

Ранние ультразвуковые признаки спленомегалии у новорожденныхС. А. Перепелица^{1,2}, С. В. Алексеева³, О. В. Возгомент⁴¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2³ Родильный дом Калининградской области № 1, Россия, 236041, г. Калининград, ул. Клиническая, д. 81⁴ Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Т. Фрунзе, д. 16**Early Ultrasound Signs of Splenomegaly in Neonates**Svetlana A. Perepelitsa^{1,2}, Svetlana V. Alekseeva³, Olga V. Vozgoment⁴¹ Emmanuel Kant Baltic Federal University

14 Aleksandr Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

³ Kalinigrad District Maternity House No. 1,

81 Klinicheskaya Str., Kaliningrad 236016, Russia

⁴ Central Research Institute of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Russian Ministry of Health, 16 T. Frunze Str., 119991 Moscow, Russia

Цель исследования — поиск ранних неинвазивных (ультразвуковых) диагностических критериев спленомегалии у новорожденных с высоким риском развития врожденной или постнатальной инфекции.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 163 новорожденных ребенка первой недели жизни. Всех новорожденных, включенных в исследование, отнесли в группу высокого риска по реализации внутриутробной инфекции (ВУИ). Детей, в зависимости от массы тела при рождении, разделили на две группы: группа «А» — 80 доношенных новорожденных с нормальной массой тела при рождении и группа «В» — 83 доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Проводили комплексное обследование новорожденных, включая ультразвуковое исследование селезенки.

Результаты. Увеличение коэффициента массы селезенки (Km) обнаружили у новорожденных с высоким риском развития инфекционного процесса: врожденными пороками развития челюстно-лицевой области, желудочно-кишечного тракта, а также при перинатальном контакте с различными микроорганизмами. Увеличение массы селезенки и Km отражают состояние иммунного органа новорожденного в ответ на неблагоприятное, в том числе, инфекционное воздействие.

Заключение. Ультразвуковое исследование морфометрических характеристик селезенки у новорожденных с различными нозологическими формами является доступным методом ранней диагностики спленомегалии. Наиболее чувствительным показателем является коэффициент массы селезенки (Km), отражающий реакцию иммунного органа на неблагоприятное перинатальное воздействие, в том числе контакт с инфекционным агентом. Средняя величина коэффициента массы селезенки находится в диапазоне от 1,1 до 3,0. При увеличении показателя более 4, увеличивается риск развития инфекционного заболевания. Данный метод может использоваться в качестве скрининга у новорожденных разного гестационного возраста, включенных в группу высокого риска по врожденной или ранней постнатальной инфекции.

Ключевые слова: селезенка; коэффициент массы селезенки; иммунитет; ультразвуковое исследование; внутриутробная инфекция

The purpose of the study is to determine early non-invasive (ultrasound) diagnostic criteria of splenomegaly in neonates with a high risk of congenital or postnatal infection.

Materials and methods. In the prospective study, 163 newborn infants of the first week of live were included. All neonates included in the study were classified as possessing a high risk of an intra-uterine infection (UI). Depending on the birth weight, the infants were split into two groups: group «A» — 80 full-term newborns with normal birth weight, and group «B» — 83 full-term newborns with fetal growth restriction (FGR). A comprehensive examination of newborns including spleen ultrasound was carried out.

Адресс для корреспонденции:Светлана Александровна Перепелица
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru**Correspondence to:**Svetlana A. Perepelitsa
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Results. An increased spleen weight coefficient (Km) was found in newborns with high risk of infection development that included congenital oromaxillofacial and gastrointestinal defects, perinatal contacts with various microorganism. The increased spleen weight and Km reflected conditions of the immune system organ of the newborn in response to an adverse exposure including infection.

Conclusion. Ultrasound examination of morphometrical characteristics of the spleen in newborns with various medical conditions represents a convenient and simple method of early diagnosis of splenomegaly. The most sensitive index is the spleen weight coefficient (Km), which reflects the immune system organ response to an adverse perinatal exposure including contact with an infectious agent. The mean spleen weight coefficient is within the range of 1.1 to 3.0. When the index exceeds 4, the risk of development of an infectious disease increases. This method can be used as a screening approach for newborns of different gestation age who have been included in the high-risk group based on a congenital or early postnatal infection.

Keywords: *spleen; spleen weight coefficient; immunity; ultrasound examination; intra-uterine infection*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-4-58-66

Введение

Врожденные, внутриутробные, инфекции (ВУИ) и сепсис являются основной причиной заболеваемости и смертности новорожденных, т.к. они наиболее восприимчивы к различным патогенным микроорганизмам [1–3]. Известно, что перинатальные инфекции являются основной причиной преждевременных родов, а также установлена связь между антенатальным воспалением и неблагоприятными исходами для новорожденных. В случаях развития ВУИ, мишенями инфекции являются легкие, желудочно-кишечный тракт и кожа плода, и в них наиболее часто развивается антенатальное воспаление [3]. В связи с чем, научный поиск ранних диагностических критериев внутриутробных инфекций остается приоритетным направлением [4–6].

Считается, что новорожденные обладают не совершенной иммунной системой, что делает их уязвимыми для инфекции, и это является причиной тяжелого течения заболеваний и генерализации инфекционного процесса [1, 7]. Все больше биомедицинских исследований сосредоточено на более полном понимании иммунитета и функции иммунокомпетентных органов на раннем этапе жизни. Подобные исследования могут не только выявить новое в иммунном онтогенезе, но и способствуют разработке новых методов ранней диагностики и лечения.

