллипсы	2658,1	2653,1	2661,0	2664,5
Эритроциты в виде спущенного мяча	3213,2	3212,5	3201,0	3202,8
Дискоциты	1452,2	1452,5	1449,0	1449,9
ТБКАП (индуцированный уровень)	1,5	0,7	1,7	2,4
СОЭ	-6,8	-7,1	-6,7	-6,9
Токоферол	14,0	13,9	14,6	13,3
Константа	-69856,6	-69816,8	-69564,7	-69726,8
Расстояния Махаланобиса	7,98 (F=5,69; p<0,001) (I-II)			19,55 (F=8,66; p<0,001) (I-Контроль)
		26,50 (F=13,90; p<0,001) (II-III)		22,63 (F=9,07; p<0,001) (II-Контроль)
	26,93 (F=16,14; p<0,001)(I-III)			34,10 (F=12,35; p<0,001) (III-Контроль)

Процесс можно представить в виде 4 стадий: 1) заселение кишечника микрофлорой и проникновение ее через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 2) бактериемию и эндотоксинемию, 3) прорыв гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и развитие воспаления в оболочках и сосудах мозга, 4) внутричерепная гипертензия и отек мозга.

Сначала происходит колонизация микроорганизмов ЖКТ. После проникновения их через слизистую оболочку и преодоления лимфоидной ткани ЖКТ бактерии проникают в кровь. При этом возникающее высвобождение провоспалительных цитокинов вызывает активацию симпатoadреналовой системы, что подтверждают положительные корреляционные связи индекса напряжения КИГ с содержанием ИЛ-1 β ($r=0,72$; $p<0,05$) и ФНО- α ($r=0,74$; $p<0,05$) сыворотки крови. Выброс бактериальных токсинов и "цитокиновый взрыв" способствуют повышению проницаемости ГЭБ и вторжению микроорганизмов в ЦНС. Кроме того, развитие у недоношенных новорожденных ВЖК также приводит к нарушению проницаемости ГЭБ. С другой стороны гестационная незрелость и связанное с ней перинатальное неблагополучие способствуют развитию ишемического поражения желудочно-кишечного тракта недоношенных детей и накоплению кишечных эндотоксинов в сыворотке крови. Эндотоксины могут непосредственно воздействовать на глиальные элементы перивентрикулярной области, стимулируя их макрофагальные функции и продукцию ими провоспалительных цитокинов, что инициирует апоптоз, вызывает нарушение микроциркуляции в перивентрикулярной области за счет вазоконстрикции, усиления внутрисосудистой коагуляции.

Проникновение бактерий в оболочки и сосуды мозга ведет к развитию воспаления оболочек мозга, степень которого зависит от нарушения проницаемости ГЭБ. В ЦСЖ бактерии эффективно размножаются, образуя большое количество бактериальных токсинов. При этом возникшие в результате перенесенной гипоксии ВЖК у недоношенных новорожденных являются хорошей питательной средой для микроорганизмов. Развивающееся воспаление в оболочках и сосудах головного мозга тесно связано с последовательно возникающими местными иммунными реакциями, в которых активно участвуют клетки микроглии и астроглии, выполняющие макрофагальные функции и вырабатывающие цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β), что способствует повышению проницаемости ГЭБ и проникновению в ЦСЖ лейкоцитов и молекул белка.

Гиперсекреция, нарушение циркуляции, задержка и накопление ликвора в желудочковой системе мозга клинически проявлялись у недоношенных новорожденных синдромом внутричерепной гипертензии и менингеальными симптомами. Нарастание продукции ЦСЖ при недостаточной ее резорбции, нарушение ликвороциркуляции за счет скопления гнойных масс в цистернах мозга приводили к развитию сначала вазогенного, а затем и цитотоксического отека головного мозга.

