

На правах рукописи



ПАВЛОВСКАЯ
ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИЙ РАННЕГО
НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология
3.1.21. Педиатрия

автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2024

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

– заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **Александрович Юрий Станиславович**
– доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации **Иванов Дмитрий Олегович**

Официальные оппоненты:

Миронов Пётр Иванович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор

Ионов Олег Вадимович – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра неонатологии, профессор

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» мая 2024 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gpmu.org/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Раннее выявление инфекции у новорождённых в критическом состоянии является крайне важной задачей современной неонатологии и неонатальной интенсивной терапии (Александрович Ю.С. и соавт., 2019; Кирилочев О.К. и соавт., 2019; Иванов Д.О. и соавт., 2021; Fleiss N. et al., 2022; Rallis D. et al., 2022).

Прогрессирование инфекции, специфичной для неонатального периода, является самой частой причиной поступления новорождённых в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), которая имеет место практически у всех пациентов, независимо от срока гестации, хотя для недоношенных новорождённых это справедливо в большей степени. Именно наличие инфекции определяет тяжесть состояния пациентов и особенности клинико–лабораторного статуса в первые сутки лечения в ОРИТ (Перепелица С.А. 2018; Александрович Ю.С. и соавт., 2019; Иванов Д.О. и соавт., 2019; Александрович Ю.С. и соавт., 2022; Миронов П.И. и соавт. 2023; Li J. et al., 2023; Torres-Canchala L. et al., 2023).

В большинстве случаев инфекции раннего неонатального периода встречаются у недоношенных новорождённых и у детей, матери которых страдают хориоамнионитом и имеют отягощённый акушерско–гинекологический анамнез (Cortese F. et al., 2016; Peng C.C., 2018; Villamor-Martinez E. et al., 2020; Jung E. et al., 2023).

Клинические проявления инфекционного процесса у новорождённого существенно варьируют в зависимости от степени зрелости механизмов защиты и вирулентности патогенного микроорганизма (Фурман Е.Г. и соавт., 2019).

В настоящее время возможности ранней диагностики инфекций у детей крайне ограничены, что обусловлено как широким спектром условно–патогенных микробов, вызывающих инфекции неонатального периода, которые нередко ассоциированы с оказанием медицинской помощи, так и отсутствием специфических клинико–лабораторных проявлений (Никитина И.В. и соавт., 2020; Araújo V. C., Guimarães H., 2020). Наиболее часто для диагностики инфекций в неонатальном периоде используют оценку общего количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов, а также отношение незрелых нейтрофилов к общему количеству нейтрофилов (Hibbert J., 2022; Mubarak M.A. et al., 2023).

Имеющиеся данные позволяют говорить о том, что диагностическая ценность лабораторных показателей существенно возрастает при использовании возрастных референтных значений. Однако, даже в этом случае отсутствие высокочувствительных и специфичных клинико–лабораторных признаков ранней неонатальной инфекции является причиной отсроченной коррекции терапии, что существенно увеличивает вероятность неблагоприятного исхода и свидетельствует о необходимости дальнейшего научного поиска достоверных маркеров инфекции в неонатальном периоде (Никитина И.В. и соавт., 2020).

Степень разработанности темы исследования

Выхаживание недоношенных новорожденных является одним из наиболее

приоритетных направлений современной неонатологии и неонатальной реаниматологии. Накопленные в последние десятилетия данные позволяют утверждать, что именно инфекции раннего неонатального периода являются причиной развития синдрома полиорганной дисфункции и летальных исходов. Течение инфекционного процесса у новорожденных детей обусловлено совокупностью анамнестических данных, к которым в первую очередь относятся материнские и неонатальные факторы риска развития раннего инфекционного процесса; клиническое состояние новорожденного ребенка: потребность в респираторной поддержке, стабильность гемодинамических показателей, изменение со стороны центральной нервной системы, ЖКТ, почек и системы гемостаза. Основным методом верификации патогенного микроорганизма является посев крови, мочи и цереброспинальной жидкости с определением чувствительности к антибиотикам. К сожалению, данные микробиологического исследования занимают длительный временной промежуток, тем самым замедляют диагностику и самое главное своевременное начало антибактериальной терапии. Обычные гематологические и микробиологические методы, которые используются для диагностики инфекций раннего неонатального периода, остаются весьма ненадёжными. Несмотря на множество перспективных биомаркеров, на сегодня отсутствуют универсальные клинико-лабораторные критерии, позволяющие достоверно подтвердить наличие инфекции раннего неонатального периода у конкретного пациента и своевременно инициировать обоснованную рациональную этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию, направленную на возбудителя инфекционного процесса и стабилизацию состояния ребёнка.

Цель исследования

Поиск клинически значимых факторов риска и показателей клинико-лабораторного статуса, позволяющих диагностировать инфекцию раннего неонатального периода и прогнозировать её исход у недоношенных новорождённых, нуждающихся в лечении в отделении интенсивной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить особенности микробиоты у новорождённых в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ.
2. Провести сравнительный анализ и оценить клиническую значимость шкал NEOMOD и NTISS для прогнозирования исходов у недоношенных новорожденных с инфекцией раннего неонатального периода.
3. Исследовать концентрацию С-реактивного белка, прокальцитонина и NTprBNP у новорождённых с инфекцией раннего неонатального периода, оценить её клиническое и прогностическое значение.
4. Оценить клиническую значимость факторов риска и результатов лабораторного обследования в диагностике инфекций раннего неонатального периода.
5. Выявить достоверные критерии диагностики инфекций раннего неонатального периода.