Фетальные иммунные реакции в значительной степени зависят от врожденного иммунитета, поскольку адаптивный иммунный ответ не полностью созрел в раннем неонатальном периоде. Антенатальная воспалительная реакция на инфекционные раздражители оказывает разностороннее воздействие на плод, и может потенциально влиять на его внутриутробный, а затем и постнатальный иммунный ответ. Иммунная система, как плода, так и недоношенного новорожденного из-за морфологической и функциональной незрелости имеет ограниченную способность полноценного

Introduction

Congenital intra-uterine infections (IUI) and sepsis are the main causes of newborns' morbidity and mortality because neonates are most susceptible to various pathogenic microorganisms [1–3]. It is known that perinatal infections represent the main cause of premature delivery; a link between antenatal inflammation and unfavorable outcomes for newborns has been established. In IUI, the infection targets are the fetus lungs, gastrointestinal tract and skin where an antenatal inflammation develops most frequently [3]. In this connection, research for early diagnostic criteria of intra-uterine infections remains a priority [4–6].

Newborns are believed to possess an imperfect immune system, which makes them susceptible to an infection, thus being the cause of disease severity and infectious process generalization [1,7]. Increasingly more biomedical studies focus on more comprehensive understanding of the immunity and function of immunocompetent organs at an early stage of life. These studies might not only find something new in the immunity ontogenesis, but also assist development of new methods of early diagnosis and treatment.

Fetal immune responses largely depend on the congenital (innate) immunity since the adaptive immune response is not yet fully mature in an early neonatal period. The antenatal inflammatory response to infective stimuli renders a versatile impact on the fetus and can potentially influence on its intra-uterine and later postnatal immune responses. The immune system both of the fetus and preterm newborn has a limited capability for a complete immune responses due to the morphological and functional immaturity [8, 9]. Therefore, the immune responses of both the fetus and newborn largely depends on two essential factors: perinatal conditions for its physiological development since early gestation process and the level of maturity of the innate immune system [9, 10].

The immune response of infants younger than 2 months of age is characterized by congenital polarization of Th-2- and Th-17 cells, weak Th1 polar-

иммунного ответа [8, 9]. Поэтому иммунный ответ плода и новорожденного в значительной степени зависит от двух важнейших факторов: перинатальных условий для ее физиологического развития с ранних сроков гестационного процесса; степени зрелости врожденной иммунной системы [9, 10].

Иммунный ответ детей до 2-х месяцев жизни характеризуется врожденной поляризацией клеток Th-2- и Th-17, слабой Th1-поляризацией и низким врожденным антивирусным ответом интерферона (IFN). Нарушенный иммунный ответ Th-17 у недоношенных новорожденных способствует повышенной восприимчивости к инфекциям, вызванными внеклеточными микроорганизмами, такими как *E. coli* и *Candida* spp. [7]. Нарушения Th1-ответов способствуют повышенному риску инфицирования *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* и вирусом простого герпеса, которые являются внутриклеточными патогенами.

Селезенка, как иммунный орган, играет важную роль в модуляции иммунной системы, дифференцировке и активации T- и B-клеток, продукции антител в белой пульпе. Селезеночные макрофаги способны удалять бактерии из крови, тем самым препятствуют генерализации инфекционного процесса и развитию сепсиса [11].

Кроме того, селезенка активно реагирует на появление широкого спектра патологических расстройств. К ним относятся врожденные аномалии, инфекционные и воспалительные заболевания, сосудистые расстройства, доброкачественные и злокачественные опухоли. Крайне важно распознавать и правильно интерпретировать вариационный спектр аномалий, которые могут включать селезенку, во избежание ненужных инвазивных процедур и для выбора эффективного лечения [12].

Селезенка считается «забытым органом» среди радиологов и клиницистов, хотя она хорошо визуализируется при компьютерной томографии брюшной полости и магнитно-резонансной томографии [11].

Наиболее перспективным является применение неинвазивных, ультразвуковых методов диагностики для ранней верификации инфекционного процесса у новорожденных [13, 14]. Ультрасонографическая оценка размеров селезенки является надежным и объективным критерием реакции органа на возможный инфекционный процесс [15–17].

Цель исследования — поиск ранних неинвазивных (ультразвуковых) диагностических критериев спленомегалии у новорожденных с высоким риском развития врожденной или постнатальной инфекции.

ization, and low congenital antiviral response of interferon (IFN). The disturbed immune response of Th-17 in preterm infants promotes higher susceptibility to infections caused by extracellular microorganisms such as *E. coli* and *Candida* spp [7]. Th1 response disturbances facilitate the increased risk of infection by *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* and herpes simplex virus, which are intracellular pathogens.

The spleen, being an organ of immunity, plays an important role in the immune system modulation, differentiation and activation of T- and B-cells, production of antibodies in the white pulp. Splenic macrophages are capable of eliminating bacteria from blood preventing infection process generalization and development of sepsis [11].

Besides, the spleen responses may lead to appearance of a wide range of pathological disorders, such as congenital abnormalities, infectious and inflammatory diseases, vascular disorders, benign and malignant tumors. It is important to recognize and interpret correctly the variation range of abnormalities related to spleen functioning in order to avoid unnecessary invasive procedures and choose an effective treatment [12].

