

ЛАБОРАТОРНІ ПРОЯВИ СИНДРОМУ ФЕТАЛЬНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ В ЕКСТРЕМАЛЬНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.73.68-73>



В.В. БІЛА

к. мед. н., доцентка,
завідувачка кафедри акушерства,
гінекології та неонатології
Інституту післядипломної освіти
Національного медичного
університету імені
О.О. Богомольця, медична
директорка КНП «Перинатальний
центр м. Києва», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3139-2313

Контакти:

Біла Вікторія Володимирівна
Тел.: 0673234109
E-mail: bilaviktoria@ukr.net

ВСТУП

Плід може реалізувати запальну відповідь на дію бактеріальної, грибової, вірусної та протозойної інвазії, а також неінфекційних чинників [1]. Сьогодні думка про вагому роль системної запальної реакції матері в патогенезі передчасного розродження є провідною, пояснюючи як початок пологів на тлі інтактних мембран [2], так і саме явище розриву плодових оболонок [3]. 1998 року R. Gomez et al. дослідили перебіг неонатального періоду в 152 недоношених залежно від концентрації інтерлейкіну (ІЛ) типу 6 у пуповинній крові під час народження і шляхом мультифакторного аналізу встановили, що новонароджені з пуповинним вмістом ІЛ-6 більше ніж 11 пк/мл мали вищий рівень неонатальної смертності та тяжкої захворюваності [4].

2023 року Y. Wong і T. Khong обстежили 390 недоношених новонароджених і виявили, що частота синдрому фетальної запальної відповіді (СФЗВ) в них перевищує 50%. Вони встановили чітку кореляцію між СФЗВ та материнською запальною відповіддю, а також показали прогностичне значення клінічних ознак хоріоамніоніту та передчасного розриву плодових оболонок щодо розвитку СФЗВ [5].

Клінічне значення СФЗВ проявляється численними ознаками в розвитку новонародженого. Так, V. Yip та M. Jeffrey (2020) засвідчили складний вплив синдрому на нервову систему недоношеного новонародженого. Прозапальні цитокіни в надлишковій кількості пошкоджують олігодендроцити та нейрони, а активація власної імунної компоненти нервової системи – мікроглії – порушує процес мієлінізації та формування гематоенцефалічного бар'єра [6]. Тяжкість ураження нервової системи прямо корелює з вираженістю запальної реакції в хоріоні [7]. Наслідками цих змін є підвищений ризик внутрішньоушлуночкових крововиливів як у неонатальному періоді, так і в процесі подальшого розвитку дитини [8].

На підставі аналізу перебігу неонатального періоду у 800 недоношених із СФЗВ I. Mir et al. (2023) показали не лише зростання частоти некротичного ентероколіту, але і посилення його тяжкості [9].

Ранній неонатальний період у недоношених новонароджених характеризується значною варіабельністю лабораторних показників – від лейкоцитозу до лейкопенії, панцитопенії; зростанням вмісту біохімічних маркерів запального процесу [10].

Мета дослідження: проаналізувати лабораторні зміни в екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності критеріїв СФЗВ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проаналізовано показники гемограми, вмісту С-реактивного білка (СРБ) та прокальцитоніну в 405 недоношених новонароджених, які народились в Перинатальному центрі м. Києва. Новонароджених було розподілено за терміном гестації та особливостями пологів на групи:

- I група – 101 новонароджений в терміні 24–27 тижнів за пологів із передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО);
- II група – 102 новонароджених в терміні 24–27 тижнів за пологів на тлі інтактних мембран;
- III група – 100 новонароджених в терміні 28–34 тижнів за пологів, ускладнених ПРПО;
- IV група – 102 новонароджених в терміні 28–34 тижнів за пологів на тлі цілих оболонок.

У кожній групі було проаналізовано показники залежно від наявності лабораторного критерію СФЗВ – вмісту ІЛ-6 у пуповинній крові понад 11 пг/мл, визначеному під час народження методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів Semen Technology (США).

Показники гемограми визначалися на 24 годині життя на автоматичному аналізаторі Swelab Lumi (Швеція). Концентрації СРБ та прокальцитоніну визначалися хроматографічним методом за допомогою реактивів Alltest (Китай).

Статистичну обробку відмінностей між показниками в межах групи та залежно від СФЗВ проведено з використанням критерію Стюдента, де $p < 0,05$ свідчило про значущість відмінностей.

