

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 ФГБОУВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gptmu.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; Кириллов 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 B. 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; Mubaraki 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 NTрBNP 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 NTрBNP 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 клинико-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 NTрBNP 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 NTрBNP 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 асфиксиею (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 асфиксиею, 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 анализ крови, анализ газового состава и кислотно-основного состояния крови, оценку концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина и NTрBNP, 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 посевы 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 BACTEST™ — Peds Plus™ Medium со средой для культивирования аэробов и сорбентом для нейтрализации antimикробных препаратов. Флаконы помещали в автоматический бактериологический анализатор для исследования крови на

стерильность ВАСТЕСТМ 9050 (ВЕСТОН 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 флюоресцентной 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 $\text{FiO}_2 = 0,21$. 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 новорожденных (77,5%) при поступлении в ОРИТ 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 аспартатаминотрансферазы 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).

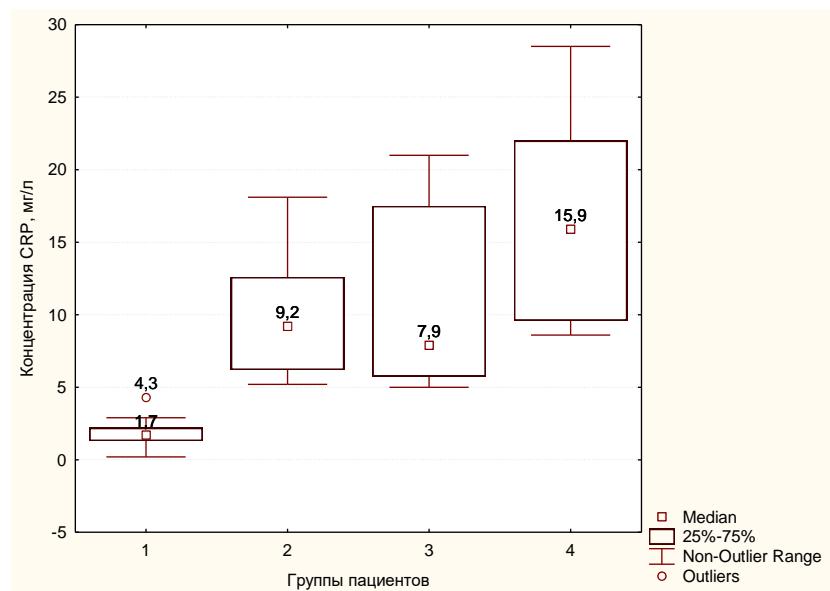


Рисунок 1 – Концентрация С-реактивного белка в зависимости от срока гестации

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 ^a (96–144)	96 ^a (72–144)	84 ^a (48–120)
Длительность гемодинамической поддержки, часы	168 (72–168)	24 ^b (0–72)	0 ^b (0–24)	0 ^b (0–24)
Длительность антибактериальной терапии, сутки	21,5 (14,0–29,0)	13,5 ^b (11–17)	12 ^b (10–14)	10 ^{b, г} (8–14)
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	21,5 (14,0–29,0)	13,5 ^d (11–17)	12 ^d (10–14)	10 ^{d, е} (8–14)

Примечание - ^a – различия статистически значимые по сравнению с показателями I группы ($p < 0,001$); ^b – различия статистически значимые по сравнению с показателями I группы ($p < 0,001$); ^b – различия статистически значимые по сравнению с показателями I группы ($p < 0,001$); ^b – различия статистически значимые по сравнению с показателями II группы ($p = 0,004$); ^d – различия статистически значимые по сравнению с показателями I группы ($p < 0,001$); ^e – различия статистически значимые по сравнению с показателями II группы ($p = 0,004$)