The spleen is regarded a ‘forgotten’ organ among radiologists and clinicians though it is well visualized by abdominal computer tomography and magnetic resonance tomography. [11].

Implementation of non-invasive ultrasound diagnostic techniques for early verification of an infective process in newborns is the most promising [13, 14]. Ultrasonographic assessment of the spleen size has been demonstrated as a reliable and objective criterion of the organ’s response to a possible infection in children [15–17].

Purpose of the study: to determine early non-invasive (ultrasound) diagnostic criteria of splenomegaly in newborns with a high risk of a congenital or postnatal infection.

Materials and Methods

A prospective ultrasound study was carried out in 2016–2018. The study included 163 neonates of the first week of age. Depending on the birth weight, the infants were split into two groups: group ‘A’ — 80 full-term newborns with normal birth weight, and group ‘B’ — 83 full-term newborns with fetal growth restriction (FGR). Basic clinical characteristics of the infants are given in table 1. At birth, the group ‘A’ infants had a greater weight, height, and body surface area versus the group ‘B’ infants ($P < 0.001$). No statistically significant differences in the parity of pregnancy and delivery, gestation age, or Apgar score on the 1st and 5th minutes of life were found between the groups.

In group ‘A’, 30% of newborns did not have diseases during the early neonatal period, but, based on their perinatal anamnesis, they were included in the risk group as possessing signs of adaptation disturbance and IUI development. Newborns from this group were subjected to a comprehensive examination including ultrasound. In

Таблица 1. Основные клинические характеристики новорожденных, $M \pm SD$, Me (Q1;Q3).
Table 1. Basic clinical characteristics of newborns, $M \pm SD$, Me (Q1; Q3).

Indices	Index values in groups		P
	«А», n=80	«В», n=83	
Gestation age, weeks	38.6±1.3	37.6±1.5	0.1
Birth weight, gram	3557±408	2582±290*	0.0001
Birth height, cm	51±2	46.9±2*	0.0001
Body surface area (S), m ²	0.225±0.02	0.183±0.01*	0.0001
Pregnancy parity	1.5 [1; 3]	2 [1; 4]	0.6
Delivery parity	1 [1; 2]	2 [1; 3]	0.1
Apgar score at the 1 st minute	8	8	0.3
Apgar score at the 5 th minute	9[8;9]	9[8;9]	0.6

Note.* — $P < 0.05$ — statistically significant differences between the groups.

Примечание. Для табл. 1, 2: Indices — показатели; index values in groups — значения показателей в группах; gestation age, weeks — срок гестации, недель; birth — при рождении; weight/height — масса тела/рост; body surface area — площадь поверхности тела; parity — паритет; pregnancy/delivery — беременности/родов; apgar score — баллы по шкале Апгар. * — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами.

Материал и методы

Проводили проспективное ультразвуковое исследование в 2016–2018 годах. В исследование включено 163 новорожденных ребенка первой недели жизни. Детей, в зависимости от массы тела при рождении, разделили на две группы: группа «А» — 80 доношенных новорожденных с нормальной массой тела при рождении и группа «В» — 83 доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Основные клинические характеристики детей представили в таблице 1. При рождении новорожденные группы «А», по сравнению с детьми группы «В», имели большие массу тела, рост и площадь поверхности тела ($p < 0,001$). Статистически значимых отличий по паритету беременности и родов, гестационному возрасту и оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни между группами не выявили.

В группе «А» 30% новорожденных не имели заболеваний в раннем неонатальном периоде, но на основании перинатального анамнеза их отнесли в группу риска по нарушению адаптации и развитию ВУИ, в связи с чем, им провели полное обследование, включая ультразвуковое исследование. В остальных случаях ранний период адаптации осложнился развитием неонатальной желтухи у 40% новорожденных, церебральной ишемии — у 8,7%, изоиммунизацией по АВО-системе — у 7,5%, кефалогематомой и недоношенностью — у 5%, врожденными пороками развития, требующими оперативной коррекции — у 3,8%.

В группе «В» заболеваемость была представлена следующими нозологическими формами: ЗВУР — 71,1%, морфологическая незрелость на фоне недоношенности — 26,5%, врожденные пороки развития, требующие оперативной коррекции — 2,4%.

Факторы перинатального риска для новорожденного по развитию ВУИ: угроза прерывания в различные сроки, аномалии плацентации, инфекционные заболевания матери во время беременности, преждевременные роды, олигогидрамнион, полигидрамнион, мекониальные околоплодные воды. На основании этих факторов, всех новорожденных, включенных в исследование, отнесли в группу высокого риска по реализации ВУИ.

При рождении новорожденным оказали первичную или реанимационную помощь, в соответ-

other cases, the early period of adaptation was complicated by the development of neonatal jaundice in 40% of newborns, cerebral ischemia — 8.7%, ABO isoimmunization — 7.5%, blood tumor of head and prematurity — 5%, congenital defects requiring operative correction — 3.8%.

In group 'B', morbidity represented the following nosological forms: FGR — 71.1%, morphological immaturity at the background of prematurity — 26.5%, congenital defects requiring operative correction — 2.4%.

Perinatal risk factors for a newborn as regards IUI included: threatened miscarriage at different gestation periods, placentation abnormalities, infectious diseases of the mother during pregnancy, premature delivery, oligohydramnios, polyhydramnios, meconium amniotic fluid. On the basis of those factors, all newborns included in the study were classified as high risk of IUI development.