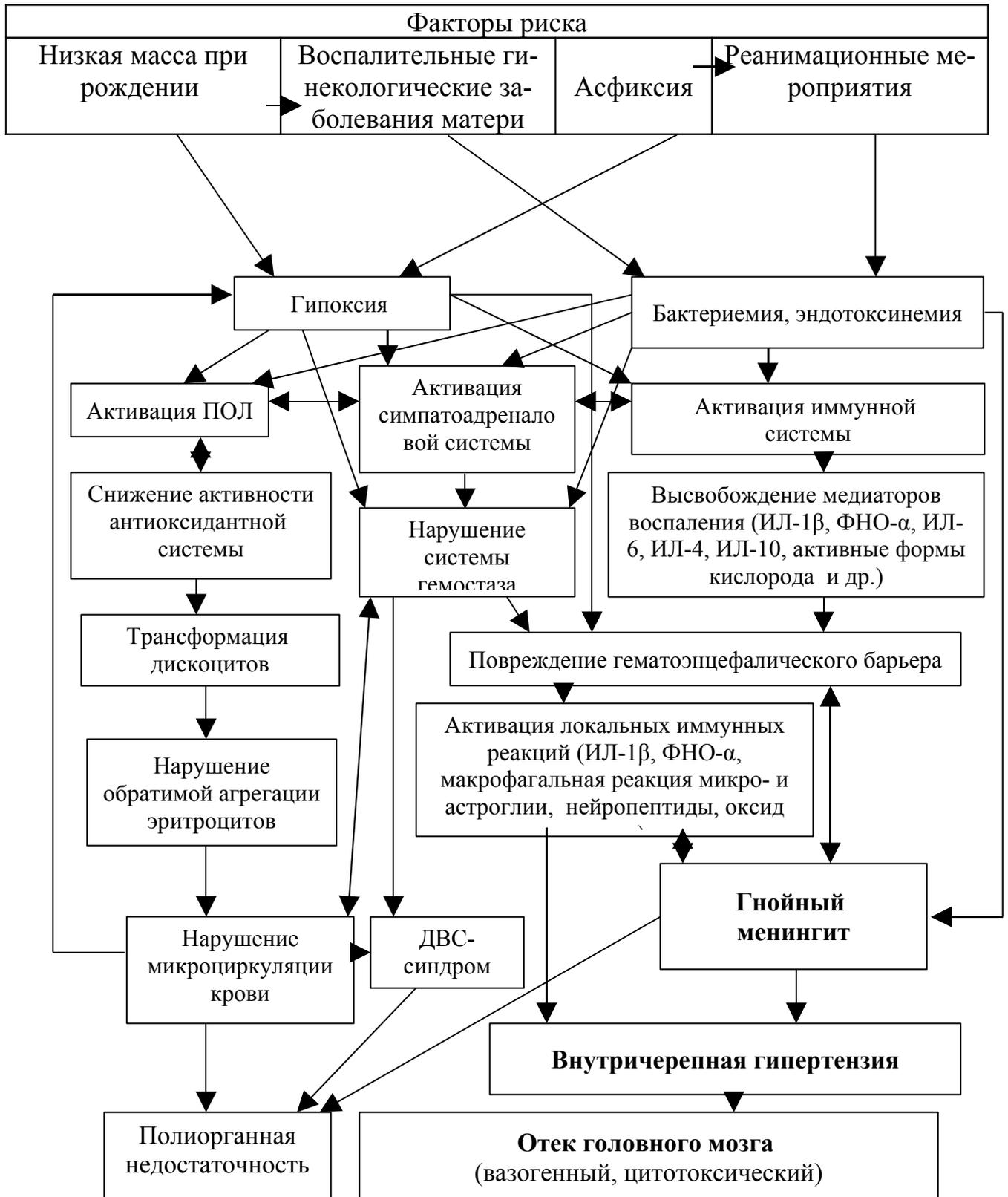


Рис. 3 Клинико-патогенетические аспекты развития гнойного менингита у недоношенных новорожденных на фоне гипоксического поражения ЦНС

Клинически данные нарушения проявлялись у недоношенных новорожденных развитием синдромов тяжелого поражения ЦНС – судорожного и комы. При этом высвобождение мощных вазоконстрикторных молекул способствовало еще большей ишемии нервной ткани, которая изначально присутствовала у этих детей при рождении.