Научная новизна

Впервые изучен микробиологический спектр у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в отделение реанимации, установлено, что в 76% случаев возбудитель инфекции остаётся не верифицированным. Доказана высокая прогностическая значимость шкалы NEOMOD по сравнению со шкалой NTISS при оценке исходов новорожденных в ОРИТ. Изучены маркеры инфекционного процесса у новорожденных в критическом состоянии и оценена их прогностическая значимость, установлено, что высокие оценки по шкале NEOMOD в сочетании с увеличением концентрации NTpBNP являются высокочувствительными маркерами течения синдрома полиорганной дисфункции у недоношенных новорождённых с инфекцией раннего неонатального периода. Изучены факторы риска реализации инфекций раннего неонатального периода у недоношенных детей. Разработан алгоритм диагностики инфекций раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых, нуждающихся в лечении в ОРИТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Идентифицированы микроорганизмы, колонизирующие различные биологические локусы у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ. Установлены факторы риска, свидетельствующие о высокой вероятности манифестации инфекции в раннем неонатальном периоде. Выявлены биологические маркеры и показатели клиничко-лабораторного статуса, свидетельствующие о наличии инфекции раннего неонатального периода у конкретного пациента. Установлена клиническая и прогностическая значимость уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, количества лейкоцитов в крови и концентрации NTpBNP для диагностики и прогнозирования течения инфекции раннего неонатального периода у новорожденных в критическом состоянии. На основании полученных результатов предложен алгоритм диагностики инфекций раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых, позволяющий проводить обоснованную рациональную антибактериальную терапию.

Методология и методы исследования

В работе использованы общие и частные принципы научного познания – теоретические (абстрагирование, формализация, синтез, индукция, дедукция, аксиоматика, обобщение), так и эмпирические (наблюдение, сравнение, счет, измерение) с детальным системным анализом исследуемой проблемы – факторов риска реализации инфекций в раннем неонатальном периоде и прогнозирование её исхода.

Внедрение работы в практику

Рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в практику работы неонатального отделения анестезиологии–реанимации и интенсивной терапии СПб ГБУЗ «Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца», отделения реанимации и интенсивной терапии

Перинатального центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева и неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации при проведении циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки кадров из различных регионов Российской Федерации.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Инфекции раннего неонатального периода не имеют специфических патогномоничных признаков и особенностей течения у недоношенных новорождённых с различным сроком гестации.
2. Оценка по шкале NEOMOD более 2 баллов и концентрация NTprBNP более 1886 пг/мл на фоне увеличения уровня С-реактивного белка более 35 мг/л свидетельствуют о наличии синдрома полиорганной дисфункции, обусловленного течением инфекции раннего неонатального периода и необходимости длительного лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.
3. Наиболее значимыми факторами риска манифестации инфекций раннего неонатального периода является низкий вес при рождении, оценка по шкале Апгар на 1 минуте менее семи баллов и длительность безводного промежутка более девяти часов.

Личный вклад автора

Автором выполнено планирование исследования, разработана его методика и дизайн, собран и обработан материал исследования. Вклад автора в сбор материала и его обработку составил 100%. Полученные данные полностью проанализированы и обобщены лично автором.

Степень достоверности и апробация основных положений исследования

Основные научные положения, выводы и рекомендации, полученные в результате проведённого исследования, соответствуют поставленным задачам и обладают высокой степенью достоверности, которая обусловлена репрезентативностью групп пациентов, включённых в исследование, применением современных методологических подходов и корректных высокоточных методик статистического анализа, соответствующих мировым требованиям с последующей интерпретацией полученных результатов и их сопоставлением с данными научной литературы.

Материалы и результаты диссертационного исследования неоднократно докладывались на федеральных и региональных конференциях с международным

участием: Общероссийская научно–практическая конференция «Оттовские чтения» (Сочи, 2020); Ежегодная научно–практическая конференция «Турнеровские чтения: анестезиология и интенсивная терапия детского возраста» (Санкт–Петербург, 2021); Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реанимации (Санкт–Петербург, 2021); Научно–образовательная конференция «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт–Петербург, 2022); IV Всероссийский Конгресс «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт–Петербург, 2022); Национальный Конгресс с международным участием «Здоровые дети будущее страны» (Санкт–Петербург, 2022); II Научно–практическая конференция Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях (Санкт–Петербург, 2023); Научно–образовательная конференция «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт–Петербург, 2023); Национальный Конгресс с международным участием «Здоровые дети будущее страны» (Санкт–Петербург, 2023); Форум анестезиологов и реаниматологов России (Санкт–Петербург, 2023).

По теме диссертационного исследования опубликовано пять печатных работ, все – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 101 странице компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 208 источников, в том числе 172 – иностранных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 12 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы исследования

Дизайн исследования: Одноцентровое, обсервационное, ретроспективно-проспективное исследование. Одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол №04/11 от 11 ноября 2021 г.).

Критерии включения в исследование:

- Новорождённые дети, нуждающиеся в лечении в ОРИТ;
 - Наличие у пациентов клинико-лабораторных признаков инфекции раннего неонатального периода;
 - Наличие полиорганной дисфункции.
- Критерии невключения:*
- Новорождённые дети с врождёнными пороками развития, нуждающиеся в хирургической коррекции.

Обследовано 550 новорождённых, находившихся на лечении в ОАРИТ СПб

ГБУЗ «Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца», средний срок гестации составил 33,5 (26-41) недель, вес при рождении – 1700 (2295-3120) г. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 7 (7-8) баллов, а на 5-й – 7 (7-8) баллов. Возраст новорожденных при поступлении составил 1,0 (1-3) суток.