Дизайн дослідження погоджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи

та етики наукових досліджень НМУ імені О.О. Богомольця № 185 від 27.05.2024. Матері новонароджених надали письмову згоду на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ

Гемограма – найбільш поширене дослідження, що має до високу інформативність. Традиційно критерієм запальної реакції є вміст лейкоцитів та кількість їх молодих форм, а також рівні гемоглобіну та тромбоцитів. Поширеність відхилень цих показників від норми, визначених через 24 години від народження, наведена в таблиці 1.

Найдоступнішим критерієм запального процесу є зростання кількості лейкоцитів понад $12 \times 10^9/\text{л}$, утім ознака є малоспецифічною. На цей показник впливає багато чинників, серед яких викид стероїдних гормонів наднирниками, що супроводжує пологову діяльність. Хоч матеріал для дослідження набирался через 24 год після народження, і вплив пологів на показники вже зменшився, все ж частота виявлення цього явища в усіх групах новонароджених була високою – між 65 та 69%.

Більш чутливою ознакою активного запального процесу є збільшена кількість лейкоцитів – понад $20 \times 10^9/\text{л}$, що належить до лабораторних критеріїв сепсису. Таку лабораторну ознаку виявлено у щодесятого новонародженого, коли передчасні пологи (ПП) розпочинались на тлі цілого плодового міхура (у 10,7% – з гестаційним терміном 22–27 тижнів та в 13,7% – 28–34 тижні). Очікувано, що більш поширеним такий лейкоцитоз був серед новонароджених від ПП на тлі ПРПО – 30,7% та 45,0% відповідно (відмінності від груп I та III є статистично вірогідними). Привертає до себе увагу той факт, що попри більшу тривалість очікуваної тактики за ПРПО на

тлі екстремально недоношеної вагітності, ніж за ранніх ПП, та попри значно більшу поширеність лабораторної ознаки СФЗВ, частота високого лейкоцитозу в групі I була меншою, ніж у групі III.

Лейкопенія менше ніж $1,5 \times 10^9/\text{л}$ також належить до лабораторних критеріїв сепсису. Патогенетично ця ознака свідчить про більше виснаження імунної відповіді на тлі інфекційного процесу, ніж лейкоцитоз. Можна припустити, що СФЗВ у новонароджених I та II групи в разі розвитку інфекційного процесу сприяє саме прояву лейкопенії, а не лейкоцитозу. Лейкопенію виявлено в 13,9% екстремально недоношених новонароджених за пологів на тлі ПРПО та в 14,7% – за пологів на тлі цілих амніотичних мембран, у новонароджених за ранніх ПП – 7,0% та 2,0% відповідно.

Поява молодих форм лейкоцитів в об'ємі понад 10% від загальної кількості є ще однією ознакою септичного характеру. Відмінність між новонародженими за цією ознакою залежала від ПРПО. 12,7% новонароджених за пологів на тлі цілого плодового міхура мали таку лабораторну ознаку в терміні 22–27 тижнів та 11,8% – у терміні 28–34 тижнів; цю ж ознаку мали 25,7 та 24,0% малюків, народжених за пологів на тлі ПРПО, відповідно.

Виявлені зміни лабораторних показників викликали інтерес із погляду впливу на них СФЗВ, такий аналіз наведено в таблицях 2 та 3.

Як вже було зазначено вище, абсолютна більшість екстремально недоношених новонароджених мала підвищений вміст лейкоцитів у периферійній крові, однак він був недостатній для констатації септичного стану. Таке зростання вмісту лейкоцитів у недоношених дітей, народжених за пологів на тлі ПРПО, не залежало від наявності СФЗВ (66,7

Таблиця 1. Показники гемограми в недоношених новонароджених, абс. ч. (%)

Показник	Групи			
	I (n = 101)	II (n = 102)	III (n = 100)	IV (n = 102)
Лейкоцитоз більше ніж $12 \times 10^9/\text{л}$	67 (66,3%)	71 (69,6%)	66 (66,0%)	67 (65,7%)
Лейкоцитоз більше ніж $20 \times 10^9/\text{л}$	31 (30,7%) ¹	11 (10,8%)	45 (45,0%) ²	14 (13,7%)
Лейкопенія менше ніж $1,5 \times 10^9/\text{л}$	14 (13,9%)*	15 (14,7%)*	7 (7,0%) ²	2 (2,0%)
Молоді форми лейкоцитів понад 10%	26 (25,7%) ¹	13 (12,7%)	24 (24,0%) ²	12 (11,8%)
Гемоглобін менше ніж 120 г/л	45 (44,6%)*	48 (47,1%)*	24 (24,0%) ²	12 (11,8%)
Тромбоцити менше ніж $150 \times 10^9/\text{л}$	39 (38,6%)*	22 (21,6%)	28 (28,0%)	21 (20,6%)

* $p \leq 0,05$, порівняно з групою IV; ¹ $p \leq 0,05$, порівняно з групою II; ² $p \leq 0,05$, порівняно з групою IV.