At birth, all newborns received primary or resuscitation aid according to the profile of «neonatology» medical care procedure [18].

The following analytical methods were utilized in the study:

1. Analysis of the pregnancy anamnesis data, on the basis of which the risk of intra-uterine infection was established;

2. Clinical evaluation of the infant's condition including the Apgar score (AS) at the 1st and 5th minute after birth;

3. Clinical evaluation of the infant's condition including daily visual examination, identification of signs of diseases typical for the early neonatal period;

4. Standard ultrasound examination of the spleen using Accuvix XG expert-class ultrasound scanner equipped with an 8 MHz sensor, during which the echo structure of the body and its homogeneity were assessed, and 3 linear sizes of the organ were measured: length, width, and thickness of the spleen;

5. Mathematical calculation of the spleen weight according to formula: $m = 0.34 \times L^2 \times h$, where L is the spleen length, h is the spleen thickness (cm);

6. Mathematical calculation of the spleen weight coefficient (Km) according to formula: $1000m / \text{infant's weight (gram)}$;

7. Mathematical calculation of the relation of spleen weight to height (KI) according to formula: $\text{spleen weight (g)} / \text{infant's height (cm)}$;

8. Mathematical calculation of the relation of spleen weight to body surface area (Ks) according to formula: $\text{spleen weight (g)} / \text{infant's body surface area (m}^2\text{)}$ [19];

ствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» [18].

В работе применяли следующие методы исследования:

1. Анализ анамнестических данных течения беременности, на основании которых выставляли риск реализации внутриутробной инфекции;

2. Клиническая оценка состояния ребенка при рождении, включающая оценку по шкале Апгар (ОА) на 1-й и 5-й минутах после рождения;

3. Клиническая оценка состояния ребенка, включающая ежедневный осмотр, выявление признаков заболеваний, характерных для раннего неонатального периода;

4. Стандартное ультразвуковое исследование селезенки на ультразвуковом сканере экспертного класса «Acuson XG» с частотой датчика 8 МГц, во время которого оценивали эхоструктуру органа, ее однородность, измеряли 3 линейных размера органа: длину, ширину и толщину селезенки;

5. Математический расчет массы селезенки по формуле: $m=0,34 \times L^2 \times h$, где L — длина селезенки, h — толщина селезенки (в см);

6. Математический расчет коэффициента массы селезенки (K_m) по формуле: $1000 m/\text{масса тела ребенка}$ (в граммах);

7. Математический расчет отношения массы селезенки к росту (K_l) по формуле: $\text{масса селезенки (г)} / \text{рост ребенка (см)}$;

8. Математический расчет отношения массы селезенки к площади поверхности тела (K_s) по формуле: $\text{масса селезенки (г)} / \text{площадь поверхности тела ребенка (м}^2\text{)}$ [19];

9. Математический расчет площади поверхности тела по формуле Мостеллера (1987 г.)

10. Статистическую обработку данных провели с помощью программы Statistica 6 (USA). При сравнении полученных данных использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Для данных, распределение которых в вариационном ряду носило нормальный характер, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для количественных признаков, отличных от нормального распределения, определяли медиану (Me) и межквартильный размах ($Q1; Q3$). Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении ультразвукового сканирования выявили, что у всех новорожденных, включенных в исследование, селезенка имеет четкий контур, паренхима однородной структуры, изоэхогенная, мелкозернистая. Результаты ультразвукового морфометрического исследования органа представили в табл. 2. При исследовании выявили, что длина и толщина селезенки достоверно больше у новорожденных группы «А», по сравнению с пациентами группы «В». При анализе расчетных показателей установили, что масса селезенки, K_l и K_s статистически значимо выше у детей группы «А», по сравнению с новорожденными группы «В», т.е. эти показатели зависят от ант-

9. Mathematical calculation of the body surface area according to the Mosteller formula (1987);

10. Statistical processing of data was carried out with the aid of Statistica 6 (USA) software. To determine the distribution of variables, the Kolmogorov-Smirnov test was used. For variables, distribution of which was determined as normal, the arithmetic mean (M) and standard deviation (SD) were computed. For quantitative variables that differed from normal distribution the median (Me) and interquartile range ($Q1; Q3$) were calculated. Differences were considered significant at a significance level of $P < 0.05$.

Results and Discussion

Ultrasound scanning established that in all newborns included in the study the spleen possesses a clear contour, the parenchyma has a homogeneous structure and is isoechoic, fine granular. The findings of ultrasound morphometric analysis of the organ are presented in table 2. The study revealed that the spleen length and thickness are significantly larger in the newborns of group 'A' compared to the newborns of group 'B'. Analysis of calculated indices established that the spleen weight — K_l and K_s — is significantly increased in the infants of group 'A' versus the infants of group 'B' because these indices depend on the anthropometric data of a newborn ($P < 0.001$). There were no significant differences in K_m between patients of both groups, the suggested evaluation criterion was not dependent on the birth weight or height of an infant ($P = 0.2$).

The incidence of K_m in the groups is shown on fig. 1. $K_m < 1$ occurred in 5% of infants of group 'A' and in 1.2% of infants of group 'B'. The index value within the range of 1.1 to 3 occurred in 72.5% of newborns of group 'A' and 83.1% of newborns of group 'B'. K_m increase over 4 was recorded in 3.8% and 4.8% of infants, respectively. Significant differences between the groups were not found ($P > 0,05$).