Следует подчеркнуть, что развитие гнойного менингита у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС сопровождалось значительным усилением способности эритроцитов к обратимой агрегации, возникающим на фоне снижения концентрации тиоловых групп и липопротеинов, изменений формы и поверхностной архитектоники клеток красной крови, усугубляющим нарушение микроциркуляции и вследствие этого гипоксию.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления гнойного менингита на фоне внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных характеризуются ранним развитием синдромов тяжелого поражения ЦНС (внутричерепной гипертензии, судорожного, апноэ и комы), а также частым отсутствием менингеальных симптомов и течением заболевания с нормальной и сниженной температурой тела.

2. Прогностически неблагоприятными факторами формирования гидроцефалии и детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных являются низкая масса тела при рождении, тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния и развитие гнойного менингита, а также высокое содержание ИЛ-1 β и ФНО- α в цереброспинальной жидкости в раннем неонатальном периоде.

3. Степень увеличения индекса напряжения, являющегося интегральным показателем вегетативной регуляции сердечного ритма, у недоношенных новорожденных с неосложненным гипоксическим поражением ЦНС и осложненным гнойным менингитом, зависит от тяжести состояния детей. По мере уменьшения остроты процесса и улучшения состояния недоношенных новорожденных происходит снижение величины индекса напряжения.

4. Развитие гипоксических поражений ЦНС (как неосложненных, так и осложненных гнойным менингитом) приводит к снижению концентрации сульфгидрильных групп и липопротеинов в эритроцитах, увеличению количества трансформированных форм клеток и усилению способности эритроцитов к обратимой агрегации. Наиболее выраженные неспецифические нарушения структурно-метаболического статуса и функциональных свойств эритроцитов периферической крови выявляются у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными гнойным менингитом.

5. Степень недоношенности, формы гипоксического (гипоксически-ишемическая, гипоксически-геморрагическая) поражения мозга и развитие гнойного менингита у новорожденных определяют направленность (гиперкоагуляция, гипокоагуляция), выраженность и длительность изменений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного компонентов гемостаза, а также фибринолиза.

Наиболее выраженные и стойкие нарушения всех звеньев гемостаза выявляются у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными гнойным менингитом.

6. Хронометрическая гипокоагуляция преобладает у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями II-III степени. Дополнительным диагностическим критерием прогноза развития гнойного менингита у детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями при отсутствии других очагов инфекции является выявление выраженной хронометрической гиперкоагуляции после 4 суток жизни.

7. Гипоксические поражения ЦНС у недоношенных новорожденных сопровождаются активацией перекисного окисления липидов, уменьшением содержания токоферола и ретинола в сыворотке крови и снижением активности супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах. Степень выраженности изменений параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови зависит от формы гипоксического поражения ЦНС и присоединения гнойного менингита.

8. При неосложненных гипоксических поражениях ЦНС у детей регистрируется повышение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α) и снижение уровня противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) в сыворотке крови. Развитие гнойного менингита на фоне внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных сопровождается выраженным снижением уровня ИЛ-4 в сыворотке крови и увеличением содержания ИЛ-1 β и ФНО- α в цереброспинальной жидкости.

9. Возникновение выраженной эндотоксинемии (увеличение величины лейкоцитарного индекса интоксикации и концентрации молекул средней массы) у недоношенных новорожденных с гнойным менингитом на фоне внутрижелудочковых кровоизлияний сопровождается дисбалансом провоспалительных и противовоспалительного цитокинов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, что приводит к развитию внутричерепной гипертензии.