Таблиця 2. Показники гемограми в екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності СФЗВ, абс. ч. (%)

Показник	I група – із СФЗВ (n = 78)	I група – без СФЗВ (n = 23)	II група – із СФЗВ (n = 80)	II група – без СФЗВ (n = 22)
Лейкоцитоз більше ніж $12 \times 10^9/\text{л}$	52 (66,7%)	15 (65,2%)	56 (70,0%)	15 (68,1%)
Лейкоцитоз більше ніж $20 \times 10^9/\text{л}$	25 (32,0%)	6 (26,1%)	9 (11,3%)	2 (9,0%)
Лейкопенія менше ніж $1,5 \times 10^9/\text{л}$	13 (16,7%)*	1 (4,3%)	14 (17,5%)*	1 (4,5%)
Молоді форми лейкоцитів понад 10%	20 (26,6%)	6 (26,1%)	10 (12,5%)	3 (13,6%)
Гемоглобін менше ніж 120 г/л	40 (51,3%)*	5 (21,7%)	42 (52,5%)*	6 (27,3%)
Тромбоцити менше ніж $150 \times 10^9/\text{л}$	35 (44,8%)*	4 (17,3%)	19 (23,8%)*	3 (13,6%)

* $p \leq 0,05$, порівняно з новонародженими із СФЗВ та без СФЗВ.

та 65,2% відповідно). Зростання вмісту лейкоцитів понад $20 \times 10^9/\text{л}$, що є лабораторним критерієм сепсису, було менш поширеним у таких новонароджених, але також не відрізнялось у дітей із СФЗВ та без нього (32,0 та 26,1% відповідно). Істотні відмінності виявлено щодо лейкопенії як одного з можливих діагностичних критеріїв сепсису – СФЗВ збільшували поширеність цієї ознаки з 4,3 до 16,7%. Таким чином, перебіг інфекційного процесу в новонародженого на тлі СФЗВ частіше супроводжувався лейкопенією. На частоту збільшення кількості молодих форм лейкоцитів понад 10% у новонароджених за дуже ранніх ПП СФЗВ не впливав: 26,6% – у дітей із запальними змінами пуповинної крові під час народження та 26,1% – без них.

Підібну закономірність виявлено й в екстремально недоношених новонароджених за пологів на тлі цілого плодового міхура. Поширеність помірного лейкоцитозу не залежала від СФЗВ – 70,0% та 68,1%, вираженого лейкоцитозу – і також була однаковою у новонароджених із запальною реакцією пуповинної крові та без неї (11,3 та 9,0% відповідно). 14 із 15 випадків виявленої лейкопенії в цій групі новонароджених були саме на тлі СФЗВ. Таку закономірність можна пояснити виснаженням кісткового мозку ще у внутрішньоутробному періоді внаслідок потужної цитокинової стимуляції щодо СФЗВ. На частоту високого вмісту молодих форм лейкоцитів СФЗВ не впливав.

Припущення про пригнічення кісткового мозку на тлі тривалої його внутрішньоутробної стимуляції може підтвердити й розподіл таких ознак, як анемія та тромбоцитопенія через 24 год від народження. В екстремально недоношених новонароджених таке явище спостерігалось частіше, ніж у недоношених, народжених за ранніх ПП. Наявність СФЗВ обумовлювала збільшення частоти анемії в недоношених дітей, народжених за пологів на тлі ПРПО, з 21,7 до 51,3%, у новонароджених за пологів на тлі цілого плодового міхура – з 27,3 до 52,5%. Слід зазначити, що через 24 год від

народження перивентрикулярні крововиливи ще не можуть бути причиною анемічного синдрому, тому зниження вмісту гемоглобіну має інше походження, а саме є наслідком пригнічення кісткового мозку. Так само спостерігаємо залежність тромбоцитопенії від СФЗВ в недоношених дітей цієї гестаційної категорії – 17,3 проти 44,8% в I групі та 13,6 проти 23,8% – в групі II.

