

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ–ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

заслуженный деятель науки РФ,

д.м.н., профессор

Ю.С. Александрович

заслуженный врач РФ

д.м.н., профессор

Д.О. Иванов

Санкт–Петербург - 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 .....	11
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИНФЕКЦИЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА .....	11
1.1. ДЕФИНИЦИИ ИНФЕКЦИЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА .	11
1.2. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА КАК КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА.....	18
1.3. ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ .....	21
1.4. ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА .....	24
1.5. ПРЕДИКТОРЫ ИНФЕКЦИЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА	27
ГЛАВА 2 .....	37
ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.....	37
2.1 МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.2. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.....	44
ГЛАВА 3 .....	46
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	46
3.1. ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ .....	46
3.3 ОЦЕНКА КАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С РАННЕЙ ИНФЕКЦИЕЙ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА .....	55
3.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ОРИТ .....	59
ГЛАВА 4 .....	66
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	74
ВЫВОДЫ .....	76

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	77
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	80

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Раннее выявление инфекции у новорожденных 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 новорожденных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), которая имеет место практически у всех пациентов, независимо от срока гестации, хотя для недоношенных новорожденных 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 новорожденных и у детей, матери которых страдают хориоамнионитом и имеют отягощенный 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 новорожденного 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 данных 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 реанимации. 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, стабилизация 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 «Оttovские 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 опубликованы пять печатных работ, все – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

## ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

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

## ГЛАВА 1

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИНФЕКЦИЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

### 1.1. ДЕФИНИЦИИ ИНФЕКЦИЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Диагностика и лечение инфекций раннего неонатального периода являются одной из наиболее сложных задач неонатологии и интенсивной терапии новорождённых (Vergnano S. et al., 2016).

До десяти процентов младенцев инфицируются в течение первого месяца жизни, при этом тяжёлое течение инфекций характерно для регионов и стран с ограниченными ресурсами систем здравоохранения. В 2017 году инфекции раннего неонатального периода стали причиной смерти примерно 243 000 детей первого месяца жизни, что составляет около 12,5% от всех смертей в периоде новорожденности (Li J. et al., 2023).

Инфекционные заболевания – ведущая причина мертворождаемости, неонатальной заболеваемости, неблагоприятных исходов и инвалидизации, поскольку спектр возбудителей очень широк, а клинические проявления инфицирования у матерей с адекватным иммунным ответом, в большинстве случаев, отсутствуют, что затрудняет раннюю диагностику во время беременности (Borghesi A. et al., 2018).

Кардинально обратная ситуация возникает при контакте новорождённого ребенка с возбудителем, поскольку на фоне имеющейся функциональной дисфункции даже условно-патогенная флора может стать причиной манифестации инфекции, которая, наславаясь на основное заболевание, особенно у пациентов с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), может стать причиной развития сепсиса на фоне снижения реактивности организма (Kim F. et al., 2020).

Выявление возбудителя инфекции у беременной женщины не всегда свидетельствует о возможной передаче его плоду, и не каждая встреча

микроорганизма с макроорганизмом заканчивается развитием инфекционного процесса (Ershad M. et al., 2019).

Об инфекционном заболевании говорят лишь в том случае, если в результате воздействия микроорганизма на макроорганизм нарушаются функции последнего и появляются клинические симптомы болезни. Риск инфицирования плода, тяжесть заболевания и его прогноз зависят от стадии и активности инфекционного процесса в период беременности (Ткаченко А.К. и соавт., 2017).

В настоящее время чёткие дефиниции инфекций неонатального периода отсутствуют. Большинство авторов классифицируют их по срокам манифестации, выделяя при этом врождённые, перинатальные и инфекции с ранним и поздним началом (Benitz W.E. et al., 2015; Gálvez-Olortegui J. et al., 2016). Эта классификация основана на различиях в этиологии, патогенезе и исходах заболевания. О врождённых инфекциях говорят в случае, если инфицирование произошло внутриутробно, при этом в качестве возбудителя чаще всего выступают вирусы или другие небактериальные организмы, приводящие к повреждению развивающихся органов (Carola D. et al., 2018).

Перинатальная инфекция – инфекция, приобретённая во время родов. В этиологии большую роль играют как бактерии, так и вирусы, идентичные тем, которые вызывают врождённую инфекцию (Ostrander B., 2019).

Инфекции раннего неонатального периода манифестируют в первые семь дней жизни ребёнка и, как правило, являются следствием перинатального инфицирования (Ostrander B. et al., 2019).

О поздних инфекциях у новорождённых говорят, если их клинические проявления возникают спустя 7 дней после рождения вплоть до тридцатого дня жизни включительно. Возбудителями этих инфекций могут быть самые разные микробы, включая бактерии, вирусы и других микроорганизмы, инфицирование которыми происходит после родов (Buser G.L. et al., 2017).

Инфицирование рядом бактериальных и не бактериальных агентов может происходить как внутриутробно, так и во время родов (Carola D. et al., 2018). Вирусы простого герпеса, иммунодефицита человека, гепатитов В и С, а также

микобактерия туберкулёза могут передаваться не только внутриутробно, но и в результате контакта с инфицированной матерью или с инфицированным грудным молоком (Curfman A.L. et al., 2016).