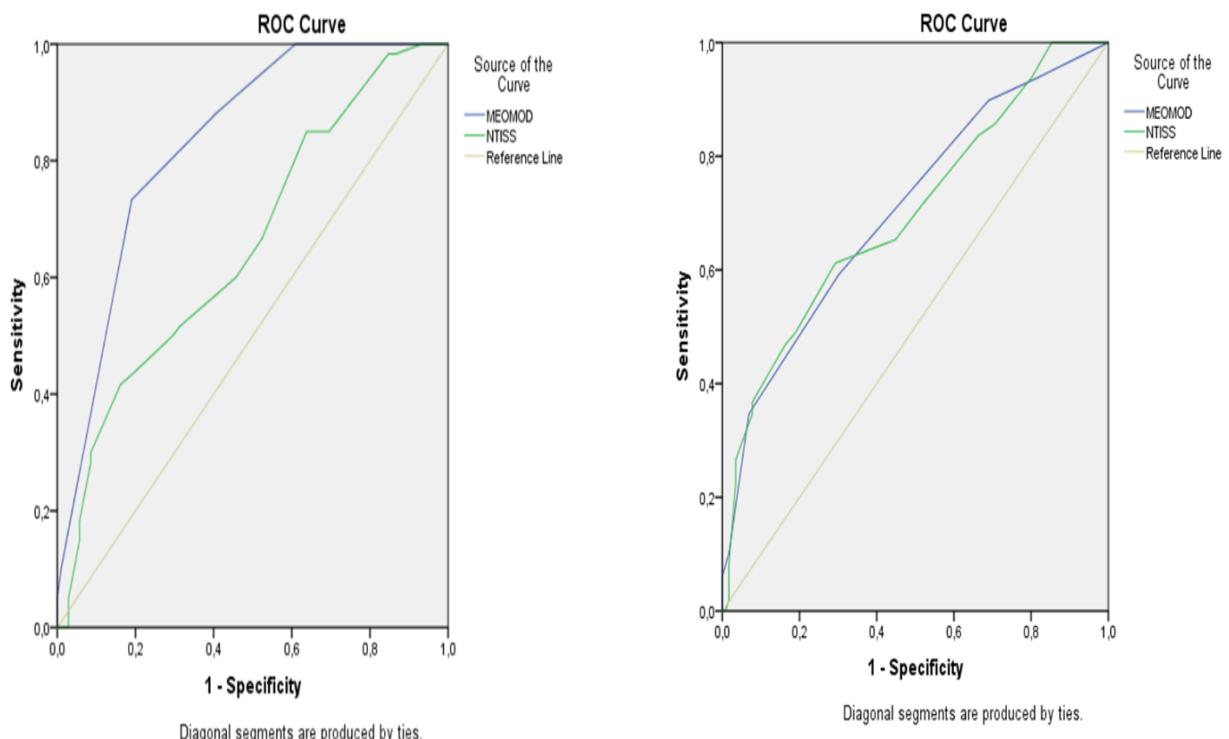


Рисунок 2 – Прогностическая значимость шкал NEOMOD и NTISS для определения длительности ИВЛ

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

Оценка кардиальной дисфункции у новорожденных с ранней инфекцией неонatalного 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 NTрBNP 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 трети сутки лечения она достигла 69 (66,5–70)%. (Рисунок 4).

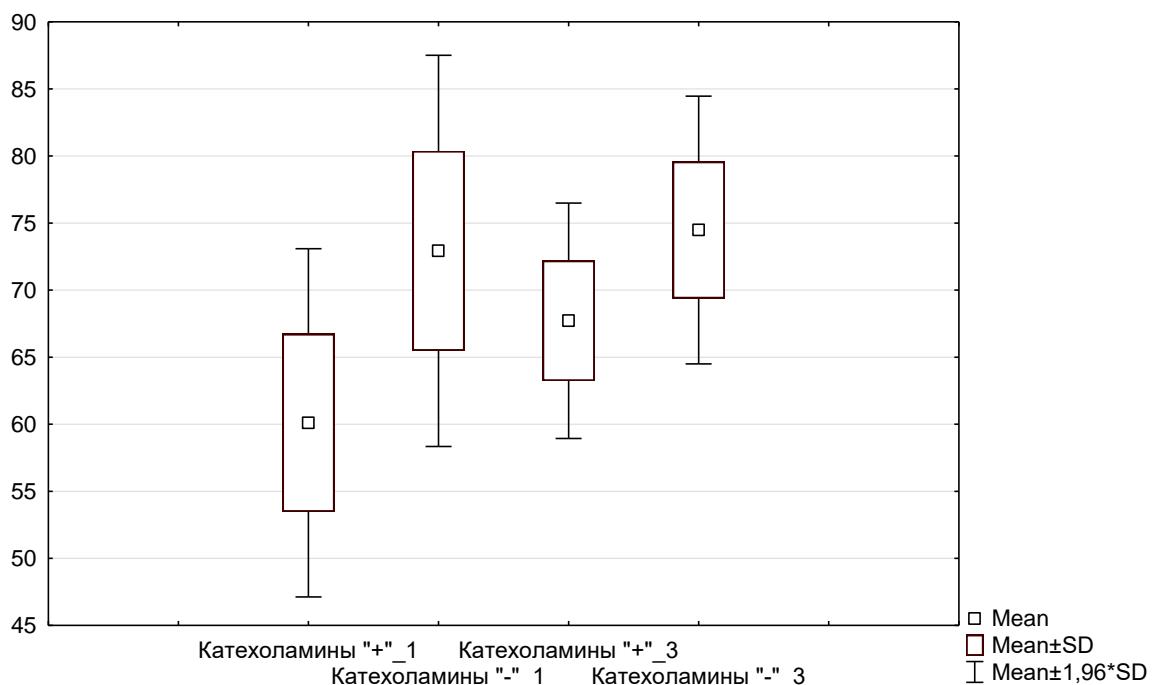


Рисунок 4 – Фракция выброса у пациентов, включённых в исследование

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

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

Показатели	NEOMOD	NTрBNP
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 NTрBNP 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% – 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).