10. Разработанную на основе дискриминантной функции математическую модель дифференциальной диагностики гипоксических поражений ЦНС, обладающую высокой степенью чувствительности и специфичности, можно использовать при наличии стертой клинической картины заболевания и для прогнозирования развития гнойного менингита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии стертой клинической картины заболевания и для прогнозирования развития гнойного менингита у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС рекомендуется использовать разработанную математическую модель. На первоначальном этапе необходимо определять у детей концентрацию молекул средней массы в сыворотке крови, способность эритроцитов к обратимой агрегации и производить расчет лейкоцитарного индекса интоксикации. Увеличение у недоношенных новорожденных с внутриже-

лудочковыми кровоизлияниями к концу раннего неонатального периода содержания молекул средней массы ($\lambda=280$ нм) более 0,550 условных единиц, возрастание величин индекса агрегации эритроцитов (Ja) более 2,5 условных единиц и лейкоцитарного индекса интоксикации более 0,30 условных единиц являются дополнительными диагностическими критериями развития гнойного менингита.

2. О возможном развитии гнойного менингита у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями к концу раннего неонатального периода при отсутствии других очагов инфекции может свидетельствовать регистрация следующих величин показателей пьезоэлектрической гемовискозиметрии: Ag (агрегационная активность тромбоцитов) менее 4 относительных единиц, r (период реакции) менее 3 минут, T (константа тотального свертывания крови) менее 30 минут, AM (фибрин-тромбоцитарная константа крови) менее 500 относительных единиц.

3. Клинико-прогностическими критериями риска развития инвалидизирующей патологии у недоношенных новорожденных в неонатальном периоде являются низкая масса тела при рождении, тяжелая степень и осложнения гипоксического поражения ЦНС, длительная искусственная вентиляция легких (табл. 7).

Таблица 7

Факторы риска развития у недоношенных новорожденных инвалидизирующей патологии (различные формы гидроцефалии, детский церебральный паралич)

Показатель	Количество баллов
Масса тела при рождении	
>1800 г	0
1500-1799 г	1
<1500 г	2
Церебральная ишемия I степени	0
Церебральная ишемия II степени	1
Церебральная ишемия III степени	2
ВЖК I степени	0
ВЖК II степени	1
ВЖК III-IV степени	2
ВЖК любой степени + гнойный менингит	2
ИВЛ 3 сут	0
ИВЛ 4-7 сут	1
ИВЛ >7 сут	2