Цей розподіл демонструє, що в недоношених новонароджених за ранніх ПП СФЗВ (у вигляді зростання вмісту прозапального ІЛ-6) асоціюється з проявами інфекційного процесу (значним лейкоцитозом та появою незрілих форм лейкоцитів). Наявність СФЗВ збільшує частоту вираженого лейкоцитозу із 16,7 до 45,0% у групі новонароджених за пологів на тлі ПРПО та з 11,2 до 75,0% у групі пологів на тлі цілого плодового міхура, частоту появи молодих форм лейкоцитів – з 10,0 до 45,0% у групі ПРПО. Запальна реакція в плоді цього гестаційного віку асоційована з інфекцією.

Універсальним маркером запального процесу є СРБ. Синтезований у печінці, він бере участь у реалізації імунної відповіді на проникнення до організму бактеріального збудника або масивну клітинну загибель. У новонароджених його вміст різко зростає при внутрішньоутробному інфікуванні. У таблиці 4 показано розподіл новонароджених за рівнем підвищеного вмісту СРБ.

Прокальцитонін є чутливим маркером саме запального процесу бактеріального характеру, що дозволяє відрізнити системну запальну реакцію від септичної.

У розподілі новонароджених за вмістом маркерів запального процесу привертає до себе увагу більша частка дітей зі значно підвищеною концентрацією і СРБ, і прокальцитоніну за пологів на тлі ПРПО, як порівнювати з пологами на тлі цілих амніотичних мембран. Збільшення часу від розриву плодових оболонок до розродження призводило до зростання частоти бактеріального інфікування новонародженого.

Таблиця 3. Показники гемограми в недоношених дітей, народжених за ранніх ПП, залежно від наявності СФЗВ, абс. ч. (%)

Показник	III група – із СФЗВ (n = 40)	III група – без СФЗВ (n = 60)	IV група – із СФЗВ (n = 4)	IV група – без СФЗВ (n = 98)
Лейкоцитоз більше ніж $12 \times 10^9/\text{л}$	28 (70,0%)	38 (36,7%)	3 (75,0%)*	25 (25,5%)
Лейкоцитоз більше ніж $20 \times 10^9/\text{л}$	18 (45,0%)*	10 (16,7%)	3 (75,0%)*	11 (11,2%)
Лейкопенія менше ніж $1,5 \times 10^9/\text{л}$	3 (7,5%)	4 (6,7%)	–	2 (2,0%)
Молоді форми лейкоцитів понад 10%	18 (45,0%)*	6 (10,0)	1 (25,0%)	11 (11,2%)
Гемоглобін менше ніж 120 г/л	9 (22,5%)	15 (25,0%)	1 (25,0%)	11 (11,2%)
Тромбоцити менше ніж $150 \times 10^9/\text{л}$	12 (30,0%)	16 (26,7%)	1 (25,0%)	20 (20,4%)

* $p \leq 0,05$, порівняно з новонародженими із СФЗВ та без СФЗВ.

Таблиця 4. Розподіл недоношених новонароджених за вмістом маркерів запального процесу, абс. ч. (%)

Показник	Групи			
	I (n = 101)	II (n = 102)	III (n = 100)	IV (n = 102)
СРБ = 0,5–30 мг/л	20 (19,8%) ¹	10 (9,8%)	25 (25,0%) ²	11 (10,8%)
СРБ більше ніж 30 мг/л	19 (18,8%) ¹	8 (7,8%)	27 (27,0%) ²	12 (11,8%)
Прокальцитонін більше ніж 0,5 нг/л	7 (6,8%) ¹	2 (2,0%)	12 (12,0%) ²	3 (3,0%)

¹ $p \leq 0,05$, порівняно з групою II; ² $p \leq 0,05$, порівняно з групою IV.

З огляду на описані вище результати, які свідчать про запальні зміни екстремально недоношених плодів, що не залежать від часу між розривом плодових оболонок та розродженням, на увагу заслуговував вплив цих змін на концентрацію маркерів запального процесу, що наведено в таблиці 5.

Цей розподіл демонструє, що на зростання концентрації маркерів інфекційного процесу в екстремально недоношених новонароджених не впливає збільшений рівень ІЛ-6 у пуповинній крові, як у разі пологів на тлі ПРПО, так і на тлі цілих амніотичних мембран. Іншу закономірність виявлено для новонароджених за ранніх ПП (таблиця 6).

СФЗВ у новонароджених за ранніх ПП тісно пов'язаний із маркерами інфекційного процесу, незалежно від тривалості періоду між розривом плодових оболонок і розродженням. Так, 45% новонароджених на тлі ПРПО в ці терміни мали значне зростання СРБ у поєднанні з високою концентрацією ІЛ-6 у пуповинній крові, і лише 16,7% – з нормальним вмістом прозапального цитокіну. Для прокальцитоніну ця частота становила 20,0 та 6,7% відповідно. Лише 4 новонароджених групи IV мали лабораторний критерій СФЗВ, в одного з них вміст СРБ був 10 мг/л, у трьох – понад 30 мг/л, ще троє мали діагностичне значення прокальцитоніну в крові.