Среди пациентов было 322 (58,5%) мальчиков и 228 (41,5%) девочек, 356 (64,7%) детей были недоношенными. Только 129 (23,5%) ребенка родились через естественные родовые пути, оперативное родоразрешение выполнено в 421 (76,5%) случаях. Вес тела при рождении менее 1500 г был у 82 (14,9%) пациентов, 1500-2500 г – у 225 (40,9 %), 2500-3000 г – у 89 (16,2 %), а более 3000 г – у 154 (28,0 %) ребенка (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика новорождённых

Показатель	Количество	
	(абс. число)	%
Доношенные	194	35,3
Недоношенные	356	64,7
Роды через естественные родовые пути	129	23,5
Оперативное родоразрешение (кесарево сечение)	421	76,5
Вес при рождении < 1500 г	82	14,9
Вес 1500-2500 г	225	40,9
Вес 2500-3000 г	89	16,2
Вес > 3000 г	154	28,0
Мальчики	322	58,5
Девочки	228	41,5
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	7 (7-8)	
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	7 (7-8)	
Вес тела при рождении, г	1700 (2295-3120)	
Возраст детей на момент поступления, сутки	1 (1-3)	
Оценка степени тяжести полиорганной недостаточности по шкале NEOMOD, баллы	3 (2-5)	

Для исследования микробиоты у новорожденных в критическом состоянии и оценки степени тяжести в зависимости от срока гестации обследовано 165 новорождённых, средний срок гестации которых составил 33,5 (26-41) недель, а вес при рождении – 1870 (1020-4040) г. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 7 (1-9) баллов, а на 5-й – 8 (3-10) баллов. Возраст новорождённых при поступлении составил 3,8 (1-10) суток.

При оценке особенностей течения инфекций раннего неонатального периода в зависимости от срока гестации все дети были разделены на IV группы. В I группу (n = 18) вошли пациенты со сроком гестации 26-29 недель, во II (n = 74) – 30-33 недели, в III ((n = 51) – 34-37 недели и в IV (n = 22) – 38-40 недель. В I – III группах преобладали дети с респираторным дистресс-синдромом и внутриамниотической инфекцией, а в IV – с асфиксией (78 %).

С целью оценки кардиальной дисфункции у новорожденных с инфекцией раннего неонатального периода обследовано 55 новорождённых с основным диагнозом «внутриамниотическая инфекция».

В зависимости от необходимости инотропной поддержки, дети были разделены на II группы. В I группу вошли новорождённые, нуждавшиеся в постоянной инфузии катехоламинов, во II группе медикаментозная поддержка гемодинамики не требовалась. Среди пациентов I группы преобладали дети с респираторным дистресс-синдромом и асфиксией, при этом оценка по шкале NEOMOD у них была статистически значимо выше по сравнению с показателями второй группы ($p = 0,00$).

С целью изучения клинической значимости факторов риска и результатов лабораторного обследования для диагностики инфекций раннего неонатального периода обследовано 385 новорожденных. Средний вес при рождении составил 2500 (1850-3350) г, а срок гестации – 35 (33-39) недель. В зависимости от наличия диагноза ВАИ, мы разделили новорожденных на 2 группы: I группа – дети с диагнозом ВАИ, II группа – без диагноза ВАИ. У 121 (31,4%) из детей, включённых в исследование, внутриамниотическая инфекция была зарегистрирована в родильном доме, у 217 (46,4 %) – после обследования в ОРИТН стационара. Только у 47 (12,2%) пациентов ВАИ, как основной диагноз, отсутствовала.

Все пациенты, включённые в исследование, были выписаны из стационара с выздоровлением, летальных исходов не было. В качестве исхода заболевания оценивали продолжительность лечения в ОРИТ и стационаре.

Методы обследования

Всем пациентам проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее в себя кардиореспираторный мониторинг, термометрию, клинический и биохимический анализы крови, анализ газового состава и кислотно-основного состояния крови, оценку концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина и NTprBNP, нейросонографию, головного мозга, эхокардиографию и бактериологическое исследование материала из различных локусов. Для диагностики органной дисфункции использовали шкалы NEOMOD и NTISS.

Методика бактериологического исследования

При поступлении в ОРИТН стационара в течение первого часа осуществляли забор проб венозной крови, слизи из ротоглотки и кал, бактериологическое исследование которых проводили в лаборатории ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии, репродуктологии им. Д.О. Отта». При наличии колоний бактерий на поверхности плотной питательной среды выделяли культуру микроорганизмов, а затем проводили идентификацию до вида методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии (Bruker's microflex, Германия). При наличии роста микроорганизмов в жидкой питательной среде делали посеvy на плотную питательную среду (колумбийский кровяной агар) с последующей идентификацией выросших бактерий.

Кровь объемом 1-3 мл получали путем венепункции и помещали во флаконы BD BACTEC™ — Peds Plus™ Medium со средой для культивирования аэробов и сорбентом для нейтрализации антимикробных препаратов. Флаконы помещали в автоматический бактериологический анализатор для исследования крови на

стерильность ВАСТЕС™ 9050 (BECTON DICKINSON, США).

При наличии роста колоний микроорганизмы рекультивировались путем их переноса на плотные питательные среды (кровяной агар универсальный, ЭНДО, желточно-солевой агар, среда Сабуро). Культуры микроорганизмов идентифицировали с использованием Microscan Walk-Away 96-Plus (Beckman Coulter., США). Окончательный результат идентификации и теста на чувствительность к антимикробным препаратам получали через 48 часов.

Анализ концентрации прокальцитонина и NTproBNP в крови проводили иммунохроматографическим методом с флуоресцентной детекцией на аппарате «RAMP Reader System» (Response Biomedical Corp., Канада).

Мероприятия интенсивной терапии

Дотацию жидкости проводили из расчёта 90 мл/кг/сутки кристаллоидными растворами. При наличии гемодинамических нарушений использовали добутамин в стартовой дозе 5 мкг/кг/минуту, которую каждые 15 минут увеличивали на 2-5 мкг/кг/минуту до достижения целевых показателей АД. Максимальная доза добутамина была равна 15 мкг/кг/минуту. Продолжительность гемодинамической поддержки составила 85 (0–268) ч.