The morphometric indices of the spleen of group 'A' newborns related to nosology are given in table 3. There was no difference in morphometric indices of the spleen between nosology groups.

However, individual changes of the figures under analysis were discovered. In group 'A', in the infants with adverse perinatal infection anamnesis (during pregnancy mothers experienced ARVI, in one case, exacerbation of herpes virus infection was noted), increase of K_m over 4 (4.8 and 8.9), K_l to 0.4 and 0.6, and K_s to 78.2 and 144.6 was found. In one newborn, the early neonatal period was complicated by development of conjugated jaundice; in the other, a congenital defect of the anterior abdominal wall — embryonal hernia that required surgery — was found. Both infants were in the group of risk of a congenital or early postnatal infection, the analyzed morphometric indices of the spleen (K_m , K_l , and K_s) were increased, which proved the fact of the organ's immune response at

Таблица 2. Сравнительный анализ морфометрических показателей селезенки у новорожденных ($M \pm SD$, min-max).**Table 2. Comparative analysis of morphometric parameters of the spleen in newborns ($M \pm SD$, min-max).**

Indices	Value of indexes in groups		P
	«А», n=80	«В», n=83	
Spleen length, cm	3.7±0.5* (2.2–5.5)	3.3±0.5 (2.4–4.6)	0.0001
Spleen thickness, cm	1.7±0.3* (1.1–2.5)	1.5±0.3 (0.8–2.7)	0.0008
Spleen weight, gram	8.6±4.3* (2.2–36)	5.9±2.4 (2.1–15.1)	0.0001
Km	2.4±1.1 (0.6–8.8)	2.3±0.9 (0.9–5.8)	0.2
Kl	0.16±0.07* (0.04–0.64)	0.12±0.04 (0.04–0.32)	0.00002
Ks	37.8±17.4* (9.8–144.6)	32.1±12.7 (12.9–78.7)	0.004

Note.* — $P < 0.05$ — statistically significant differences between the groups.

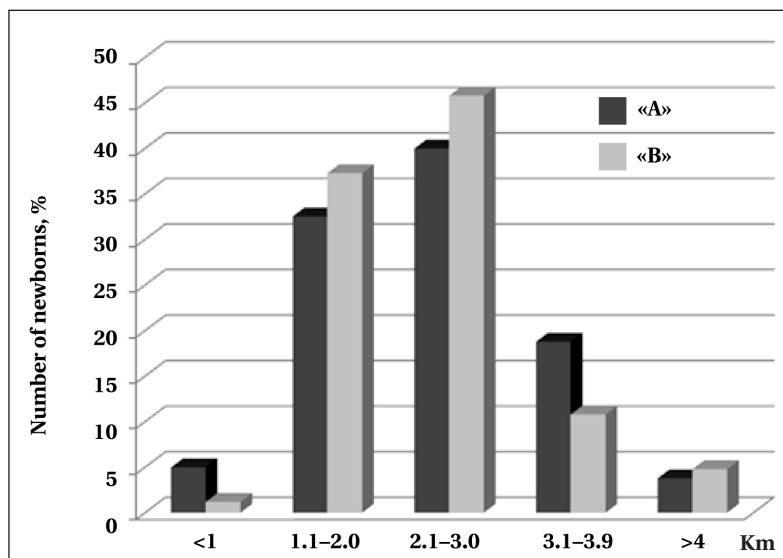
Примечание. Для табл. 2, 3: Spleen — селезенка; length — длина; thickness — толщина; weight — масса.* — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами.

ропометрических данных новорожденного ребенка ($p < 0,001$). Достоверных отличий по величине Km между пациентами обеих групп не выявили, предлагаемый критерий оценки не зависел от массы и роста ребенка при рождении ($p = 0,2$).

Частоту встречаемости Km в группах представили на рис. 1. Величина Km < 1 была у 5% детей группы «А» и 1,2% в группе «В». Величина показателя в диапазоне от 1,1 до 3 встречалась у 72,5% новорожденных группы «А» и 83,1% группы «В». Повышение Km более 4 зарегистрировали у 3,8% и 4,8% детей, соответственно. Статистически значимых отличий между группами не выявили ($p > 0,05$).

Морфометрические показатели селезенки новорожденных группы «А», в зависимости от нозологических форм, представили в табл. 3. Изучаемые морфометрические показатели селезенки не отличались между группами нозологий.

Однако выявили индивидуальные изменения исследуемых величин. В группе «А» у детей с неблагоприятным перинатальным инфекционным анамнезом (матери во время беременности переболели ОРВИ, в одном случае отмечали обострение герпес-вирусной инфекции) выявили увеличение Km более 4 (4,8 и 8,9), Kl до 0,4 и 0,6 и Ks до 78,2 и 144,6. У одного новорожденного течение раннего неонатального периода осложнилось развитием конъюгационной желтухи, в другом — выявили врожденный порок развития передней брюшной стенки — грыжа пупочного канатика, требующий оперативного лечения. Оба ребенка находились в группе риска по развитию врожденной или ранней постнатальной инфекции, исследуемые морфометрические показатели селезенки (Km, Kl и Ks) были повышены, что подтверждает факт иммунного отве-



Распределение новорожденных в зависимости от коэффициента массы селезенки.