В Российской Федерации инфекции раннего неонатального периода чаще всего трактуются как внутриамниотические, хотя в англоязычной литературе о внутриамниотических инфекциях (ВАИ) говорят только при наличии у матери ребёнка хориоамнионита, который является самой частой причиной преждевременных родов и может привести к неблагоприятным исходам, как у матери, так и у новорожденного (Шеварева Е.А. и соавт., 2021; Ericson J.E. et al. 2015; Vellamgot A.P. et al., 2022).

О хориоамнионите говорят при воспалении хориона и амниона, возникающего в перинатальном периоде (Higgins R.D. et al., 2016). Несмотря на множество исследований, и имеющихся рекомендаций по лечению хориоамнионита, единая тактика диагностики и лечения инфекций у новорожденных, матери которых переносят хориоамнионит, в настоящее время отсутствует.

Lencki S.G. et al. (1994) предложили критерии диагностики хориоамнионита, к которым отнесли повышение температуры более 38,0°C у матери и наличие у нее более чем одного клинического признака: тахикардия более 100 ударов/минуту, лейкоцитоз более  $15 \times 10^9/\text{л}$ , болезненность матки или зловонные выделения из влагалища. В дальнейшем, эксперты Японской ассоциации акушеров и гинекологов дополнили эти критерии, добавив туда увеличение уровня цитокинов в сыворотке крови матери и пуповине (Shi Z. et al., 2017).

В 2015 году группа экспертов Национального института детского здоровья и развития человека предложила заменить термин «хориоамнионит» на акроним «Triple I», описывающий наличие инфекции (infection) и воспаления (inflammation) или комбинации того и другого, которые могут встречаться как по отдельности, так и вместе (Consonni S. et al., 2023). Изменения в терминологии авторы объясняли необходимостью ухода от отождествления хориоамнионита, с наличием лишь только лихорадки у матери.

В августе 2017 года Американская ассоциация акушеров и гинекологов опубликовала заключение комитета по диагностике и лечению внутриутробной инфекции (American Association of Obstetricians and Gynecologists, 2017), в котором было предложено не ориентироваться на критерии «Triple I», а опираться лишь на оценку клинического статуса новорожденного.

Villamor-Martinez E. et al. (2020) продемонстрировали, что хориоамнионит у матери достоверно повышает риск развития раннего неонатального сепсиса у новорожденного.

Из амниотической жидкости при беременности, осложненной преждевременными родами, чаще выделяют такие микроорганизмы, как *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.* (Jung E., 2023).

Эти микроорганизмы могут вызывать фетальный системный воспалительный ответ, но обладают относительно низкой вирулентностью и редко вызывают тяжелые инфекции у новорожденных (Ruopolo K.M. et al., 2017).

Кроме того, большая часть микроорганизмов, вызывающих ВАИ, представляет собой бактерии, неспособные к размножению (Ruopolo K.M. et al., 2017). Тем не менее, Strunk T. et al. (2014) считают, что даже культурально-отрицательный, бессимптомный хориоамнионит, может привести к изменению иммунной системы новорожденного.

Комитет Американской академии педиатрии по плоду и новорожденному рекомендовал обследование на сепсис и эмпирическое назначение антибиотиков всем новорожденным от матерей с подозрением на хориоамнионит (Rallis D. et al., 2022).

По нашему мнению, данный диагноз правомочен только у матерей и проводить знак равенства между хориоамнионитом и инфекциями раннего неонатального периода неприемлемо.

Ряд авторов так же используют термин «предполагаемая тяжелая инфекция» (Seale A.C. et al., 2014), которая характеризуется уменьшением толерантности к энтеральной нагрузке, гипер - и/или гипотермией, признаками респираторного

дистресса и судорогами.

Нельзя не отметить, что уменьшение толерантности к энтеральной нагрузке часто диагностируется у недоношенных новорожденных, как на фоне морфофункциональной незрелости ЖКТ, так и основного заболевания, поэтому корректная оценка и интерпретация признаков непереносимости питания необходима не только для коррекции функциональных нарушений, но и предотвращения некротического энтероколита. К признакам непереносимости энтерального питания относят наличие остаточного объема желудочного содержимого с возможным окрашиванием желчью или зеленью, частые срыгивания, вздутие живота, ослабление перистальтики при аусcultации, нерегулярное опорожнение кишечника, кровь в стуле (Мебелова И.И., 2016).

Учитывая различия в дефинициях инфекций раннего неонатального периода, сформировано множество рабочих групп, целью которых является оптимизация критериев диагностики и лечения новорожденных с инфекцией.

К таким организациям относится Международная неонатальная сеть iNEO созданная в 2013 году, которая осуществляет эпидемический мониторинг и анализ исходов у недоношенных новорожденных с инфекциями раннего неонатального периода.

В Великобритании существует эпидемиологическая служба neonIN, функционирующая с 2017 года, основной функцией которой является сбор и анализ данных о микроорганизмах, вызывающих неонатальные инфекции, а также их устойчивости к антибактериальным и противогрибковым препаратам.

Аналогичная база данных INNIC, представляет собой глобальную эпидемиологическую сеть, целью которой являются мониторинг, анализ и разработка мероприятий для уменьшения частоты инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи новорожденным (Dursun O. et al., 2012).