В зависимости от выраженности дыхательной недостаточности проводили неинвазивную или инвазивную ИВЛ. Неинвазивную респираторную поддержку осуществляли аппаратом «Medin CNO mini» (Hamilton Medical AG, Швейцария). Положительное давление в конце выдоха (PEEP) составляло 6 см вод. ст., стартовая фракция кислорода во вдыхаемой смеси $FiO_2 = 0,21$. При низких показателях SpO_2 проводили пошаговое увеличение фракции кислорода в дыхательной смеси на 0,5 каждые 60–120 с до достижения целевых значений. Инвазивную ИВЛ проводили аппаратом «Babylog 8000» (Dräger, Германия) со следующими стартовыми параметрами: положительное давление на вдохе составляло 20–22 см вод. ст., PEEP – 5 см вод. ст., частота вдохов 30–40 в 1 мин.

С поступления всем детям проводили антибактериальную терапию, которая была назначена в родильном доме: ампициллин / сульбактам (Красфарма ПАО, Россия) и амикацин (Красфарма ОАО, Россия).

Статистический анализ

Статистический анализ первичных данных проводили с использованием программных средств пакетов Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США). При соответствии данных закону о нормальном распределении проверку гипотезы о статистической однородности двух выборок, использовали критерии Стьюдента и Пирсона χ^2 , при отличном от нормального – критерий Вилкоксона. Для анализа связи между признаками использовали ранговый корреляционный анализ (критерий Спирмена). Также использовали методы однопараметрической и множественной логистической регрессии для однофакторного и многофакторного анализа связи предполагаемых факторов риска с инфицированием новорожденных. Метод логистической регрессии с пошаговым исключением наименее информативных переменных до нижнего плато индекса Акаике применялся для разработки прогностической формулы риска инфицирования. Метод динамического отношения шансов использовался для определения порога

классификации при переводе числовых переменных в бинарный тип. Для оценки дискриминационной значимости шкал применяли ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование микробиоты у новорожденных в критическом состоянии

На основании результатов бактериологического исследования новорожденные были разделены на две группы. 1 группу составили дети, у которых были выделены какие-либо микроорганизмы, 2 – дети, у которых никакие микробы выделены не были. Среди всех обследованных новорожденных какие-либо микроорганизмы были выделены у 40 (24 %) пациентов, у 125 (76 %) детей никакие микробы выделены не были. Чаще всего были идентифицированы эпидермальные стафилококки, энтерококки, дрожжеподобные грибы рода *Candida* и др. Наиболее часто выделяли грамположительные коагулазонегативные стафилококки *S. epidermidis*, частота их выделения составила 47,5%. Частота выделения *E. faecalis* была 15%, *S. haemolyticus* – 15 %, *C. albicans* – 12,5% и *K. pneumoniae* – 10%.

В большинстве случаев микроорганизмы были выделены из кишечника, реже из полости рта и крови. Частота выделения микроорганизмов из фекалий составила 70 %, из ротовой полости – 62,5%, из крови – 12,5%.

S. epidermidis одинаково часто выделялся из ротовой полости (25%) и фекалий (20%), существенно реже из крови (2,5%). *E. faecalis* одинаково часто встречался во всех трех локусах (5%). *St. haemolyticus* чаще всего был обнаружен в ротовой полости (10%) и в фекалиях (5%). Из крови этот микроорганизм не был выделен.

Из 40 новорожденных 1-й группы у 31 (77,5%) ребенка микроорганизмы были выделены из одного обследованного локуса, при этом у 52% из них микроорганизмы были обнаружены только в кале, у 42% – в отделяемом ротоглотки и лишь у 6% – в крови. У 7 (17,5%) детей микроорганизмы были выделены из двух локусов: при этом их доля в ротоглотке и кале составила 86%, в крови и кале – 14%. У 2 (5%) пациентов инфекционный агент был выделен одновременно из трех локусов, это были *S. epidermidis* и *E. faecalis*. Таким образом, у большей части новорождённых (77,5%) при поступлении в ОРИТН инфекционный агент был выделен лишь из одного локуса, причем наиболее часто из фекалий или ротоглотки.

При сравнительном анализе факторов риска манифестации инфекционного процесса и раннего неонатального сепсиса статистически значимые различия между группами выявлены не были.

Степень тяжести состояния новорожденных с инфекцией раннего неонатального периода при поступлении в ОРИТ в зависимости от срока гестации

Установлено, что оценка по шкале NEOMOD была максимальной у детей I группы (срок гестации 26-29 недель) и составила 4 (3–5) баллов, что явилось статистически значимым по сравнению с показателями второй ($p = 0,001$) и третьей ($p < 0,001$) групп. Статистически значимых различий с показателем IV группы

отмечено не было. Установлена, что оценка степени тяжести поражения сердечно-сосудистой системы оказывает существенное влияние на интегральную оценку по шкале NEOMOD независимо от срока гестации. Оценка по субшкале «сердечно-сосудистая система» у пациентов III группы была статистически значимо ниже по сравнению с показателями I группы ($p = 0,004$).

У новорождённых IV группы в 1^{-е} сутки лечения в ОРИТ количество лейкоцитов было статистически значимо выше, чем у детей II и III групп. Статистически значимые различия между I и IV группами были характерны и для нейтрофильного индекса. Показатели pH, pO_2 , и BE у детей I группы были статистически значимо ниже, чем у новорождённых IV группы. Концентрация аспаратаминотрансферазы была статистически значимо выше у детей со сроком гестации 38-40 недель.

Апостериорные сравнения показали, что концентрация С-реактивного белка у новорождённых I группы была статистически значимо ниже по сравнению с остальными пациентами (Рисунок 1).