Примечание: риск отсутствует при 0 баллов, риск умеренный - при сумме баллов 1-3, риск высокий – при сумме баллов более 3.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Структура сердечного ритма и клинические аспекты адаптации недоношенных новорожденных с гипоксическим - травматическим поражением ЦНС на этапах реабилитации // Симпозиум «Медленные колебательные процессы в организме человека: теория, практическое применение в клинической медицине и практике». – Новокузнецк. - 1997. - С. 80-85. - соавт.: Пеккер Я.С., Филиппов Г.П., Сваровская И.Г., Бразовский К.С.
2. Автоматизированный анализ структуры сердечного ритма у детей // Методические рекомендации для врачей. – Томск. - 1998. - 14 с. - соавт.: Шумаков Н.Н., Желев В.А., Пеккер Я.С., Бразовский К.С.
3. Использование компьютерной кардиоинтервалометрии в оценке вегетативной регуляции у детей с перинатальным поражением ЦНС // Материалы региональной научно-практической конференции «Современные методы диагностики». – Барнаул. – 1999. – С. 251-252. - соавт.: Черкашин Д.В., Желев В.А.
4. Особенности системы гемостаза новорожденных при острой перинатальной гипоксии // Материалы конференции посвященной 150-летию со дня рождения И.П. Павлова. – Томск. - 1999. - С. 113-114. - соавт.: Филиппов Г.П., Черкашин Д.В., Каиров Г.Т.
5. Компьютерная кардиоинтервалометрия в оценке вегетативной регуляции у детей с перинатальным поражением ЦНС // Там же – С. 242-243. - соавт.: Черкашин Д.В., Желев В.А., Шумаков Н.Н.
6. Компьютерная кардиоинтервалометрия при оценке степени тяжести недоношенных новорожденных с ППЦНС // VI Конгресс педиатров. – Москва. - 2000. - С. 296. - соавт.: Черкашин Д.В., Желев В.А., Филиппов Г.П.
7. Оценка и прогнозирование состояния здоровья недоношенных новорожденных на основе энтропийных критериев с использованием информационных технологий // Сб. материалов «Информационные технологии и интеллектуальное обеспечение в здравоохранении и окружающей среде: Международный симпозиум». – Турция. - 2000. - С. 85-87. - соавт.: Берестнева О.Г., Гергет О.М., Янковская А.Е.
8. Компьютерная кардиоинтервалометрия в детском возрасте // Учебно-методическое пособие. – Томск. – 2001. – 12 с. - соавт.: Желев В.А., Бразовский К.С., Шумаков Н.Н., Пеккер Я.С., Уманский О.С.
9. Применение логико-вероятностного подхода в интеллектуальной системе диагностики состояния детей раннего возраста // Перспективные информационные технологии и интеллектуальные системы. – 2001. – Т. 7. - №3. - С. 18-30. - соавт.: Берестнева О.Г., Янковская А.Е., Гергет О.М.
10. Особенности системы гемостаза у недоношенных новорожденных с внутричерепными кровоизлияниями // Материалы научной конференции «Актуальные вопросы оздоровления и лечения детей», выпуск 3. – Тверь. - 2002. – С. 102-104. - соавт.: Филиппов Г.П., Ермоленко С.П., Желев В.А., Елизарова М.Г.
11. Липидный спектр мембран эритроцитов у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы // Омский науч-

- ный вестник, 2002. - №3. - С. 22-24. - соавт.: Желев В.А, Филиппов Г.П., Серебров В.Ю., Воронков С.В., Назарова Е.Л., Елизарова М.Г.
12. Нарушения в системе гемостаза у недоношенных новорожденных с внутричерепными кровоизлияниями // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Здоровый ребенок – здоровая нация». – Кемерово, 2003. – С. 37-38. - соавт.: Ермоленко С.П., Филиппов Г.П.
 13. Онтогенетические особенности гемостаза у новорожденных детей // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 1. – С. 28-30. - соавт.: Филиппов Г.П., Ермоленко С.П.
 14. Особенности гемостаза у новорожденных детей // Сибирский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 24-27. - соавт.: Филиппов Г.П., Ермоленко С.П., Желев В.А., Елизарова М.Г.
 15. Оценка функционального состояния вегетативной нервной системы у новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Сб. материалов III межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров. – Томск, 2003. – С. 133-137. - соавт.: Елизарова М.Г., Ермоленко С.П.
 16. Особенности нервно-психического развития у глубоконедоношенных детей // Сб. материалов второго Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2003. - С. 193. - соавт.: Желев В.А., Филиппов Г.П., Гаптыкаева Л.З., Горев В.В.
 17. Динамика изменений содержания нейроспецифических белков у недоношенных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы // Там же. – С.193-194. - соавт.: Желев В.А., Филиппов Г.П., Серебров В.Ю.
 18. Оценка постнатальной адаптации новорожденных методом компьютерного анализа ритма сердца // Материалы итоговой научной конференции ГУ НИИ Медицинских проблем Севера СО РАМН «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири». – Красноярск, 2003. – С. 56-58. - соавт.: Филиппов Г.П., Елизарова М.Г., Желев В.А., Ермоленко С.П.
 19. Структурно-функциональные особенности мембран эритроцитов у недоношенных новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС // Там же. – С. 186-187. - соавт.: Желев В.А., Филиппов Г.П., Серебров В.Ю., Цзин Н.А., Горев В.В.
 20. Обратимая агрегация эритроцитов у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями // Материалы IV международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы перинатальной патологии». – Иркутск, 2003. – С. 64-67. - соавт.: Ермоленко С.П., Филиппов Г.П., Степовая Е.А., Желев В.А., Елизарова М.Г., Горев В.В., Тухватулин Р.Т., Новикова Л.К.
 21. Интегральная оценка системы гемостаза у новорожденных детей г. Томска // Материалы IX Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность. – Томск, 2003. - Т. 2. – С. 195-198. - соавт.: Ермоленко С.П., Елизарова М.Г.