Такие эпидемические службы играют важную роль в мониторинге неонатальных инфекций, а также выявлении возбудителей и выработке рекомендаций по терапии.

По данным международных исследований сепсис ежегодно диагностируется у 3 000 000 – 4 000 000 новорожденных (Iroh Tam P.Y. et al., 2017). Согласно недавнему мета-анализу, заболеваемость неонатальным сепсисом составляет 2824 случая на 100 000 живорождений, что значительно выше показателей, зарегистрированных в 2018 г. – 2202 случая на 100 000 живорождений (Iroh Tam P.Y. et al., 2017; Fleischmann–Struzek C. et al., 2018).

Этиология сепсиса новорождённых варьирует в зависимости от экономического и географического положения страны. В странах со средним уровнем дохода основными возбудителями являются грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*), тогда как в экономически развитых странах чаще всего выделяют *Streptococci agalactiae* и *Escherichia coli* (Shane A.L. et al., 2017; Doenhardt M. et al., 2020; Stoll B.J. et al., 2020).

Согласно современной классификации, выделяют ранний и поздний сепсис новорождённых. Ранний неонатальный сепсис имеет наибольшее распространение и трактуется как инфекция, подтвержденная культурой крови или спинномозговой жидкости в течение семидесяти двух часов после рождения ребёнка (Иванов Д.О., 2002).

Ряд авторов полагают, что ранний неонатальный сепсис развивается в течение 48 часов (Pokhrel B. et al., 2018; Wang J. et al., 2022). Поздний неонатальный сепсис манифестирует спустя 72 часа после рождения (Chaurasia S. et al., 2019; Stoll B.J. et al., 2020).

Для доношенных новорожденных характерен более низкий риск развития раннего неонатального сепсиса по сравнению с детьми очень низкой ЭНМТ при рождении (Edwards J.K. et al., 2021).

Fleischmann–Struzek C. et al. (2018) опубликовали систематический обзор по заболеваемости и смертности от неонатального сепсиса (Fleischmann–Struzek C. et al., 2018) и структурировали определения неонатального сепсиса, что отражено в приложении STROBE-NI (Fitchett E.J.S. et al., 2016).

Сотрудники эпидемиологической сети NeonIN проанализировав данные 30 неонатальных отделений в Великобритании, установили, что частота раннего неонатального сепсиса составила 0,7 случая на 1000 живорождений, что сопоставимо с показателями в США – около 0,5–0,8 случаев на 1000 живорождений (Mulinganya G. et al., 2021). В тоже время, в исследовании, проведённом в Норвегии, установлено, что заболеваемость ранним неонатальным сепсисом в период с 1996 по 2018 год составила 0,97/1000 живорождений (Vatne A. et al., 2021).

Более высокие показатели заболеваемости ранним неонатальным сепсисом у недоношенных новорождённых (9,7 на 1000 живорождений) продемонстрировали китайские авторы (Korang S.K. et al., 2021).

В систематическом обзоре Khalil et al. (2020) были сопоставлены опубликованные данные по Ближнему Востоку, начиная с 2000 г., по категориям со средним и высоким уровнем дохода в соответствии с классификацией ВОЗ, при этом частота раннего неонатального сепсиса составила от 0,6 до 15,7/1000 живорождений (Khalil N. et al., 2020).

Несомненным достижением последних лет является то, что в настоящее время отмечается постепенное снижение неонатальной смертности от сепсиса, хотя в странах Южной Азии она, по-прежнему, остаётся достаточно высокой, составляя 39 % от неонатальной смертности всех стран мира (Das J.K. et al., 2015). Это также справедливо для Пакистана Индии и Афганистана.

A.C. Seale et al. (2014) установили, что риск летального исхода при раннем неонатальном сепсисе в странах Африки к югу от Сахары, Южной Азии и Латинской Америке составляет 9,8%.

Двухлетнее наблюдение в Суринаме установило, что летальность в ОРИТ составляет 25,9 %, при этом частота раннего неонатального сепсиса составляет 1,37 на 1000 живорождений, при этом авторы отмечают высокую долю верификации грамотрицательных бактерий при летальных исходах (Achten N.B. et al., 2021). Ogundare et al. (2019) также сообщили о высоком (32,1 %) уровне смертности от раннего неонатального сепсиса.

Этиология раннего неонатального сепсиса чрезвычайно разнообразна, включая *K. pneumoniae* и *E. coli*, которые колонизируют кишечник, хотя с помощью молекулярного типирования можно определить риск передачи грамотрицательных бактерий от матери к ребёнку (Okomo U. et al., 2019; Bulabula A.N.H. et al., 2020; Mukherjee S. et al., 2021).

В последнее время также отмечается увеличение частоты генерализации процесса у новорожденных с инфекцией, ассоциированной с оказанием медицинской помощи (Wisgrill K. et al., 2019; Farzana R et al., 2019; Rohit A. et al., 2019; Frenk S et al., 2020).

Самыми частыми возбудителями внутрибольничных инфекций являются *Klebsiella*, *Serratia* и *Acinetobacter*, которые могут стать причиной развития сепсиса (Sands K. et al., 2021).

Сепсис, подтвержденный бактериологическим исследованием, встречается в 30-40 % случаев. Применение антибиотиков матерью и отсутствие возможности забора большого объёма крови у новорождённого для бактериологического исследования, объясняют низкую частоту верификации возбудителей инфекции.