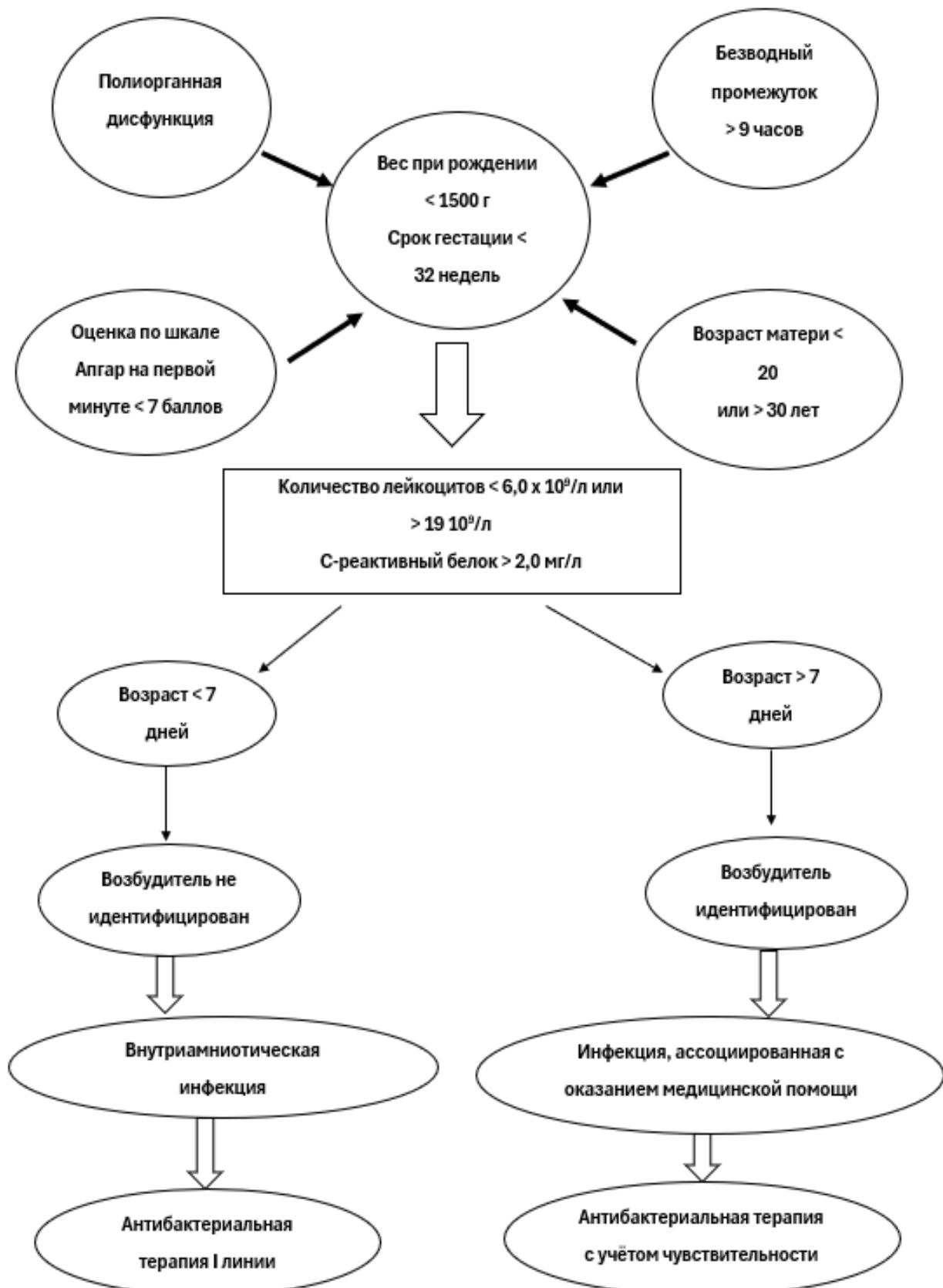


Рисунок 5 – Алгоритм диагностики инфекций раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых

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 новорожденных 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 новорожденных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью проведения обоснованной антибактериальной терапии целесообразно бактериологическое исследование плаценты, секрета из родовых путей матери и биологических локусов новорожденного в ближайшие минуты после рождения, до назначения противомикробных препаратов.
2. Отрицательные результаты бактериологического исследования не позволяют полностью исключить наличие у новорожденного 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 NTрBNP.
6. Концентрация С-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 NTрBNP 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 нейроинфекциами / 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 – прокальцитониновый 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

NTрBNP – N-концевой натрийуретический пептид типа pro-В

ПЕЕР – 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.