22. Система гемостаза новорожденных в норме и при патологии (диагностика, лечение, профилактика): Учебное пособие. – Томск, 2004. – 85 с. - соавт.: Филиппов Г. П., Ермоленко С.П.
23. Особенности вегетативного гомеостаза у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы // Бюллетень сибирской медицины. – 2004. – Т. 3. - № 1. – С. 91-97. - соавт.: Желев В.А., Филиппов Г.П., Черкашин Д.В., Серебров В.Ю., Пеккер Я.С., Рассолова Л.В., Елизарова М.Г., Ермоленко С.П.
24. Проспективное наблюдение недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС // Сб. материалов V конгресса молодых ученых «Науки о человеке», Томск, 2004. – С. 103-104. - соавт.: Андреева О.Г., Елизарова М.Г., Бесчасткина А.А.
25. Вариабильность сердечного ритма в оценке адаптационных реакций у новорожденных при гестозе // Сб. материалов научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины и биологии». – Томск, 2004. - Т. 3. - № 4. – С. 63. - соавт.: Елизарова М. Г., Филиппов Г. П., Ермоленко С.П.
26. Поверхностная архитектоника эритроцитов у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными гнойным менингитом // Сибирский Консилиум. – 2004. - Т. 32. – № 2. – С. 62-65. - соавт.: Филиппов Г.П., Степовая Е.А., Новицкий В.В., Елизарова М.Г., Ермоленко С.П., Желев В.А., Шевцова Н.М., Михаленко А.Н.
27. Изменения вегетативного гомеостаза у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы // Сб. тезисов Всероссийского конгресса «Детская кардиология 2004». – М., 2004. – С. 190-191. - соавт.: Желев В.А., Филиппов Г.П., Серебров В.Ю., Черкашин Д.В., Горев В.В., Елизарова М.Г., Ермоленко С.П.
28. Интегральная оценка системы гемостаза у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями // Сб. научных трудов «25 лет факультету повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов». – Томск, 2004. – С. 56-59. - соавт.: Ермоленко С.П., Филиппов Г.П., Елизарова М.Г.
29. Система гемостаза у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными гнойным менингитом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 3. – С. 10-13. - соавт.: Ермоленко С.П., Филиппов Г.П., Степовая Е.А., Желев В.А., Елизарова М.Г.
30. Нарушения в системе гемостаза у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 5. – С. 8-11. - соавт.: Ермоленко С.П., Филиппов Г.П., Степовая Е.А., Желев В.А., Елизарова М.Г.
31. Изменение системы гемостаза у недоношенных новорожденных с желудочно-кишечными кровотечениями // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2004. – № 18. – С. 89-91. - соавт.: Ермоленко С.П., Филиппов Г.П., Елизарова М.Г.