Стандартная рутинная диагностика инфекций у новорождённых, базирующаяся на микробиологическом исследовании, не позволяет абсолютно уверенно исключить сепсис, что привело к тому, что появились такие диагнозы как «вероятный» или «возможный сепсис» (NICE, 2012), а также «культурально-отрицательный сепсис» (Cantey J.B. et al., 2017; Klingenberg C. et al., 2018).

## 1.2. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА КАК КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Адаптация новорожденного к внеутробной жизни подразумевает существенные изменения со стороны всех систем и органов, при этом иммунный статус играет существенную роль не только в борьбе с неблагоприятными факторами, но и в дальнейшем развитии ребёнка (Parra-Llorca A., et al., 2023).

Одной из причин иммунной дисфункции являются недоношенность, ассоциированная с преждевременными родами, частота которых среди

живорожденных составляет 11% во всем мире, варьируя от 5% в некоторых странах Европы до 18% в Африке (Quinn J-A. et al., 2016).

Недоношенность связана с многочисленными осложнениями, которые часто приводят к необратимым повреждениям, значительному увеличению заболеваемости и смертности (Daskalakis G., 2023).

Агрессивные мероприятия интенсивной терапии, необходимые при выхаживании недоношенного ребёнка, могут стать причиной многочисленных осложнений, в том числе инфекций (Иванов Д.О., 2016; Miller J.E. et al., 2016). Важную роль в данном случае играют особенности иммунной системы: многочисленные факторы врожденного и приобретенного иммунного ответа явно подавлены и ограничены в своём функционировании, что объясняет восприимчивость недоношенных детей к инфекционным заболеваниям (Crofts K.F., 2020). Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что иммунная система недоношенных детей – не просто незрелая версия взрослой системы, а качественно и количественно отличающаяся от неё явными функциональными возможностями (Gibbons D., 2014).

В ряде исследований установлено, что риск инфицирования существенно увеличивается с уменьшением срока гестации и веса при рождении (Miller J. E. et al., 2016).

У детей, родившихся на ранних сроках беременности, иммунные профили изменяются более резко и быстро по сравнению с доношенными новорожденными, что помогает снизить негативное воздействие крайней недоношенности.

Kamdar S. et al. (2020) полагают, что развитие иммунитета у недоношенных детей, по-видимому, происходит независимо от изменений микробиоты кишечника. Длительное лечение младенцев в нестабильном состоянии антибиотиками широкого спектра действия, вероятно, изменило развивающийся микробиом, но, несмотря на это, дети были способны к иммунному созреванию. Учитывая в целом нативную природу иммунной системы новорожденных, вполне возможно, что воздействие любого раздражителя во внеутробной жизни достаточно, чтобы стимулировать созревание иммунной

системы. Резкое увеличение пролиферации Т-клеток CD4 и других Т-клеток, может быть связано с микробной колонизацией (Kamdar S. et al., 2020). Схожие данные были получены Torrow N. et al. (2017) при изучении иммунного ответа недоношенных новорожденных. Они пришли к выводу, что формирование иммунитета происходит независимо от изменений в развивающемся микробиоме, что позволяет предположить, что различные факторы могут иметь влияние на развитие иммунитета в первые месяцы жизни.

Отличительной особенностью младенцев с манифестацией инфекции, является изначально более низкий уровень Т-клеток, производящих CXCL8, что позволяет отнести их к потенциальным биомаркерам для выявления младенцев с высоким риском развития инфекций раннего неонатального периода (Kamdar S. et al., 2020).

Изучение особенностей развития иммунной системы у недоношенного ребенка, её различий у детей с различным гестационным возрастом, модификации перинатальными и постнатальными факторами, имеет основополагающее значение для глубокого понимания иммунного ответа на инфекцию.

Проблемы иммунного ответа крайне актуальны не только для недоношенных новорожденных. Появляется все больше данных свидетельствующих о том, что иммунный ответ в раннем возрасте может повышать восприимчивость к иммуноопосредованным заболеваниям в более старшем возрасте (Torow N. et al., 2017; Olin A. et al., 2018; Lee A.H. et al., 2019).

Mitselou N et al. (2018) продемонстрировали, что новорожденные со сроком гестации менее 32 недель, демонстрируют высокую восприимчивость к астме в более старшем возрасте, у них существенно выше риск развития пищевой аллергии.

В последние годы неуклонно увеличивается число поздних недоношенных, на долю которых приходится почти 75 % всех недоношенных детей (Figueras-Aloy J. et al., 2016). Поздних недоношенных детей часто рассматривают как доношенных детей, хотя уровень заболеваемости и смертности у них значительно выше, чем у доношенных детей (Ramasethu J., 2017).

В исследованиях Исмаилова К.И. и соавт. показано, что иммунный статус

новорожденного зависит от особенностей течения беременности у матерей (Исмаилов К.И., и соавт., 2013).

Установлена прямая связь между показателями клеточного и гуморального иммунитета новорожденных в момент родов, материнским организмом и факторами риска внутриутробного инфицирования, хотя последствия преждевременных родов для развития иммунной системы пока точно не определены (Cross D. et al., 2019).