ОБГОВОРЕННЯ

Лейкоцитоз – типова реакція організму як на інфекційний процес, так і на стресові чинники. D. Bartkeviciene et al. (2013) показали, що у новонароджених із СФЗВ більш виражений лейкоцитоз, ніж у разі відсутності лабораторного маркера СФЗВ, а також пряму кореляцію між вмістом ІЛ-6 у пуповинній крові та зростанням кількості лейкоцитів у периферійній крові [11].

Лейкемоїдна реакція новонароджених (збільшення кількості лейкоцитів в 1 мл периферійної крові понад 40×10^9 г/л або понад 2% бластних форм) є проявом інфекційного ураження. T. Nakamura et al. (2023) вивчали патогенетичний вплив гранулоцитарного колоніестимулювального фактора та ІЛ-6 на розвиток лейкемоїдної реакції в новонароджених із СФЗВ і показали пряму кореляцію між вмістом гранулоу-

цитарного фактора й ІЛ-6 у пуповинній крові та реєстрацією лейкемоїдної реакції протягом першої доби життя на тлі СФЗВ, а також її відсутність у новонароджених без СФЗВ [12]. Y. Shah et al. (2022) виявили залежність від лейкоцитозу негативних перинатальних наслідків протягом перших 24 год життя [13]. У даному дослідженні встановлена залежність стимуляції викиду лейкоцитів від СФЗВ лише в новонароджених за ранніх ПП.

Результати дослідження С. Gaetano (2023) засвідчили, що явище нейтропенії більш поширене в екстремально недоношених новонароджених, ніж серед усіх інших новонароджених [14], утім вагому роль у цьому ускладненні відіграє СФЗВ.

F. Catal et al. (2014) досліджували кількість тромбоцитів у недоношених новонароджених і показали, що цей їх рівень був значно нижчим у недоношених, які не вижили, ніж у тих, які пережили неонатальний період [15]. Крім того, обчислено чутливість вмісту тромбоцитів як прогностичного маркера неонатального сепсису – 97,8%, та специфічність – 78,7% [15]. S. Leush і M. Protsyk (2023) встановили меншу активність фібринолізу та водночас більшу активність факторів зсідання крові в екстремально недоношених новонароджених на відміну від новонароджених з більшим гестаційним терміном [16].

У своєму дослідженні С. Chen et al. (2019) виявили комбінацію тромбоцитопенії та лейкопенії протягом перших 24 год у 5,8% новонароджених і резюмували, що більше прогностичне значення для розвитку неонатального сепсису має не загальна кількість тромбоцитів, а їх середній об'єм [17].

СРБ – найбільш вивчений і визнаний лабораторний маркер системного запального процесу, проте все більше даних сьогодні свідчать про обмеженість його застосування через низьку чутливість [18]. Так, було показано зниження його вмісту в новонароджених протягом перших 12 год, особливо в разі абдомінального розродження [19].

A. Sofijanov et al. (2021) показали, що високий вміст СРБ в пуповинній крові є маркером не лише неонатального сепсису, але й респіраторних розладів не тільки в недоношених, але й у доношених новонароджених [20].

Прокальцитонін – білок, синтез якого різко посилюється на тлі системної запальної реакції, але лише в разі бактері-

Таблиця 5. Вміст маркерів запального процесу в екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності СФЗВ, абс. ч. (%)

Показник	I група – із СФЗВ (n = 78)	I група – без СФЗВ (n = 23)	II група – із СФЗВ (n = 80)	II група – без СФЗВ (n = 22)
СРБ = 0,5–30 мг/л	15 (19,2%)	5 (21,8%)	8 (10,0%)	2 (9,0%)
СРБ більше ніж 30 мг/л	15 (19,2%)	4 (17,4%)	6 (7,5%)	2 (9,0%)
Прокальцитонін більше ніж 0,5 нг/л	5 (6,4%)	2 (8,6%)	2 (2,5%)	–

Таблиця 6. Вміст маркерів запального процесу в недоношених за ранніх ПП залежно від наявності СФЗВ, абс. ч. (%)

Показник	III група – із СФЗВ (n = 40)	III група – без СФЗВ (n = 60)	IV група – із СФЗВ (n = 4)	IV група – без СФЗВ (n = 98)
СРБ = 0,5–30 мг/л	19 (47,5%)*	6 (10,0%)	1 (25,0%)	10 (10,2%)
СРБ більше ніж 30 мг/л	18 (45,0%)*	9 (16,7%)	3 (75,0%)	9 (9,2%)
Прокальцитонін більше ніж,5 нг/л	8 (20,0%)*	4 (6,7%)	3 (75%)	1 (1,0%)

* $p \leq 0,05$, порівняно з новонародженими із СФЗВ та без СФЗВ.