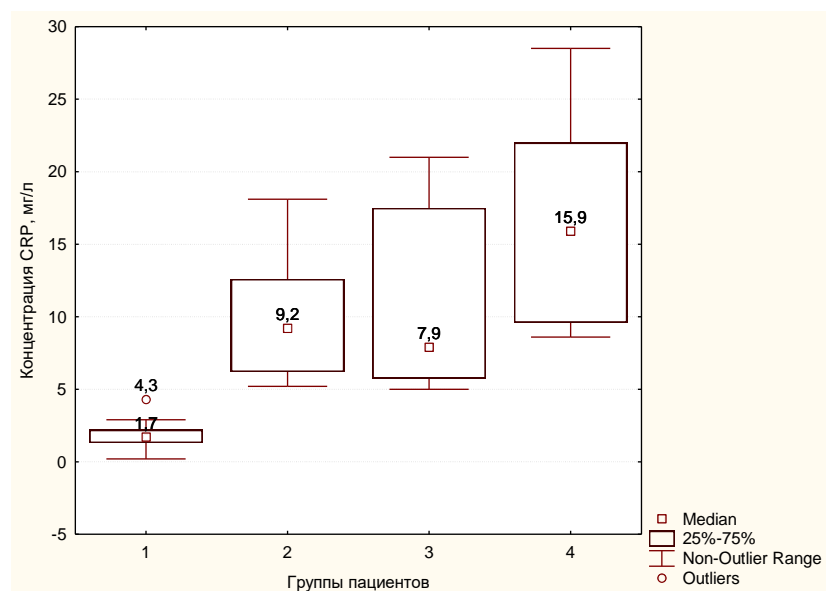


Рисунок 1 – Концентрация С-реактивного белка в зависимости от срока гестации

Оценка по шкале NTISS, отражающей инвазивность мероприятий интенсивной терапии, была максимальной у детей I группы и составила 26 (24,0-28,0) баллов, что явилось статистически значимым по сравнению с показателями других групп ($p < 0,001$).

При оценке ближайших исходов критических состояний было установлено, что новорождённые I группы нуждались в более длительной инвазивной ИВЛ и гемодинамической поддержке, что явилось статистически значимым. С увеличением срока гестации длительность лечения в ОРИТ существенно сокращалась (Таблица 2).

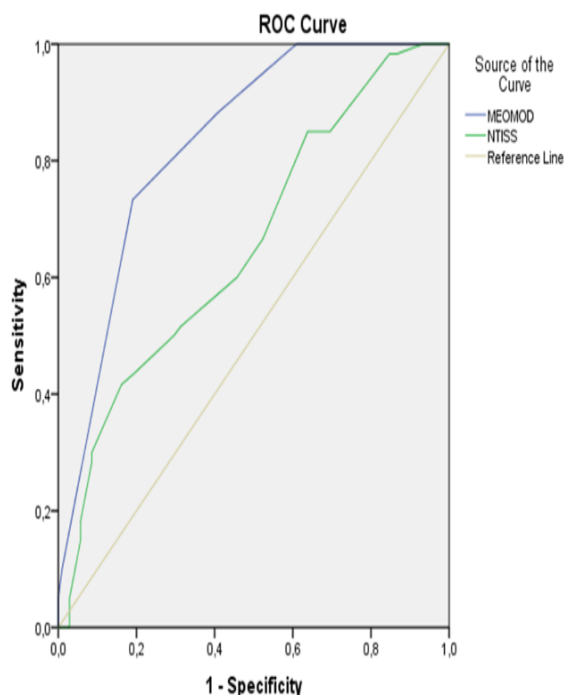
На основании ROC-анализа установлено, что шкала NEOMOD обладает большей ценностью для прогнозирования длительности ИВЛ по сравнению со шкалой NTISS: AUC = 0,83; 95% доверительный интервал = 0,77–0,89 и AUC =

0,66; 95% доверительный интервал = 0,57 – 0,74 соответственно (Рисунок 2). При прогнозировании длительности лечения в ОРИТ ценность шкал NEOMOD и NTISS оказалась сопоставимой: AUC = 0,71; 95% доверительный интервал = 0,62–0,79; AUC = 0,7; 95% доверительный интервал = 0,61–0,79 соответственно (Рисунок 3).

Таблица 2 – Исходы лечения новорождённых в ОРИТ в зависимости от срока гестации

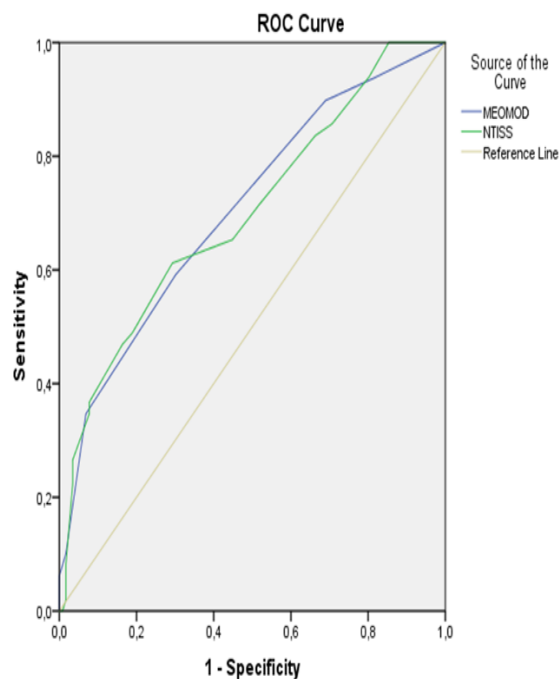
Показатели	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 74)	Группа 3 (n = 51)	Группа 4 (n = 22)
Продолжительность ИВЛ, часы	204 (168–324)	120 ^а (96–144)	96 ^а (72–144)	84 ^а (48–120)
Длительность гемодинамической поддержки, часы	168 (72–168)	24 ^б (0–72)	0 ^б (0–24)	0 ^б (0–24)
Длительность антибактериальной терапии, сутки	21,5 (14,0–29,0)	13,5 ^в (11–17)	12 ^в (10–14)	10 ^{в, г} (8–14)
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	21,5 (14,0–29,0)	13,5 ^д (11–17)	12 ^д (10–14)	10 ^{д, е} (8–14)

Примечание - ^а – различия статистически значимые по сравнению с показателями I группы ($p < 0,001$); ^б – различия статистически значимые по сравнению с показателями I группы ($p < 0,001$); ^в – различия статистически значимые по сравнению с показателями I группы ($p < 0,001$); ^г – различия статистически значимые по сравнению с показателями II группы ($p = 0,004$); ^д – различия статистически значимые по сравнению с показателями I группы ($p < 0,001$); ^е – различия статистически значимые по сравнению с показателями II группы ($p = 0,004$)



Diagonal segments are produced by ties.