По мнению многих авторов, недоношенные дети, даже родившиеся на сроке 23 и 24 недели гестации, были способны быстро приобретать некоторые компоненты иммунной функции. Иммунные профили детей, родившихся на более ранних сроках беременности, изменяются значительно быстрее за тот же период времени, чем у детей, родившихся на поздних сроках беременности, что позволяет предположить способность к более быстрому развитию иммунной системы у глубоко недоношенных детей. Это подтверждает данные, свидетельствующие о том, что иммунные профили недоношенных и доношенных детей становятся схожими к определённому моменту времени, поскольку быстрое развитие иммунитета у доношенных детей следует определенной траектории (Olin A. et al., 2018; Lee A.H. et al., 2019).

Однако, несмотря на такое развитие иммунитета, недоношенные новорожденные более восприимчивы к инфекциям, что связано со снижением способности Т-клеток продуцировать CXCL8 (Steiner L. et al., 2019). Это позволяет рассматривать путь синтеза CXCL8 как потенциальную терапевтическую мишень для предотвращения инфекций у недоношенных детей.

### 1.3. ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Факторы риска – потенциально опасные для здоровья воздействия биологического, генетического, экологического и социального характера, окружающей среды, увеличивающие вероятность развития заболеваний, их прогрессирование и неблагоприятный исход (Задворная О.Л., 2017).

Факторы риска развития раннего неонатального сепсиса делятся на материнские и неонатальные. Со стороны матери это колонизация родовых путей гемолитическим стрептококком группы В, лихорадка более 38<sup>0</sup>С, хориоамнионит, преждевременное излитие околоплодных вод, безводный промежуток более 18 часов и лечение антибиотиками во время беременности.

Наиболее важным неонатальным фактором, предрасполагающим к инфицированию, является низкий срок гестации и вес тела при рождении. У недоношенных младенцев с низкой массой тела частота инфицирования в 3-10 раз выше, чем у доношенных новорождённых с нормальным весом (Pammi M. et al., 2017).

Наиболее обоснованным объяснением этого является, то, что инфекция репродуктивной системы матери является наиболее частой причиной преждевременных родов с высоким риском вертикальной передачи инфекции новорожденному. Данная ситуация усугубляется длительным бесплодием, тяжелыми гестозами, асфиксиею при рождении и низкой оценкой по шкале Апгар.

Частота ВАИ обратно пропорциональна гестационному возрасту. Это связано с тем, что для недоношенных детей характерна иммунная дисфункция, они нуждаются в длительной инфузационной терапии, парентеральном питании, респираторной и гемодинамической поддержке, других инвазивных диагностических и терапевтических процедурах, которые нарушают барьерные механизмы и формируют входные ворота для инфекции, подвергая ребёнка постоянному риску внутрибольничных инфекций (Puopolo K.M. et al., 2017). Кроме этого, для новорожденного характерна недостаточная резистентность к условно-патогенной микрофлоре, поэтому при контакте с инфекционным агентом у него может развиться тяжелый инфекционный процесс.

Руководство NICE по диагностике раннего неонатального сепсиса у новорожденных, в котором были описаны факторы риска было опубликовано в августе 2012 года и обновлено в апреле 2021 г. Авторами была представлена стратегия ранней диагностики неонатального сепсиса на основе 26 факторов риска и клинических показателей. В руководстве изложены мероприятия по

профилактике инфекций в течение 72 часов после рождения здоровых детей, лечение беременных женщин, чей ребенок подвержен риску и уход за детьми, у которых есть подтвержденная инфекция или подозрение на неё. Целью руководства является уменьшение времени диагностики и лечения больных детей, предотвращение необоснованного применения антибиотиков.

Исследовательская группа Kaiser Permanent создала инструмент для оценки риска развития раннего неонатального сепсиса. С 2010 по 2015 год проведено исследование новорожденных в возрасте от 35 недель и более в больницах Северной Калифорнии. Данное исследование было разделено на несколько этапов, в которых оценивали риск развития раннего неонатального сепсиса и стратегий терапии новорожденных с клиническими проявлениями течения инфекционного процесса.

Риск развития раннего неонатального сепсиса рассчитывали с учётом длительности безводного периода, срока гестации, повышения температуры тела и выделения стрептококка группы В у матери, а также назначения антибиотиков во время беременности. В исследуемой группе отмечалось снижение количества бактериологических исследований крови с 14,4% до 4,9%, применения антибиотиков с 5% до 2,6%, что на 48 % снизило использование антибактериальной терапии у новорожденных с низким риском развития раннего неонатального сепсиса.

Araújo B.C. et al. (2020), выделили три группы факторов риска: материнские, неонатальные и факторы, связанные с оказанием помощи в ОРИТ. Материнскими факторами риска были преждевременное излитие околоплодных вод и инфицирование матери. К неонатальным факторам риска были отнесены недоношенность, низкая масса тела при рождении, низкая оценка по шкале Апгар, окрашивание меконием амниотической жидкости, асфиксия при рождении, отсутствие плача сразу после рождения и клиническое состояние, требующее проведения мероприятий интенсивной терапии. К факторам риска оказания медицинской помощи в ОРИТ авторы отнесли наличие центрального венозного катетера, необходимость интубации трахеи и проведения парентерального питания

(Araújo B.C. et al., 2020).