32. Ферментативная активность лейкоцитов детей раннего возраста // Российский физиологический журнал. – 2004. – Т.90. – № 8. – С. 365. - соавт.: Желев В.А., Филиппов Г.П., Серебров В.Ю., Шевцова Н.М., Елизарова М.Г.
33. Структурно-функциональные особенности мембран эритроцитов у глубоко-недоношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы // Международная научная конференция «Медико-биологические и экологические проблемы человека на Севере». – Сургут, 2004. – С. 125-126. - соавт.: Желев В.А., Филиппов Г.П., Серебров В.Ю., Шевцова Н.М.
34. Постнатальная адаптация новорожденных из группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Материалы III Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С. 171. - соавт.: Елизарова М.Г., Филиппов Г.П., Ермоленко С.П., Желев В.А.
35. Особенности нервно-психического и физического развития недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС // Там же. – С. 188-189. - соавт.: Филиппов Г.П., Елизарова М.Г., Ермоленко С.П., Желев В.А.
36. Активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и уровень малонового диальдегида у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы // Клинич. лаб. диагностика. - 2004. - № 12. – С. 13-16. - соавт.: Желев В.А., Филиппов Г.П., Смирнова Л.П., Серебров В.Ю., Гервас П.А., Ермоленко С.П., Горев В.В.
37. Оценка состояния плода в третьем триместре беременности методом кардиоинтервалографии // Мать и дитя в Кузбассе. – 2004. - Т. 19 - № 4. – С. 34-36. - соавт.: Елизарова М.Г., Филиппов Г.П., Пеккер Я.С., Ермоленко С.П.
38. Варианты адаптационных реакций у новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Акушерство и гинекология. – 2005. - № 4. – С. 19-23. - соавт.: Елизарова М.Г., Филиппов Г.П., Желев В.А., Пеккер Я.С., Ермоленко С.П., Рыбаков А.Н.
39. Кардиоинтервалометрия в оценке состояния плода // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – № 4. – С. 15. - соавт.: Елизарова М.Г., Ермоленко С.П.

Патенты РФ на изобретения

1. Способ прогнозирования бактериальных осложнений у недоношенных новорожденных с внутричерепными кровоизлияниями // Патент РФ на изобретение №2216024, БИ №31. – Москва, 2003. - соавт.: Ермоленко С.П., Филиппов Г.П., Желев В.А., Елизарова М.Г.
2. Способ дифференцированной оценки гемостаза у недоношенных новорожденных // Патент РФ на изобретение №2216745, БИ №32. – Москва, 2003. - соавт.: Ермоленко С.П., Филиппов Г.П.
3. Способ дифференцированной оценки степени тяжести состояния при перинатальном поражении центральной нервной системы у детей раннего возраста // Патент РФ на изобретение №2232544, БИ №20. – Москва, 2004. - соавт.: Желев В.А., Филиппов Г. П., Черкашин Д.В., Шумаков Н.Н., Пеккер Я.С.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния
ВНС – вегетативная нервная система
ВР – вегетативная реактивность
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИВТ – исходный вегетативный тонус
ИЛ – интерлейкин
КИГ – кардиоинтервалография
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МСМ – молекулы средней массы
НПР – нервно-психическое развитие
ОРВИ – острые респираторно-вирусные инфекции
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
СРБ – С-реактивный белок
СОД – супероксиддисмутаза
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТБКАП – тиобарбитуровой кислоты активные продукты
ФНО – фактор некроза опухоли
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
SH-группы – сульфгидрильные группы

Автор выражает искреннюю признательность заведующему кафедрой медицинской биологии и кибернетики СибГМУ, к.т.н. Я.С. Пеккеру, заведующей лабораторией гемореологии НИИ биологии и биофизики ТГУ д.б.н. Р.Т. Тухватулину и н.с. этой же лаборатории к.б.н. Л.К. Новиковой, заведующей отделом гематологии ЦНИЛ с.н.с., к.м.н. Н.М. Шевцовой, н.с. лаборатории биохимии опухолей ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, к.м.н. Л.П. Смирновой за ценные теоретические и методические рекомендации. Благодарю также сотрудников кафедр госпитальной педиатрии, биохимии и молекулярной биологии СибГМУ, отделений патологии новорожденных, второго этапа выхаживания недоношенных МЛПУ ДБ №1 и коллектив родильного дома №1 г. Томска за проявленный интерес к работе.