Рисунок 2 – Прогностическая значимость шкал NEOMOD и NTISS для определения длительности ИВЛ



Diagonal segments are produced by ties.

Рисунок 3 – Прогностическая значимость шкал NEOMOD и NTISS для определения длительности лечения в ОРИТ

Оценка кардиальной дисфункции у новорожденных с ранней инфекцией неонатального периода

При оценке лабораторных показателей в зависимости от потребности детей в инфузии катехоламинов выявлено, что в первые сутки лечения в ОРИТ уровень нейтрофильного индекса, прокальцитонина и С-реактивного белка в I группе был статистически значимо выше ($p = 0,0003$, $p = 0,02$, $p = 0,006$ соответственно). Уровень NTpBNP также был значительно выше у детей этой группы ($p = 0,01$), однако в динамике было отмечено его снижение, что явилось статистически значимым ($p = 0,01$). Фракция выброса у детей I группы при поступлении в ОРИТ была низкой и составила всего лишь 60 (55–64,5)%, однако на третьи сутки лечения она достигла 69 (66,5–70)%. (Рисунок 4).

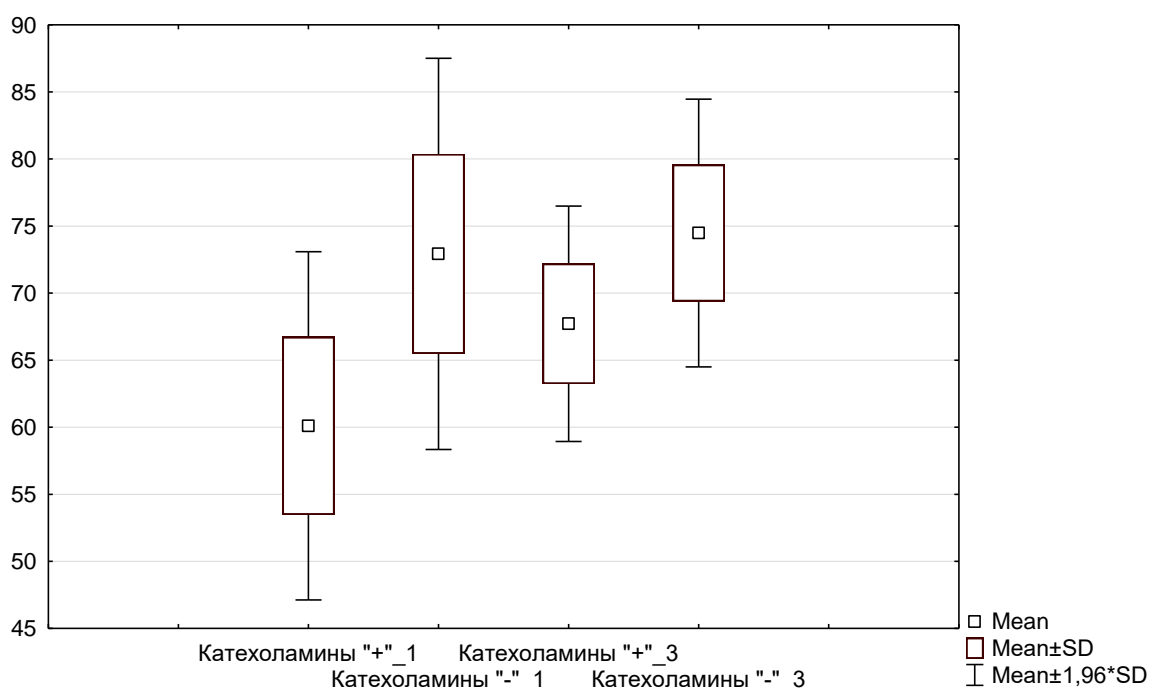


Рисунок 4 – Фракция выброса у пациентов, включённых в исследование

Выявлена статистически значимая достаточно сильная корреляционная зависимости между уровнями NTpBNP и прокальцитонина ($R = 0,62$; $p = 0,00$).

Таблица 3 – Значимость клинико-лабораторных признаков для прогнозирования длительности лечения в ОРИТ при поступлении

Показатели	NEOMOD	NTpBNP
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,759	0,676
Среднеквадратическая ошибка	0,0644	0,0729
95 % доверительный интервал	0,625–0,864	0,536–0,796
z-статистика	4,027	2,412
Уровень значимости p	0,0001	0,0159
Индекс Юдена J	0,4469	0,3050
Точка отсечения	> 2	> 1886
Чувствительность	79,31	68,97
Специфичность	65,38	61,54

С помощью ROC-анализа выявлено, что оценка по шкале NEOMOD и концентрация NTpBNP обладают приблизительно одинаковой ценностью при прогнозировании длительности лечения в ОРИТ и не имеют статистически значимых различий (Таблица 3).