По мнению Noah F.N. et al. (2022) наиболее распространённом фактором риска ранней неонатальной инфекции является кесарево сечение, наличие инфекции у матери, мужской пол новорожденного, низкий вес при рождении, недоношенность, возраст матери более 30 или менее 20 лет, раннее излитие околоплодных вод, необходимость в мероприятиях интенсивной терапии и аспирация мекония.

#### 1.4. ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Раннее лечение неонатальных инфекций имеет решающее значение для выживания новорожденных.

ВОЗ рекомендует назначение антибактериальной терапии всем новорожденным с подтверждённой инфекцией или подозрением на неё, нуждающимся в лечении в ОРИТ (WHO, 2020).

Чаще всего верификация возбудителя с помощью бактериологического исследования требует значительного времени, которое может играть решающее значение не только в предотвращении тяжелого течения инфекционного процесса, но и летального исхода.

Именно поэтому, согласно имеющимся рекомендациям, лечение следует начинать как можно быстрее, в течение 1 часа после принятия решения о назначении антимикробных медикаментов (NIH, 2021).

Терапия антибиотиками является эмпирической и основана на нескольких факторах, таких как время начала заболевания, вероятные возбудители и характер чувствительности к антибиотикам (Manan M.M. et al., 2016).

Таким образом, раннее назначение эмпирической антибактериальной терапии может предотвратить неблагоприятные исходы у новорожденных (Sankar M.J. et al., 2016; Rahman A.E. et al., 2017).

Фактически эмпирическое применение антибиотиков является стандартной практикой в ОРИТ новорождённых. Кроме того, для снижения риска послеродовых

инфекций у новорожденных материам нередко рекомендуется предродовое лечение антибиотиками (Nguyen M.H. et al., 2022). Около 40% беременных женщин и новорожденных во всем мире получают антибактериальную терапию для профилактики и борьбы с инфекциями (Lorthe E., et al., 2022).

Наиболее распространёнными антибиотиками, используемыми для лечения инфекций раннего неонатального периода, являются  $\beta$ -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, моноактамы и карбапенемы), аминогликозиды (гентамицин) и гликопептиды (ванкомицин) (Poggi C., et al., 2023).

Чаще всего в клинической практике используют  $\beta$ -лактамный антибиотик в сочетании с аминогликозидами (Manan M.M. et al., 2016; Cortese F. et al., 2016). Однако, из-за увеличения резистентности возросло использование альтернативных протоколов с использованием цефалоспоринов или гликопептидов в качестве варианта первой линии (Cantey J. et al., 2015; Nebbioso A. et al., 2021). Также используется монотерапия цефалоспоринами (NIH, 2021). Рекомендации могут отличаться из-за устойчивости наиболее распространённых возбудителей к антибиотикам или из-за того, что эмпирический режим должен охватывать распространённые, но низковирулентные коагулазонегативные стафилококки (Nebbioso A. et al., 2021).

Продолжительность антибактериальной терапии корректируют в зависимости от возбудителя, реакции на лечение и возможности антибиотика проникать в очаг инфекции, например, в случае менингита, энцефалита, остеомиелита или эндокардита. Cantey J et. al. (2015) продемонстрировали, что у 63 % новорожденных, которым были назначены антибиотики, они были отменены в течение 48 часов после отрицательного результата микробиологического исследования (Cantey J. et al., 2015).

Критерии смены антибактериальной терапии основываются на результатах микробиологических исследований и чувствительности инфекционного агента. Однако, возбудители-бактерии выявляются примерно только у трети пациентов с инфекцией (Kumar S.K.M. et al., 2016).

Stoll B.J. et al. продемонстрировали, что эмпирическая схема применения антибиотиков была изменена в 44% случаев после выявления возбудителя и оценки его чувствительности, при этом чаще всего в качестве дополнительного препарата использовали ванкомицин и цефотаксим (Stoll B.J. et al., 2011).

При отсутствии клинико-лабораторных признаков инфекционного процесса и отрицательных результатов микробиологического исследования лечение антибиотиками рекомендуется прекратить (Cortese F. et al., 2016).

Несмотря на неоспоримую помощь, антибиотики оказывают побочные эффекты, включая нарушения микробиоты или дисбиоз, также они могут привести к неадекватному иммунному ответу новорожденного на инфекционный агент (Yang J.H. et al., 2017; Laws M. et al., 2019; Hagan T. et al., 2019). Учитывая незрелость микробиоты и иммунной системы новорождённых, последствия лечения антибиотиками могут быть более тяжёлыми и влиять на будущий прогноз (Simon A.K. et al., 2015).

Функциональные расстройства микробиоты могут иметь тяжёлые последствия (Belizario J.E. et al., 2018). Факторами, влияющими на микробиоту кишечника, являются стресс, способ родоразрешения (естественные роды или оперативное родоразрешение) и антибактериальная терапия (Kim S. et al., 2017; Gschwendtner S. et al., 2019).

Дисбактериоз, вызванный антибиотиками, представляет собой клинически значимое явление, которое коррелирует с множеством заболеваний. Обычно это приводит к уменьшению микробного разнообразия у новорождённых, хотя характер эффектов зависит от множества факторов, таких как метод введения и дозы антибактериальных препаратов, при этом воздействие антибактериальных препаратов на микробиоту может сохраняться длительное время и иметь долгосрочные последствия для ребенка (Yassour M. et al., 2016; Korpela K. et al., 2016; Man W.H. et al., 2019; Patrick D.M. et al., 2020).