Distribution of newborns by the spleen weight coefficient.

Примечание. Number of newborns — число новорожденных.

the preclinical level, i.e. there was an early response of the spleen to an infective agent.

Increased spleen weight and Ks were also found in 2.5% of cases. In one case, there was ABO-isoimmunization, jaundice, the spleen weight was equal to 16.5 g, Km=4, and Ks=66.6; the other had a congenital left ovary cyst of a large size, the spleen weight was equal to 12 g, Km=3.4, Ks=52.8. With the help of ultrasonography, early enlargement of the spleen was detected.

All newborns were subjected to an early examination, comprehensive treatment including antibacterial therapy preventing development of a congenital infection or postnatal complications.

In group 'B', in 4.8% of newborns, increase of all calculated indices of the spleen, which were studied, was revealed. The greatest changes of the indices studied were discovered in the newborn with an inferior jaw neoplasm. The birth weight of the infant was 2830 g, the spleen weight amounted to 15.1 g, Km was equal to 5.34, Kl — 0.32, and Ks - 78.7. Histological analysis of the section identified

та органа на доклиническом уровне, т. е. имела место ранняя реакция селезенки на инфекционный агент.

Увеличение массы селезенки и Ks выявили также в 2,5% случаев. В одном случае имела место изоиммунизация по АВО-системе, желтушная форма, масса селезенки составляла 16,5 г, Km=4, а Ks=66,6, в другом — врожденная киста левого яичника больших размеров, масса селезенки составляла 12 г, Km = 3,4, Ks=52,8. С помощью ультрасонографии выявляли раннее увеличение селезенки.

Всем новорожденным проводили раннее обследование, комплексное лечение, в том числе антибактериальную терапию, препятствующую развитию врожденной инфекции или постнатальных осложнений.

В группе «В» у 4,8% новорожденных выявили увеличение всех исследуемых расчетных показателей селезенки. Наибольшие изменения исследуемых показателей выявили у новорожденного с новообразованием нижней челюсти. Ребенок родился с массой тела 2830 г, масса селезенки составляла 15,1 г, величины Km — 5,34, Kl — 0,32, Ks — 78,7. При гистологическом исследовании препарата выявили зернисто-клеточную опухоль с признаками очагово-инфильтративного и эрозивного воспаления. В этом случае имело место сочетание признаков воспаления на фоне опухолевого процесса и ответ селезенки, как иммунного органа.

Увеличение исследуемых показателей обнаружили у новорожденных с высоким риском развития инфекционного процесса: перинатальный контакт по вирусному гепатиту С; вирус-выделение простого герпеса 1 и 2-го типа. В этих случаях индивидуальные исследуемые показатели превышали средние значения в группе и составляли: масса селезенки — 12,1–13,8 г, Km — 5,2–5,9, Kl — 0,26–0,29, Ks — 73,8–75,2.

Все новорожденные с первых часов жизни получали этиологическое и патогенетическое лечение, и развития инфекционного заболевания, или инфекционного осложнения не произошло. Выявленные изменения были ассоциированы с вероятностью развития инфекционного процесса.

Таким образом, увеличение массы селезенки и численного значения коэффициентов отражают перинатальное состояние иммунного органа новорожденного в ответ на неблагоприятное перинатальное воздействие, в том числе инфекционное.

У здоровых новорожденных, включенных в исследование, ультразвуковые морфометрические показатели селезенки соответствовали физиологическим значениям и

a granular-cell tumor with signs of focal-infiltrative and erosive inflammation. In that case, there was a combination of signs of inflammation due to malignancy and tumor-induced responses of the spleen as an organ of immunity.

Increased indices under study were found in newborns with a high risk of infection development: perinatal contact with viral hepatitis C; type 1 and 2 herpes simplex shedding. In those cases, the individual indices exceeded the mean values for the group representing as follows: spleen weight — 12.1–13.8 g, Km — 5.2–5.9, Kl — 0.26–0.29, and Ks — 73.8–75.2.

From the first hours of life, all newborns received causal and pathogenic treatment, and the development of an infectious disease or infectious complication did not occur. The identified changes were associated with the probability of infection development.

Hence, the increase of the spleen weight and numerical values of coefficients reflects the perinatal condition of the newborn's immunity organ in response to an adverse perinatal exposure including infection.

In healthy newborns included in the study the ultrasound morphometric parameters of the spleen corresponded to physiological values and were consistent with results of other studies [12, 20]. Antenatal inflammation and infective diseases might potentially affect the immune responses of a fetus and newborn during the early postnatal period [8]. The immune response to a perinatal contact with an infective agent depends on many factors, first of all, on the immune system maturity. The spleen is the immune organ responding to infectious and inflammatory diseases of a newborn [12,16]. The study has shown that when there are congenital defects of the anterior abdominal wall, maxillofacial region, perinatal contact with different viruses, the infant's spleen weight and spleen weight coefficient is increasing. In cases of contact with infective agents, splenomegaly in a fetus and newborn has a secondary nature [12, 14]. Ultrasound examination and calculation of morphometric indices have allowed detecting splenomegaly at an early stage when it is not yet clinically significant, and this reaction reflects early organ increase in response to inflammation.