Клиническая значимость факторов риска и результатов лабораторного обследования для диагностики инфекций у новорожденных в ОРИТ

При оценке факторов риска реализации инфекции у новорожденных со стороны матери межгрупповых различий не выявлено. Статистически значимыми факторами риска со стороны новорождённого были срок гестации, вес новорожденного и оценка по шкале Апгар на 1 минуте ($p < 0,0001$). Количество лейкоцитов, величина нейтрофильного индекса и концентрация СРБ у новорожденных с ВАИ были значительно выше, однако статистически значимые различия между группами были только по уровню СРБ ($p = 0,0002$). У детей с ВАИ лейкоцитоз более $19 \times 10^9/\text{л}$ имел место у 26,9 %, что явилось статистически значимым ($p = 0,016$) по сравнению с группой детей без ВАИ. Статистически значимых межгрупповых различий по нейтрофильному индексу не было. При анализе особенностей анамнеза и течения беременности у новорожденных с ВАИ с помощью однофакторного анализа установлено, что факторами риска развития инфекции являются длительность безводного промежутка, срок гестации и вес ребенка при рождении (таблица 4).

Таблица 4 – Факторы риска реализации инфекции в неонатальном периоде

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
Возраст матери	0,985	0,949-1,022	0,446	0,985	0,947-1,024	0,465
Гестационный возраст	0,882	0,826-0,943	0,0002	1,019	0,897-1,158	0,770
Вес новорожденного, г	0,999	0,999-0,999	0,0001	0,999	0,998-0,999	0,015
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,972	0,942-1,003	0,078	0,994	0,961-1,028	0,721
Нейтрофильный индекс	0,274	0,010-7,460	0,443	0,430	0,012-1,817	0,640
Длительность безводного промежутка, часы	1,012	1,002-1,022	0,014	1,012	1,002-1,022	0,020

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов

Наиболее значимыми прогностическими факторами оказались лишь длительность безводного промежутка и вес при рождении. При этом их чувствительность и специфичность составила 66% – $\text{AUC} = 0,67$. С помощью метода динамического риска выявлено, что длительность безводного промежутка более 9 часов сопровождается увеличением риска инфицирования новорожденного в 2 раза.

На основании полученных результатов был разработан скрининговый алгоритм диагностики инфекций раннего неонатального периода у недоношенных

новорождённых, обеспечивающий своевременное распознавание инфекционного процесса (Рисунок 5).

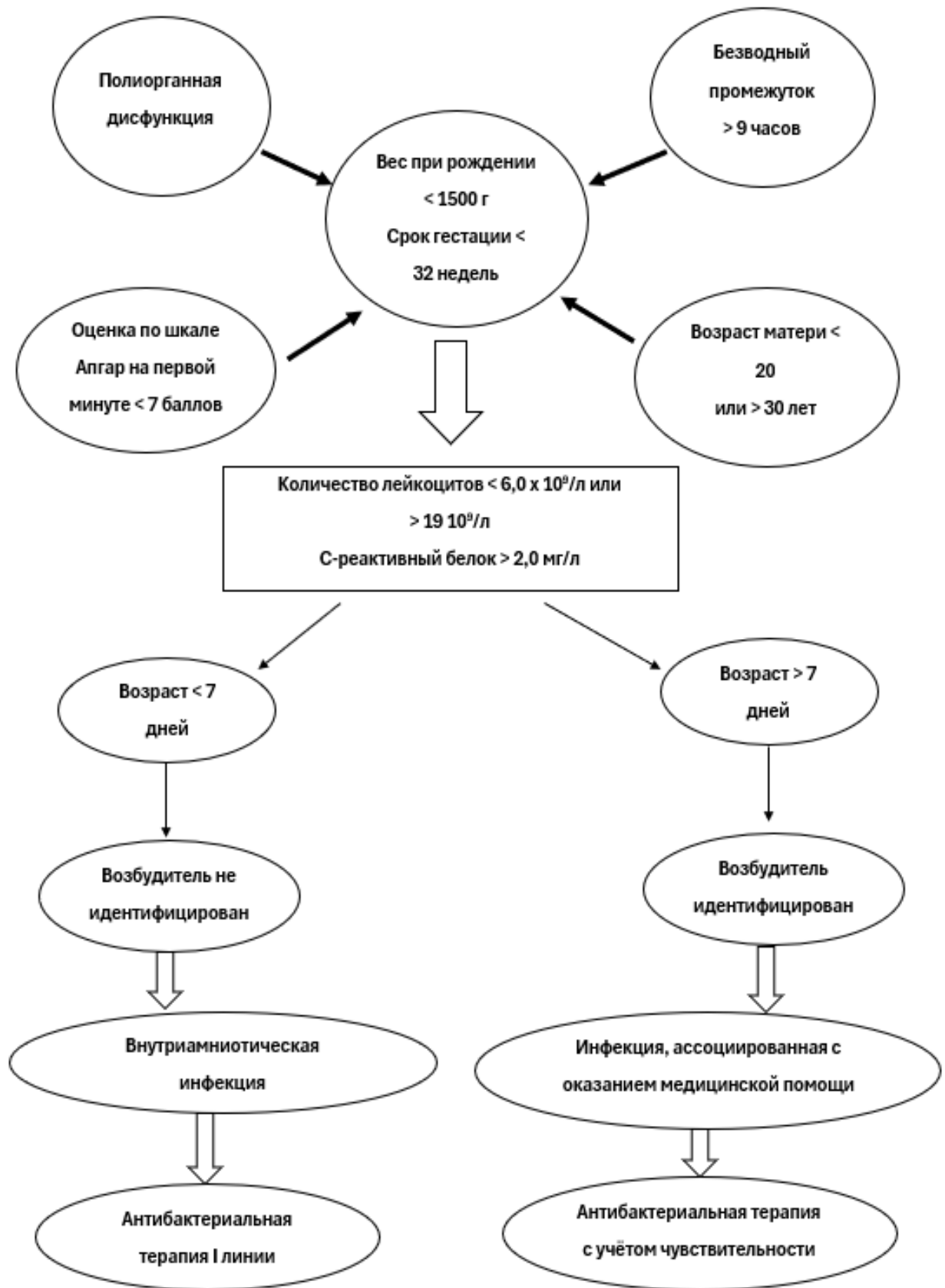


Рисунок 5 – Алгоритм диагностики инфекций раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых

При оценке исходов установлено, что длительность лечения новорожденных с диагнозом ВАИ в ОРИТ и стационаре в целом была больше (34 (29-42) vs 23 (20-28); $p = 0,005$), что явилось статистически значимым.