Torres D. et al. установили, что длительное лечение антибиотиками связано с увеличением риска развития некротизирующего энтероколита, позднего сепсиса или смерти новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (Torres D. et

al., 2018).

Анализируя микробиоту стула недоношенных детей после семи дней эмпирического лечения антибиотиками Zhu et al., (2017) выявили значительное сокращение бактериального разнообразия и обогащение такими патогенами, как *Streptococcus* и *Pseudomonas*.

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что использование антибиотиков может привести к развитию таких тяжёлых осложнений как НЭК, инфекции дыхательных путей и позднему неонатальному сепсису (Man W.H. et al., 2019).

Кроме этого, дисбиоз, вызванный антибиотиками, оказывает негативное влияние на формирование врожденного иммунного ответа новорожденных на инфекционный агент (Gonzalez-Perez G. et al., 2016; Gray J. et al., 2017; Lynn M.A. et al., 2018; Shekhar S. et al., 2020).

Понимание того, как лечение антибиотиками в раннем неонатальном периоде влияет на микробиоту и иммунный статус новорожденного, имеет решающее значение для разработки более эффективных профилактических и терапевтических стратегий, однако вопрос о назначении эмпирической антибактериальной терапии, необходимости использования дополнительных препаратов, смены или полной отмены лечения сегодня остаётся открытым.

## 1.5. ПРЕДИКТОРЫ ИНФЕКЦИЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Предиктор (от англ. to predict – предсказывать) – показатель, отклонение уровня которого от референсных значений ассоциировано с увеличением риска развития того или иного события (заболевания, патологического процесса).

Несмотря на успехи в диагностике инфекций неонатального периода, включая использование ряда биомаркеров, своевременная идентификация инфекции продолжает оставаться сложной проблемой (Memar M.Y. et al., 2019; Hincu M.A. et al., 2020; Cantey J.B. et al., 2021).

При отсутствии ранних объективных и специфических диагностических предикторов, для выявления инфекции у новорожденных, задержка в терапии

может увеличить риск смертности и заболеваемости (Chauhan N. et al., 2017; Webbe J.W.H. et al., 2020).

К сожалению, специфические и патогномоничные симптомы инфекций неонатального периода отсутствуют. У новорождённого могут отмечаться нарушения неврологического статуса, изменения мышечного тонуса, судороги, снижение толерантности к энтеральной нагрузке, нарушение сердечного ритма; признаки дыхательной недостаточности, гипоксия, желтуха в течение 24 часов после рождения; апноэ; необходимость в проведении сердечно-легочной реанимации, лёгочная гипертензия, термолабильность, нарушение гемостаза; олигурия более 24 часов после рождения, толерантность к углеводной нагрузке, метаболические нарушения. Данная клиническая картина может заставить врача заподозрить наличие инфекции у новорождённого, но только в совокупности с другими признаками может точно указать на наличие инфекционного процесса.

Наиболее часто для диагностики инфекций в неонатальном периоде используют оценку общего количества лейкоцитов и абсолютное количество нейтрофилов, а также отношение незрелых нейтрофилов к общему количеству нейтрофилов (I/T). Нейтрофилы играют важную роль в иммунном ответе во время инфекции, продуцируя цитокины, которые привлекают макрофаги. Увеличение абсолютного количества нейтрофилов является одним из лабораторных показателей при инфекционных заболеваниях (Salami F. et al., 2018). Количество лейкоцитов значительно изменяется во время системной воспалительной реакции, что приводит к нейтрофилии и/или относительной лимфоцитопении (Al Saleh K. et al., 2021).

В раннем неонатальном периоде количество лейкоцитов зависит от гестационного возраста. У новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель уровень лейкоцитов составляет  $500/\text{мм}^3$ , а при сроке гестации 28-36 недель –  $1000/\text{мм}^3$ . У новорожденных 36 недель гестации нижний предел нормы лейкоцитов при рождении составляет  $3500/\text{мм}^3$ . Пиковый уровень нейтрофилов достигается в первые 6-8 часов жизни. Таким образом, диагностически эффективным уровень лейкоцитов считается в 6-12 часов после рождения. По

сравнению с лейкоцитозом лейкопения является лучшим предиктором неонатального сепсиса, она более информативна при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями (Ognean M.L. et al., 2017).

Повышение индекса I/T более 0.2 связано с увеличением риска инфицирования новорожденного. Максимальное соотношение нейтрофилов у неинфицированных новорожденных составляет 0.16 в первые 24 часа. Однако на соотношение I/T могут влиять и неинфекционные процессы: длительные роды, индукция родов окситоцином и даже продолжительный плач. Effenberger-Neidnicht K et al. (2018) показали, что у половины новорожденных с неонатальным сепсисом развивается анемия, которая особенно опасна у недоношенных, поскольку может стать причиной ишемического и гипоксического повреждения органов.

Функциональное истощение запасов железа, снижение выработки эритропоэтина и инфекция могут привести к ингибированию созревания эритроцитов. Кроме того, потери эритроцитов при сепсисе могут отмечаться на фоне исходных клинических состояний (напр., почечная недостаточность и полиорганная дисфункция). Сопутствующими причинами являются диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, гемолиз и гипофункция надпочечников, которая достаточно часто встречается у недоношенных новорожденных. Кроме того, анемия также может быть обусловлена забором большого количества анализов в ОРИТН (Cai N. et al., 2020).