Conclusion

Ultrasound analysis of morphometric parameters of the spleen in newborns with different specific diseases is a convenient method of early diagnosis of splenomegaly. The spleen weight coefficient (Km) that reflects the immunity organ's response to an adverse perinatal exposure including a contact with an infective agent is the most sensitive index. The mean value of the spleen weight coefficient is within the range of 1.1 to 3.0.

совпадали с данными других авторов [12, 20]. Антенатальное воспаление и инфекционные заболевания могут потенциально влиять на иммунные реакции плода и новорожденного в раннем постнатальном периоде [8]. Иммунный ответ на перинатальный контакт с инфекционным агентом зависит от многих факторов, и, в первую очередь от зрелости иммунной системы. Селезенка является иммунным органом, который реагирует на инфекционные и воспалительные заболевания новорожденного ребенка [12, 16]. В исследовании показано, что при наличии врожденных пороков развития передней брюшной стенки, челюстно-лицевой области, перинатальном контакте с различными вирусами у новорожденного увеличивается масса и коэффициент массы селезенки. В случаях контакта с инфекционными агентами спленомегалия у плода и новорожденного имеет вторичный характер [12, 14]. Проведение ультразвукового исследования и расчет морфометрических показателей позволило выявить спленомегалию, еще клинически не значимую, т. е. имеет место ранняя диагностика увеличения органа в ответ на воспаление.

Литература

1. Долгушина В.Ф., Долгушин И.И., Курносенко И.В., Лебедева Ю.В. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2017; 1: 40–45. DOI: 10.18565/aig.2017.1.40-5.
2. Перепелица С.А., Смердова Е.Е. Дифференциальная диагностика врожденной пневмонии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (морфологическое исследование). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (4): 4–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-4-14.
3. van Well G.T.J., Daalderop L.A., Wolfs T., Kramer B.W. Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection. *Mol Cell Pediatr*. 2017; 4 (1): 4. DOI: 10.1186/s40348-017-0070-1. PMID: 28432664. PMCID: PMC5400776
4. Перепелица С.А., Возгомент О.В. Коэффициент массы селезенки – новый маркер внутриутробной инфекции. *Российский иммунологический журнал*. 2018; 12 (24): 722–724.
5. Xiao T., Chen L., Liu H., Xie S., Luo Y, Wu D. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis. *Biomed. Res. Int*. 2017; 8617076. DOI: 10.1155/2017/8617076. PMID: 28758124.
6. Fattah M.A., Omer A.F., Asaif S., Manlulu R., Karar T., Ahmed A., Aljada A., Saleh A.M., Qureshi S., Nasr A. Utility of cytokine, adhesion molecule and acute phase proteins in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017; 8 (1): 32–39. DOI: 10.4103/0976-9668.198362. PMID: 28250672.
7. Kollmann T.R., Levy O., Montgomery R.R., Goriely S. Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. *Immunity*. 2012; 37 (5): 771–783. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.014. PMID: 23159225 PMCID: PMC3538030 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.014
8. Xu Y.Y., Wang S.C., Li D.J., Du M.R. Co-Signaling Molecules in Maternal-Fetal Immunity. *Trends Mol Med*. 2017; 23 (1): 46–58. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.11.001. PMID: 27914866.
9. Kumar S.K., Bhat B.V. Distinct mechanisms of the newborn innate immunity. *Immunol Lett*. 2016; 173: 42–54. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.03.009. PMID: 26994839.
10. Sinnott B.D., Park B., Boer M.C., Lewinsohn D.A., Lancioni C.L. Direct TLR-2 Costimulation Unmasks the Proinflammatory Potential of Neonatal CD4+ T Cells. *J Immunol*. 2016; 197 (1): 68–77. DOI: 10.4049/jimmunol.1501297. PMID: 27194790.
11. Rotbain E. C., Hansen D. L., de Muckadell O., Wibrand F., Lund A. M., Frederiksen H. Splenomegaly – Diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PLoS One*. 2017; 12 (11): e0186674. DOI: 10.1371/journal.pone.0186674. PMCID: PMC 5685614.
12. Vancauwenberghe T., Snoeckx A., Vanbeckevoort D., Dymarkowski S., Vanhoenacker F.M. Imaging of the spleen: what the clinician needs to know. *Singapore Med J*. 2015; 56 (3): 133–144. PMID: 25820845. PMCID: PMC4371192.

When the index exceeds 4, the risk of an infectious disease is significantly increased. This method can be used as a screening test in newborns of different gestation age possessing high risk for a congenital or early postnatal infection.

Заключение

Ультразвуковое исследование морфометрических характеристик селезенки у новорожденных с различными нозологическими формами является доступным методом ранней диагностики спленомегалии. Наиболее чувствительным показателем является коэффициент массы селезенки (Km), отражающий реакцию иммунного органа на неблагоприятное перинатальное воздействие, в том числе контакт с инфекционным агентом. Средняя величина коэффициента массы селезенки находится в диапазоне от 1,1 до 3,0. При увеличении показателя более 4 увеличивается риск развития инфекционного заболевания. Данный метод может использоваться в качестве скрининга у новорожденных разного гестационного возраста, включенных в группу высокого риска по врожденной или ранней постнатальной инфекции.