ВЫВОДЫ

1. У 76% новорожденных в критическом состоянии возбудитель инфекционного процесса при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии не верифицирован. При положительном бактериологическом исследовании в 47,5% случаев был выделен *S. epidermidis*, инфицирование которым, вероятнее всего, было связано с оказанием медицинской помощи.
2. Шкала NEOMOD обладает большей значимостью ($AUC = 0,832$, чувствительность 73,3%, специфичность 80,9%) при прогнозировании исходов инфекций раннего неонатального периода у новорожденных в критическом состоянии по сравнению со шкалой NTISS ($AUC = 0,656$, чувствительность 41,7%, специфичность 83,8%).
3. NTpBNP является высокочувствительным маркером кардиоваскулярной дисфункции у новорождённых с внутриамниотической инфекцией и обладает сопоставимой прогностической ценностью по сравнению со шкалой NEOMOD при прогнозировании длительности лечения в ОРИТ.
4. Факторами риска, свидетельствующими о высокой вероятности манифестации инфекции в раннем неонатальном периоде, являются низкий вес при рождении (менее 2630 г), оценка по шкале Апгар на первой минуте менее 7 баллов и длительность безводного промежутка более 9 часов.
5. Концентрация С-реактивного белка более 35 мг/л в первые семь дней жизни ребёнка в сочетании с длительностью безводного промежутка более 9 часов является достоверным высокочувствительным маркером течения инфекции у недоношенных новорождённых.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью проведения обоснованной антибактериальной терапии целесообразно бактериологическое исследование плаценты, секрета из родовых путей матери и биологических локусов новорождённого в ближайшие минуты после рождения, до назначения противомикробных препаратов.
2. Отрицательные результаты бактериологического исследования не позволяют полностью исключить наличие у новорождённого ребёнка инфекции раннего неонатального периода, что требует дополнительного исследования концентрации прокальцитонина и С-реактивного белка.
3. Представляется целесообразным отказ в клинической неонатологии от термина «внутриамниотическая инфекция», поскольку данная дефиниция в большей степени отражает наличие инфекции у матери во время беременности. Вместо данного термина целесообразно использовать диагноз «инфекция раннего неонатального периода» с указанием конкретного возбудителя при его верификации, что в большей степени отражает тяжесть течения и исход

патологического процесса.

4. Наличие факторов риска реализации инфекции раннего неонатального периода является основанием для раннего назначения эмпирической антибактериальной терапии.
5. Для оценки степени выраженности синдрома полиорганной дисфункции у новорождённых с инфекциями раннего неонатального периода целесообразно использовать шкалу NEOMOD в сочетании с оценкой концентрации NTprBNP.
6. Концентрация C-реактивного белка более 35 мг/л является абсолютным диагностическим критерием инфекции раннего неонатального периода.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С целью улучшения качества диагностики инфекций раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных, перспективными представляются следующие направления научных исследований:

1. Выявление наиболее информативных факторов риска инфекций неонатального периода со стороны матери и ребёнка;
2. Поиск оптимального биомаркера или комбинации маркеров для ранней и достоверной диагностики инфекций раннего неонатального периода;
3. Разработка математических моделей прогнозирования манифестации инфекций в раннем неонатальном периоде;
4. Оценка эффективности антибактериальной эмпирической терапии при инфекциях раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых, нуждающихся в лечении в ОРИТ;
5. Исследование NTprBNP у новорожденных в критическом состоянии в зависимости от основного заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Павловская, Е.Ю.** Оценка эффективности использования прогностических шкал у детей с нейроинфекциями / К.Ю. Ермоленко, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов [и др.] // **Инфекционные болезни.** – 2021. – Т.19. – №2. – С. 76-82. (Scopus)
2. **Павловская, Е.Ю.** Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара / Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, К.В. Пшениснов [и др.] // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2022. – Т.19, №2. – С.56-63. (ВАК, Scopus)
3. **Павловская, Е.Ю.** Клинико-лабораторные признаки полиорганной дисфункции у новорожденных с внутриамниотической инфекцией: проспективное наблюдательное исследование / Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, Е.Ю. Павловская [и др.] // **Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.** – 2023. – №3. – С 137-148. (ВАК, Scopus)
4. **Павловская, Е.Ю.** Кардиальная дисфункция у новорожденных с внутриамниотической инфекцией / Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, Е.Ю. Павловская [и др.] // **Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера).** – 2023.

– №3. – С. 17-23. (ВАК, Scopus)

5. **Павловская, Е.Ю.** Предикторы инфекций раннего неонатального периода (обзор литературы) / Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, Е.Ю. Павловская, К.В. Пшениснов // **Педиатр.** – 2023. – Т. 14. – №6. – С. 79–87. (ВАК)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАИ – внутриамниотическая инфекция
 ВГС – вирус гепатита С
 ВГВ – вирус гепатита В
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 ВПГ – вирус простого герпеса
 ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
 ИЛ-6 – интерлейкин 6
 КПЦР – количественная полимеразная цепная реакция
 НЭК – некротический энтероколит
 ОНМТ – очень низкая масса тела
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ПКТ – прокальцитонинный тест
 СРБ – С-реактивный белок
 ССС – сердечно-сосудистая система
 ЦНС – центральная нервная система
 ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
 BNP – мозговой натрийуретический гормон
 I/T – нейтрофильный индекс
 NEOMOD – Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score
 NTISS – Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System
 NTrBNP – N-концевой натрийуретический пептид типа pro-B
 РЕЕР – положительное давление в конце выдоха

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, заведующей кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующей отделом медицинской микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» Алевтине Михайловне Савичевой за помощь в проведении бактериологических исследований.