ального походження, що дозволяє використовувати його для диференційної діагностики септичного походження запалення [21].

A. Areia et al. (2020) вивчали можливість використання як прокальцитоніну, так і СРБ для прогнозування хоріоамніоніту на доклінічному етапі. Попри доведену роль обох маркерів у діагностиці системної запальної реакції, їх чутливість у виявленні хоріоамніоніту була невисокою (50% для прокальцитоніну та 72% для СРБ), як і специфічність (74 та 75% відповідно) [22]. X. Cui et al. (2022) виявили підвищений вміст прокальцитоніну в пуповинній крові недоношених із гестаційним терміном менше ніж 32 тижні на тлі СФЗВ [23]. S. Walker et al. (2022) виявили незначне зростання рівня прокальцитоніну в здорових новонароджених протягом перших 2 днів життя, але водночас і тісну кореляцію між концентрацією прокальцитоніну протягом перших 24 год життя та розвитком раннього неонатального сепсису [24]. M. Kaneko et al. (2022) показали, що рівень прокальцитоніну в пуповинній крові під час народження відображає тяжкість хоріоамніоніту, ризик неонатального сепсису, неонатальної

смерті та крововиливу в шлуночки головного мозку в новонароджених незалежно від терміну гестації [25]. У даному дослідженні показано вплив СФЗВ на зростання рівня прокальцитоніну протягом 24 год життя лише в недоношених дітей, народжених за дуже ранніх ПП.

ВИСНОВКИ

1. У недоношених дітей, народжених за дуже ранніх ПП, частіше, ніж у народжених за ранніх ПП, виявлялася лейкопенія. У разі ПРГО частіше, ніж за пологів на тлі інтактних мембран, виявлялася лейкоцитоз понад $20 \times 10^9/\text{мл}$ та збільшення частки молодих форм нейтрофілів понад 10%.

2. СФЗВ в екстремально недоношених новонароджених супроводжується зростанням частоти розвитку лейкопенії, тромбоцитопенії та анемії.

3. СФЗВ не впливає на збільшення рівня СРБ і прокальцитоніну в екстремально недоношених новонароджених.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jung E, Romero R, Yeo L, et al.

The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug;25(4):101–46. doi: 10.1016/j.siny.2020.101146

2. Загородня О, Моцюк Ю, Амерханова Т.

Пологова діяльність як прояв системної запальної реакції (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2023;4:79–84. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2023.285769

Zahorodnia O, Motsiuk Y, Amerkhanova T.

Polohova dialnist yak proiav systemnoi zapalnoi reaktsii (Ohliad literatury). *Reproductive health of woman.* 2023;4:79–84. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2023.285769

3. Яроцька ЮО, Загородня ОС.

Морфологія плаценти – від теорії до практики. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2021;9–10 (54–55):67–72. DOI: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252595

Zahorodnia O, Yarotska Ya.

Morfologhiia platsenty – vid teorii do praktyky. *Reproductive health of woman.* 2021;9–10(54–55):67–72. DOI: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252595

4. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al.

The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jul;179(1):194–202. DOI: 10.1016/S0002-9378(98)70272-8

5. Wong Y, Khong T.

Changing Laboratory Practice for Early Detection of a Fetal Inflammatory Response: A Contemporary Approach. *Diagnostics.* 2023; Jan 29;13(3):487. DOI: 10.3390/diagnostics13030487

6. Yap V, Jeffrey M.

Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug;25(4):101–10. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101110

7. Francis F, Bhat V, Mondal N, et al.

Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and outcome of preterm neonates – a prospective analytical study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Feb;32(3):488–92. doi: 10.1080/14767058.2017.1384458.

8. Herrera C, Kadari P, Pruszyński J, Mir I.

Impact of maternal infection on outcomes in extremely preterm infants. *Pediatr Res.* 2024 Jan;95(2):573–8. doi: 10.1038/s41390-023-02898-3.

9. Mir I, Sánchez-Rosado M, Reis J, et al.

Impact of fetal inflammatory response on the severity of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatr Res.* 2024 Apr;95(5):1308–15. doi: 10.1038/s41390-023-02942-2.