References

1. Dolgushina V.F., Dolgushin I.I., Kurnosenko I.V., Lebedeva Yu. V. Clinical and immunological criteria for intrauterine infection. *Akush. Ginekolog*. 2017; 1: 40–45. [In Russ.] DOI: 10.18565/aig.2017.1.40-5.
2. Perepelitsa S.A., Smerdova E.E. Differential Diagnosis of Congenital Pneumonia in Newborns with Low and Extremely Low Body Weight (Morphological Study). *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (4): 4–14. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-4-14.
3. van Well G.T.J., Daalderop L.A., Wolfs T., Kramer B.W. Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection. *Mol Cell Pediatr*. 2017; 4 (1): 4. DOI: 10.1186/s40348-017-0070-1. PMID: 28432664. PMCID: PMC5400776
4. Perepelitsa S.A., Vozgoment O.V. Spleen mass ratio is a new marker of intrauterine infection. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*. 2018; 12 (24): 722–724. [In Russ.]
5. Xiao T., Chen L., Liu H., Xie S., Luo Y, Wu D. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis. *Biomed. Res. Int*. 2017; 8617076. DOI: 10.1155/2017/8617076. PMID: 28758124.
6. Fattah M.A., Omer A.F., Asaif S., Manlulu R., Karar T., Ahmed A., Aljada A., Saleh A.M., Qureshi S., Nasr A. Utility of cytokine, adhesion molecule and acute phase proteins in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017; 8 (1): 32–39. DOI: 10.4103/0976-9668.198362. PMID: 28250672.
7. Kollmann T.R., Levy O., Montgomery R.R., Goriely S. Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. *Immunity*. 2012; 37 (5): 771–783. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.014. PMID: 23159225 PMCID: PMC3538030 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.014
8. Xu Y.Y., Wang S.C., Li D.J., Du M.R. Co-Signaling Molecules in Maternal-Fetal Immunity. *Trends Mol Med*. 2017; 23 (1): 46–58. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.11.001. PMID: 27914866.
9. Kumar S.K., Bhat B.V. Distinct mechanisms of the newborn innate immunity. *Immunol Lett*. 2016; 173: 42–54. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.03.009. PMID: 26994839.
10. Sinnott B.D., Park B., Boer M.C., Lewinsohn D.A., Lancioni C.L. Direct TLR-2 Costimulation Unmasks the Proinflammatory Potential of Neonatal CD4+ T Cells. *J Immunol*. 2016; 197 (1): 68–77. DOI: 10.4049/jimmunol.1501297. PMID: 27194790.
11. Rotbain E. C., Hansen D. L., de Muckadell O., Wibrand F., Lund A. M., Frederiksen H. Splenomegaly – Diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PLoS One*. 2017; 12 (11): e0186674. DOI: 10.1371/journal.pone.0186674. PMCID: PMC 5685614.
12. Vancauwenberghe T., Snoeckx A., Vanbeckevoort D., Dymarkowski S., Vanhoenacker F.M. Imaging of the spleen: what the clinician needs to know. *Singapore Med J*. 2015; 56 (3): 133–144. PMID: 25820845. PMCID: PMC4371192.

13. *Hilmes M.A., Strouse P.J.* The pediatric spleen. *Semin Ultrasound CT MR.* 2007; 28 (1): 3–11. PMID: 17366703.
14. *Moreira M., Brás R., Gonçalves D., Alençôo I., Inocêncio G., Rodrigues M., Braga J.* Fetal Splenomegaly: A Review. *Ultrasound Q.* 2018; 34 (1): 32–33. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000335. PMID: 29194292.
15. *Nemati M., Hajalioghli P., Jahed S., Behzadmehr R., Rafeey M., Fouladi D.F.* Normal Values of Spleen Length and Volume: An Ultrasonographic Study in Children. *Ultrasound Med Biol.* 2016; 42 (8): 1771–1778. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.03.005. PMID: 27108037.
16. *Pelizzo G., Guazzotti M., Klersy C., Nakib G., Costanzo F., Andreatta E., Bassotti G., Calcaterra V.* Spleen size evaluation in children: Time to define splenomegaly for pediatric surgeons and pediatricians. *PLoS One.* 2018; 13 (8): e0202741. DOI: 10.1371/journal.pone.0202741. PMID: 3022741. PMCID: PMC6107197.
17. *Kahramaner Z., Erdemir A., Arik B., Bilgili G., Tekin M, Genc Y.* Reference ranges of liver and spleen dimensions in term infants: sonographic measurements. *J Med Ultrason.* 2015; 42 (1): 77–81. DOI: 10.1007/s10396-014-0578-0. PMID: 26578493.
18. *Володин Н.Н.* (ред.). Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
19. *Возгомент О.В., Пыков М.И., Зайцева Н.В.* Новые подходы к ультразвуковой оценке размеров селезенки у детей. *Ультразв. и функц. диагностика.* 2013; 6: 56–62
20. *Back S.J., Maya C.L., Khwaja A.* Ultrasound of congenital and inherited disorders of the pediatric hepatobiliary system, pancreas and spleen. *Pediatr Radiol.* 2017; 47 (9): 1069–1078. DOI: 10.1007/s00247-017-3869-y.

Поступила 13.11.18

Received 13.11.18

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, в Scopus и другие базы данных,
предназначен для врачей-реаниматологов и научных сотрудников

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний; оказание догоспитальной помощи при критических состояниях; обучение населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях; оптимизация работы ОРИТ; юридические и этические вопросы в асти анестезиологии-реаниматологии.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последиplomного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Книга-Сервис»

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков