Кривцова Л.А, Оксеньчук Т.В., Павлинова Е.Б.
Омская государственная медицинская академия, г. Омск

ЗНАЧЕНИЕ АТИПИЧНЫХ ПАТОГЕНОВ В ИСХОДЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

В статье представлены данные обследования недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом на наличие в дыхательных путях таких патогенов, как микоплазмы, уреаплазмы, хламидии. Выявлена высокая частота (56,3 %) колонизации респираторного тракта новорожденных указанными возбудителями, среди которых преобладает U. parvum. Установлено, что инфицирование данными возбудителями у недоношенных детей способствовало осложненному течению РДС, так как в 72,2 % сочеталось с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии. Также показано статистически значимое (p = 0,024) увеличение частоты формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных, инфицированных данными патогенами. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значимой роли атипичных возбудителей в формировании заболеваний органов дыхания у глубоко недоношенных детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недоношенные дети; респираторый дистресс-синдром; бронхолегочная дисплазия; атипичные возбудители.

Krivtsova L. A., Oksenchuk T.V., Pavlinova E.B.
The Omsk State Medical Academy, Russian Federation, Omsk

SIGNIFICANCE OF ATYPICAL PATHOGENS IN THE OUTCOME OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PRETERM INFANTS

The paper presents survey data in preterm infants with respiratory distress syndrome for the presence of airway pathogens such as Mycoplasma, Ureaplasma, Chlamydia. A high frequency (56,3 %), colonization of the respiratory tract of infants these pathogens, among which the predominant U. parvum. It was established that infection with these pathogens in preterm infants contributed complicated course of respiratory distress syndrome, as a 72,2 % combined with clinical and radiological signs of pneumonia. Also showed a statistically significant (p = 0.024) increase in the frequency of formation of bronchopulmonary dysplasia in preterm infected with these pathogens. Thus, these data suggest a significant role in the formation of atypical pathogens and respiratory diseases among profoundly premature infants.

KEY WORDS: premature infants; respirators distress syndrome; bronchopulmonary dysplasia; atypical pathogens.

Респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) – патология легких, занимающая значимое место в структуре заболеваемости недоношенных детей, особенно у новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела при рождении [1]. Нередким исходом РДСН у недоношенных детей является бронхолегочная дисплазия – хроническое заболевание легких, имеющее сложный этиопатогенез. Одной из возможных причин развития данного состояния считается инфекционный процесс в легочной ткани, в частности, обусловленный атипичной флорой – хламидиями, микоплазмами, уреаплазмами [2, 3]. Так, многочисленными исследованиями было показано, что колонизация дыхательных путей недоношенных новорожденных такими микроорганизмами, как Chlamydia trachomatis [4, 5], Ureaplasma urealyticum [5-7], Mycoplasma hominis [8] ассоциируется с высоким риском развития БЛД.

В 1988 г. G.H. Cassel продемонстрировал повреждающую роль инфекционного процесса, вызванного U. urealyticum, в развитии хронической болезни легких у новорожденных. Предполагается, что указанные возбудители могут способствовать как преждевременному прерыванию беременности, и, следовательно, рождению ребенка с респираторным дистресс-синдромом, так и быть непосредственной причиной инфекционного поражения легких, на фоне которого формируется и прогрессирует бронхолегочная дисплазия [9-11].

Исследования, проведенные в 2005 году K. Young, показали наличие связи между хорионамнионитом у матери, микробной колонизацией дыхательных путей недоношенного ребенка и повышенным риском развития у него бронхолегочной дисплазии. Данная взаимосвязь отчетливо прослеживалась у детей с массой тела при рождении более 700 граммов, однако в группе детей с массой тела до 700 граммов подобная ассоциация не наблюдалась и БЛД одинаково часто формировалась как у инфицированных, так и у неинфицированных детей [12].

Несмотря на высокую вероятность существования патогенетической связи между инфекцией, вызванной U. urealyticum, и бронхолегочной дисплазией, назначение эритромицина с профилактической или лечебной целью недоношенным детям менее 30 недель гестации, находившимся на ИВЛ, не показало снижения развития БЛД [13]. Таким образом, вопрос об этиологической роли атипичных возбудителей в генезе бронхолегочной дисплазии все еще является предметом дискуссии.

Корреспонденцию адресовать:
ОКСЕНЬЧУК Татьяна Владимировна,
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12,
ГОУ ВПО «ОмГМА Росздрава»,
Тел.: 8 (3812) 36-28-35; 36-22-20.
E-mail: tatyana_oks@mail.ru

Цель исследования — изучение исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей с учетом колонизации дыхательных путей атипичными патогенами (микоплазмами, уреаплазмами, хламидиями).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе городского неонатального центра г. Омска совместно с академическим центром лабораторной диагностики. Проведено открытое когортное проспективное исследование, в ходе которого были обследованы 32 недоношенных ребенка с РДСН, находившихся на искусственной вентиляции легких.

У детей в первые дни поступления в стационар осуществлялось обследование респираторного тракта на микоплазменную, уреаплазменную и хламидийную инфекции. Данные возбудители выявлялись методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в аспирате трахеи. Материал для исследования получали при рутинной санации трахеобронхиального дерева путем аспирации мокроты в специальный стерильный одноразовый контейнер для забора мокроты. При скудном отделяемом производилась инстилляция 1 мл 0,9 % раствора хлорида натрия (физиологического раствора) в интубационную трубку с последующей его аспирацией. Полученный материал помещался в одноразовые пробирки и транспортировался в лабораторию в день забора. В трахеальном аспирате определялся следующий спектр микроорганизмов: Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma genitalium, Chlamidia trachomatis, Chlamidia pneumoniae.

Критериями исключения из исследования являлись: срок гестации более 35 недель, наличие врожденных пороков развития органов дыхания, пороки сердца, кроме открытого артериального протока (ОАП) и открытого овального окна (ООО), аспирационный синдром, генерализованная внутриутробная инфекция (ВУИ) и сепсис.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ MS Excell, Statistika-6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гестационный возраст обследованных детей составил 29,6 ± 2,7 недель с колебаниями от 25 до 34 недель, по полу дети распределились одинаково: 16 девочек (50 %) и 16 мальчиков (50 %). Основные антропометрические данные представлены в таблице 1.

Средний возраст матерей составил 29,9 ± 5,8 лет, при этом у всех матерей имел место отягощенный соматический анамнез. Наиболее часто встречалась железодефицитная анемия (ЖДА), которая отмечалась у 12 женщин (37,5 %), на втором месте — заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 6 человек (18,7 %), также выявлены сердечно-сосудистые (15,6 %) и ЛОР заболевания (12,5 %), болезни органов дыхания (6,2 %) (табл. 2).

Таблица 1
Характеристика недоношенных детей, находившихся под наблюдением

Показатель	Значение
Масса тела, г	1385,1 ± 398,3
Длина тела, см	38,1 ± 4,9
Окружность головы, см	27,7 ± 2,6
Окружность груди, см	25,2 ± 2,6
Гестационный возраст, нед.	29,6 ± 2,7

Необходимо отметить высокую частоту воспалительных заболеваний репродуктивной сферы: у 50 % матерей была выявлена эрозия шейки матки, у 15,6 % имел место аднексит, у 12,5% — кольпит. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез обследованных матерей свидетельствует о высоком инфекционном риске для плода и новорожденного. Так, у трети матерей (31,2 %) отмечалось наличие выкидышей в анамнезе, у 6,2 % — привычное невынашивание беременности, а у 10 женщин (31,2 %) предыдущие беременности оканчивались преждевременно. Также обращает на себя внимание высокая частота абортов в прошлом (у 17 женщин — 53,1 %), из них у 10 женщин аборты повторные.

Лишь 5 женщин (15,6 %) были обследованы на наличие инфекции микоплазменной, уреаплазменной и хламидийной этиологии, из них положительный результат был у трех. Все это свидетельствует о неблагоприятном фоне течения настоящей беременности и высоком риске перинатального инфицирования новорожденных различными возбудителями, в том числе атипичными патогенами.

Таблица 2
Соматическая патология матерей обследованных детей

Патология	абс.	отн.
Анемия	12	37,5
Заболевания желудочно-кишечного тракта	8	25,0
Сердечно-сосудистые заболевания	5	15,6
ЛОР-патология	4	12,5
Заболевания мочевыделительной системы	4	12,5
Эндокринная патология	4	12,5
Заболевания органов дыхания	2	6,25

Сведения об авторах:

КРИВЦОВА Людмила Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой последипломного образования, ГОУ ВПО «ОГМА Росздрава», г. Омск, Россия.

ОКСЕНЬЧУК Татьяна Владимировна, ассистент, кафедра последипломного образования, ГОУ ВПО «ОГМА Росздрава», г. Омск, Россия. E-mail: tatyana_oks@mail.ru

ПАВЛИНОВА Елена Борисовна, канд. мед. наук, доцент кафедры последипломного образования, ГОУ ВПО «ОГМА Росздрава», г. Омск, Россия. E-mail: 123elena@mail.ru

Состояние при рождении у всех детей оценено как тяжелое или очень тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена преимущественно дыхательной недостаточностью, неврологическими проявлениями (симптомы угнетения ЦНС, иногда в сочетании с судорожным синдромом), недоношенностью. Оценка по Апгар на первой минуте 3 балла и менее отмечалась у 14 детей (43,7 %), что свидетельствовало о тяжелой асфиксии при рождении. Сурфактант после рождения получили 25 недоношенных детей (78,1 %), что позволило применять «мягкие» режимы ИВЛ, однако не способствовало значимому снижению частоты БЛД. Так, по частоте развития БЛД между детьми, получившими сурфактант и не получившими его, статистически значимые отличия не получены (p = 0,088, точный критерий Фишера).

Положительные результаты обследования недоношенных детей на атипичные инфекции получены у 18 детей, что составило 56,3 % от числа обследованных. Среди выделенной микрофлоры преобладала U. parvum (выделена у 14 новорожденных); у шести недоношенных обнаружена U. urealyticum, из них у двух – в сочетании с U. parvum; в одном случае была обнаружена Ch. trachomatis в сочетании с U. parvum, ПЦР на микоплазменную инфекцию была отрицательна у всех обследованных детей.

У 12 детей из числа инфицированных данными возбудителями развилась бронхолегочная дисплазия (66,7 %), при этом из 14 недоношенных с отрицательными результатами ПЦР-обследования БЛД отмечалась лишь в четырех случаях (28,6 %). Определялась чувствительность и специфичность данного метода обследования, которые показали, что выявление данных возбудителей в респираторном тракте недоношенных, находящихся на ИВЛ, имеет низкую специфичность (Sp = 53 %), однако является достаточно чувствительным методом (Se = 67 %).

Учитывая, что забор материала для исследования проводился сразу после перевода ребенка в стационар (в возрасте 3,4 ± 2,2 дней жизни), можно с большой долей уверенности утверждать, что выделенная микрофлора имела материнское происхождение. При этом в подавляющем большинстве случаев (43,8 % от числа всех детей с положительными результатами обследования) была выделена U. parvum, которая, хоть и относится к условно-патогенным микроорганизмам, но у глубоко недоношенных детей способна вызывать тяжелые поражения легких, головного мозга, внутренних органов [14, 15].

Однако, несмотря на способность уреаплазм вызывать достаточно серьезные заболевания среди новорожденных детей, обследование беременных женщин на выявление данных возбудителей не проводится достаточно полно: в нашем исследовании лишь 15,6 % матерей были обследованы во время беременности, но при этом у половины обследованных женщин этой группы были обнаружены уреаплазмы. Таким образом, можно предполагать достаточно высокий уровень инфицированности взрослого населения данным возбудителем.

Описанные еще в 1954 году как возбудители воспалительных заболеваний полового тракта, уреаплазмы в последующем были разделены на подгруппы в зависимости от серотипа, при этом в серотипе U. urealyticum биовар Parvo был выделен в отдельный штамм U. parvum, а биовар T 960 – в U. urealyticum. После этого появились данные о том, что инвазивные штаммы уреаплазм в 79,4 % случаев состоят из U. parvum, и они чаще выделяются из околоплодных вод женщин с неблагоприятным течением и исходом беременности [16].

У обследованных нами недоношенных детей выявление в трахеальном аспирате U. parvum и U. urealyticum довольно часто (в 72,2 % случаев) сочеталось с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии, что может свидетельствовать о возможной этиологической роли данных возбудителей в развитии инфекционного поражения легких. Необходимо отметить, что статистически значимых отличий по частоте формирования пневмонии между группой детей с положительными результатами ПЦР-обследования и детьми, не инфицированными данными возбудителями, не получено (p = 0,302, точный критерий Фишера), однако для детей, инфицированных атипичными патогенами, было характерно более продолжительное течение пневмонии, что способствовало удлинению периода ИВЛ и могло, таким образом, влиять на формирование БЛД. Как показало наше исследование, среди детей, инфицированных атипичными возбудителями, частота развития БЛД была выше (66,7 %), чем у недоношенных с отрицательными результатами обследования (28,6 %, p = 0,036, точный критерий Фишера) (табл. 3).

Таблица 3
Осложнения респираторного дистресс-синдрома у обследованных детей в зависимости от колонизации респираторного тракта атипичными патогенами

Осложнения РДСН	Результат обследования				p
	Положительный (n = 18)		Отрицательный (n = 14)		
	абс.	отн.	абс.	отн.	
Пневмония	13	72,2	8	57,1	0,302
БЛД	12	66,7*	4	28,6	0,037

Примечание: * статистически значимые отличия между группами, p < 0,05 (точный критерий Фишера).

Information about authors:

KRIVTSOVA Ludmila Alekseevna, doctor of medical sciences, professor, head of department of pediatrics postgraduate education, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia.

OKSENCHUK Tatyana Vladimirovna, assistant, department of pediatrics postgraduate education, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia. E-mail: tatyana_oks@mail.ru

PAVLINOVA Elena Borisovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics postgraduate education, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia. E-mail: 123elena@mail.ru

Таким образом, у недоношенных детей атипичные возбудители могут играть значимую роль в формировании как острых (пневмония), так и хронических (бронхолегочная дисплазия) заболеваний органов дыхания.

ВЫВОДЫ:

1. Для матерей, родивших недоношенных детей, характерен высокий уровень инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивной сферы (эрозия шейки матки – 50 %, аднексит – 15,6 %, кольпит – 12,5 %), что отражалось на течении беременности, способствовало преждевременному ее прерыванию, а также инфицированию плода и новорожденного.
2. Выявлена высокая частота (56,3 %) колонизации респираторного тракта недоношенных детей атипичными патогенами, среди которых преобладала U. parvum, относящаяся к наиболее инвазивным штаммам уреаплазм.
3. Инфицирование недоношенных детей атипичными возбудителями, главным образом U. parvum, способствовало осложненному течению респираторного дистресс-синдрома, в 72,2 % случаев сочетаясь с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии.
4. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом увеличении частоты формирования БЛД у недоношенных детей, инфицированных уреаплазмами, по сравнению с детьми, у которых получены отрицательные результаты обследования ($p = 0,024$). Таким образом, колонизация респираторного тракта глубоко недоношенных детей данными возбудителями – фактор риска развития БЛД.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Акушерство: национальное руководство /под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М., 2009. – 1200 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Неонатология: национальное руководство /под ред. Н.Н. Володина. – М., 2005. – 848 с. – (Серия «Национальные руководства»).
3. Respiratory tract colonization with mycoplasma species increases the severity of bronchopulmonary dysplasia /Bhandari V., Hussain N., Rosenkrantz T., Kresch M. //J. Perinat. Med. – 1998. – V. 26(1). – P. 37-42.
4. Calleri, L. Ureaplasma urealyticum vaginosis and premature rupture of membranes. What it is role? /Calleri L., Taccani C., Porcelly A. //Minerva Gynecol. – 2000. – V. 52. – P. 49-58.
5. Da Silva, O. Role Chlamidia trachomatis and Ureaplasma urealyticum in development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants /Da Silva O., Gregsond D., Hammerberg O. //Pediat. Infect. Dis. J. – 1997. – V. 16, N 4. – P. 364-369.
6. Goldenberg, R.L. Intrauterine infection and preterm delivery /Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. //N. Engl. J. Med. – 2000. – V. 342. – P. 1500-1507.
7. Jobe, A.H. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia /Jobe A.H. //Semin. Neonatol. – 2003. – V. 8(1). – P. 9-17.
8. Neonatal Ureaplasma urealyticum colonissation and chronic lung disease /Jonsson B. et al. //Acta Pediat. – 1994. – V. 83. – P. 927-930.
9. Pulmonary Ureaplasma urealyticum is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants /Kotecha S., Hodge R., Schaber J.A. et al. //Pediat. Res. – 2004. – V. 55. – P. 61-68.
10. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum. /Mabanta C., Pryhuber G., Weinberg G., Phelps D. – Cochranre Database Syst. Rev., 2003.
11. Critical appraisal of the role Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques /Schelonka R., Katz B., Waites K., Bendjamin D. //Pediat. Infect. Dis. J. – 2005. – V. 24. – P. 1033.
12. Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung /Schmidt B., Cao L., Mackensen-Haen S. et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – V. 185(1). – P. 173-177.
13. Chlamidia trachomatis in neonatal respiratory distress of very preterm babies, biphasic clinical picture /Sollecito D. et al. //Acta Paediat. – 1992. – V. 81. – P. 788-790.
14. Speer, C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia /Speer C.P. //Semin. Neonatol. – 2003. – V. 8(1). – P. 29-38.
15. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants /Van Marter L.J., Dammann O., Allred E.N. et al. //J. Pediat. – 2002. – V. 140. – P. 171-176.
16. The Association between Early Tracheal Colonization and Bronchopulmonary Dysplasia /Young K., Moral T., Claure N. et al. //J. of Perinat. – 2005. – V. 25. – P. 403-407.

❖ ❖ ❖