10. Collins A, Weitekamp J, Wynn J.

Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jul;103:F391–F394.

11. Bartkevičienė D, Pilypiene I, Drasutiene G, et al.

Leukocytosis as a prognostic marker in the development of fetal inflammatory response syndrome. *Libyan Journal of Medicine.* 2013 Oct 24;8(1). DOI: 10.3402/ljm.v8i0.21674

12. Nakamura T, Hatanaka D, Kusakari M, et al.

Neonatal Leukemoid Reaction with Fetal Inflammatory Response Syndrome Is Associated with Elevated Serum Granulocyte Colony Stimulating Factor and Interleukin-6. *The Tohoku Journal of experimental medicine.* 2018 Feb;244(2):145–9. DOI: 10.1620/tjem.244.145

13. Shah J, Balabramaniam T, Yang J, Shah P.

Leukopenia and Neutropenia at Birth and Sepsis in Preterm Neonates of <32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol.* 2022 Jul;39(09):0965–0972 DOI: 10.1055/s-0040-1721133

14. Gaetano C.

Neutropenia in preterm infants. *Current Pediatric Reviews* 2023;19(4):352–6(5) DOI: 10.2174/1573396319666221216121530

15. Catal F, Tayman C, Tonbul A.

Mean Platelet Volume (MPV) may Simply Predict the Severity of Sepsis in Preterm Infants. *Clin.Lab.*2014;60(7):1–8 DOI:10.7754/Clin.Lab.2013.130501

16. Леуш СС, Процик МВ.

Гемостаз у судосах пуповини і недоношених і екстремально недоношених новонароджених. *Український журнал здоров'я жінки.* 2023;4(167):35–9; doi 10.15574/HW.2023.167.35.

Leush SS, Protsyk MV.

Hemostasis in vessels of the umbilical cord in premature and extremely premature newborns. *Ukrainian Journal Health of Woman.* 2023;4(167):35–9; doi 10.15574/HW.2023.167.35.

17. Chen C, Essien M, Johnson A.

Use of mean platelet volume in the assessment of intrauterine infection in newborns with combined thrombocytopenia and leukopenia at birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019. Feb;34(3):346–52. DOI: 10.1080/14767058.2019.1608174

18. Колоскова ОК, Богуцька НК, Власова ОВ и др.

Окремі імунологічні біомаркери тяжкості перебігу неонатального сепсису в немовлят при різній запальній відповіді організму. *Здоров'я дитини.* 2023;18(2):127–34. DOI: 10.22141/2224-0551.18.2.2023.1573

Koloskova O, Bogutskaya N, Vlasova O, et al.

Some immunological biomarkers of the severity of neonatal sepsis in newborns depending on different inflammatory response. *Child's health.* 2023;18(2):127–34. DOI: 10.22141/2224-0551.18.2.2023.1573

19. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B.

An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012;102(1):25–36. doi: 10.1159/000336629.

20. Sofijanov A, Bojadzieva S, Naunova-Timovska S, et al.

Relationship of serum procalcitonin levels and c-reactive protein levels in newborns with sepsis in different types of respiratory support in intensive care unit. *Arch Pub Health.* 2021 Jun;13(1):39–47. DOI: 10.3889/aph.2021.5995

21. Jekarl D, Lee S, Lee J, et al.

Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2013 Apr;75(4):342–7. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.011.

22. Areia A, Areia M, Mota-Pinto A.

Procalcitonin in preterm rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Apr;303(4):917–24. DOI: 10.1007/s00404-020-05820-y

23. Cui X, Shi Y, Sun T, Fu J.

Role of umbilical cord blood procalcitonin in the noninvasive diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a pilot study. *Research Square.* 2024 Jun 8. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1723219/v1

24. Walker S, Harding I, Soomro K, et al.

An evaluation into the use of procalcitonin levels as a biomarker of bacterial sepsis to aid the management of intrapartum pyrexia and chorioamnionitis. *AJOG Glob Rep.* 2022 Aug;2(3):100064. doi: 10.1016/j.xagr.2022.100064.

25. Kaneko M, Muraoka J, Yamada N, Kodama Y.

Association between Chorioamnionitis Severity and Procalcitonin Levels in Umbilical Venous Blood. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2022;49(7), 160. DOI: 10.31083/j.ceog4907160

ЛАБОРАТОРНІ ПРОЯВИ СИНДРОМУ ФЕТАЛЬНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ В ЕКСТРЕМАЛЬНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

В.В. Біла, к. мед. н., доцентка, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та неонатології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, медична директорка КНП «Перинатальний центр м. Києва», м. Київ

Обґрунтування. Синдром фетальної запальної відповіді (СФЗВ) є патологічною відповіддю на зміни хоріона та проявляється неадекватним утворенням цитокінів і порушенням функції ендотелію.

Мета дослідження: проаналізувати лабораторні зміни в екстремально недоношених новонароджених залежно від наявності критеріїв СФЗВ.

Матеріали та методи. Проаналізовано поширеність лейкоцитозу та лейкопенії пуповинної крові, анемії та тромбоцитопенії, а також підвищеного вмісту С-реактивного білка та прокальцитоніну в 403 недоношених новонароджених залежно від наявності лабораторного критерію СФЗВ. Новонароджених було розподілено залежно від гестаційного терміну (I та II група – 24–27 тижнів, III та IV група – 28–34 тижнів) та наявності допологового розриву плодових оболонок (I та III група) або початку пологів на тлі інтактних мембран (II та IV групи).

Результати. Наявність СФЗВ збільшує частоту лейкопенії, анемії та тромбоцитопенії в екстремально недоношених новонароджених, у недоношених за ранніх передчасних пологів – частоту лейкоцитозу та появи молодих форм лейкоцитів. Підвищена концентрація С-реактивного білка та прокальцитоніну була більш поширеною за передчасного розриву плодових оболонок, ніж у разі початку пологів на тлі цілого плодового міхура. В екстремально недоношених новонароджених ця частота не залежала від наявності СФЗВ, таку залежність виявлено для недоношених за ранніх передчасних пологів.

Висновки. У недоношених новонароджених за дуже ранніх передчасних пологів частіше, ніж за ранніх передчасних пологів, виявлялася лейкопенія. За передчасного розриву плодових оболонок частіше, ніж за пологів на тлі інтактних мембран виявлявся лейкоцитоз понад $20 \times 10^9/\text{мл}$ та збільшена частка молодих форм нейтрофілів понад 10%. СФЗВ в екстремально недоношених новонароджених супроводжується зростанням частоти лейкопенії, тромбоцитопенії та анемії. СФЗВ не впливає на збільшення вмісту С-реактивного білка та прокальцитоніну в екстремально недоношених новонароджених.

Ключові слова: синдром фетальної запальної відповіді, передчасні пологи, екстремально недоношені новонароджені, лейкоцитоз, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, С-реактивний білок, прокальцитонін.

LABORATORY MANIFESTATIONS OF FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN EXTREMELY PREMATURE NEWBORNS

V.V. Bila, PhD, associate professor, head of the Department of Obstetrics, Gynaecology and Neonatology, Institute of Postgraduate Education of the O.O. Bogomolets National Medical University, medical director of the KNP Kyiv City Perinatal Centre

Background. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) is a pathological response to changes in the chorion and is manifested by inadequate cytokine production and endothelial dysfunction.

Objective of the study: to investigate laboratory changes in extremely premature newborns depending on the presence of FIRS criteria.

Materials and methods. The prevalence of umbilical cord blood leukocytosis and leukopenia, anemia and thrombocytopenia, as well as increased levels of C-reactive protein and procalcitonin in 403 premature newborns was analyzed depending on the presence of FIRS laboratory criteria. Newborns were divided depending on the gestational age (I and II groups – 24–27 weeks, III and IV groups – 28–34 weeks), and the presence of prenatal rupture of the fetal membranes (I and III groups) or the onset of labor with intact membranes (II and IV groups).

Results. FIRS increases the frequency of leukopenia, anemia, and thrombocytopenia in extremely premature newborns, and the frequency of leukocytosis and the appearance of young forms of leukocytes in premature infants from early preterm labour. Elevated levels of C-reactive protein and procalcitonin were more common in cases of premature rupture of membranes than in cases of labor with intact amniotic sac. This frequency did not depend on the presence of FIRS in extremely premature newborns; such dependence was outlined for premature infants from early preterm labour.

Conclusions. Leukopenia is more often found in premature babies from very early premature births than from early premature births. More than $20 \times 10^9/\text{ml}$ leukocytosis and an increased proportion of young forms of neutrophils of more than 10% were found in the case of premature rupture of the fetal membranes, more often than during childbirth with intact membranes. In extremely premature newborns FIRS was accompanied by an increased frequency of leukopenia, thrombocytopenia, and anemia. FIRS do not increase levels of C-reactive protein and procalcitonin in extremely premature newborns.

Keywords: fetal inflammatory response syndrome, premature birth, extremely premature newborns, leukocytosis, leukopenia, anemia, thrombocytopenia, C-reactive protein, procalcitonin.