Одним из значимых лабораторных показателей, используемых в диагностике инфекций раннего неонатального периода, является уровень тромбоцитов, который у большинства пациентов бывает снижен (Levi M., 2016).

В исследовании Ognean M.L. et al. тромбоцитопения была обнаружена у 44,7 % новорожденных с сепсисом (Ognean M.L. et al., 2017). Схожие данные были получены в исследовании Bhat et al., в котором тромбоцитопения была подтверждена в 41,7 % случаев сепсиса (Bhat Y.R. et al., 2018).

Аналогичные результаты приводят исследователи из Нидерландов, которые обнаружили тромбоцитопению у 49 % новорожденных с сепсисом (Ree I.M. et al., 2017). Однако в исследованиях, проведенных в Пакистане и Индии

тромбоцитопения отмечалась у новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом в более высоком процентном соотношении 61% и 83,5% соответственно. Gupta B et al., (2019) получили более низкую частоту развития тромбоцитопении у новорожденных 24,9 % (Gupta B. et al., 2019). Такой разброс данных может быть связан с изменениями факторов окружающей среды и генетическими факторами.

Наиболее вероятная причина тромбоцитопении – повреждение эндотелиальных клеток, которое вызывает активацию ретикулоэндотелиальных клеток и приводит к снижению уровня тромбоцитов. Это обычно отмечается на поздней стадии инфекции и указывает на неблагоприятный исход заболевания (Ree I.M. et al., 2017).

Кроме того, тромбоцитопения при неонатальном сепсисе может быть вызвана снижением количества мегакариоцитов и более быстрым разрушением тромбоцитов, цитотоксичностью бактериальных эндотоксинов, гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, ДВС-синдромом и лекарственной тромбоцитопенией (Ognean M.L. et al., 2017; Vardon-Bounes F. et al., 2019).

Хотя клинический анализ крови не требует забора большого объёма крови, что является преимуществом в неонатальной практике, он имеет крайне низкую диагностическую ценность для выявления инфекционного процесса и раннего неонатального сепсиса (Hibbert J. et al., 2022).

Поскольку определение уровня гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофильного индекса и тромбоцитов имеют крайне низкую чувствительность и специфичность, они часто реагируют в ответ на любые неблагоприятные воздействия, среди которых следует отметить стресс, гипотермию, гипогликемию, аспирацию, длительный безводный промежуток и др. (Гараева С.З. и соавт., 2018).

Учитывая низкую чувствительность и специфичность клинического анализа крови в выявлении у новорожденного инфекции, используются различные биомаркеры инфекционного процесса. Свойства идеально диагностического биомаркера включают превосходство в чувствительности и специфичности, а также прогностическое значение. Уровни биомаркеров могут изменяться на ранних

стадиях заболевания и оставаться неизменными в течение определенного периода времени, чтобы дать возможность клиницистам определить их уровень для оптимизации клинического ведения, мониторинга прогрессирования заболевания и коррекции противомикробного лечения (Pariente N., 2022).

Биомаркеры могут помочь в прогнозировании тяжести заболевания в начале инфекции и планировании последующей терапии.

Прогрессивное развитие биохимических и генетических исследований привело к разработке более сложных классов биомаркеров, таких как цитокины, хемокины, маркера клеточной поверхности и реактивы острой фазы. В настоящее время оцениваются дополнительные кандидаты в биомаркеры сепсиса, основанные на использовании молекулярно-генетических методов, что потенциально может коренным образом изменить диагностический подход к неонатальному сепсису и его лечению.

### *C-реактивный белок*

Печеночный синтез белка острой фазы СРБ в ответ на бактериальную инфекцию происходит после стимуляции ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов. Синтез СРБ, в свою очередь, приводит к активации системы комплемента, усилению фагоцитоза, активации макрофагов, моноцитов и повышению продукции провоспалительных цитокинов. Уровни СРБ начинают повышаться через 10–12 часов после начала инфекции и достигают пика через 48 часов (Иванов Д.О., 2014).

Учитывая относительно позднее увеличение концентрации С-реактивного белка в ответ на инфекцию и неспецифическое физиологическое увеличение в первые три дня жизни, вероятно, из-за стресса в родах и других неинфекционных перинатальных и материнских факторов, его использование в качестве маркера инфекций раннего неонатального периода весьма затруднительно (Delanghe J.R. et al., 2015). В частности, Perrone S. et al. (2018) в исследовании новорожденных без инфекции выявили повышение уровня СРБ до 20 мг/л через 48 часов после рождения, однако, использование СРБ в комбинациями с более ранними маркерами, такими как CD64, интерлейкины или прокальцитонин, могут повысить точность

диагностики раннего неонатального сепсиса (Delanghe J.R. et al., 2015).

Помимо использования в качестве диагностического маркера, СРБ важен для оценки эффективности антибактериальной терапии. Benitz WE et al. (1998) продемонстрировали, что сохранение нормальных уровней СРБ при лечении антибиотиками сильно коррелирует с отсутствием инфекции. Изменения концентрации СРБ являются наиболее точными и надежными в диагностике бактериальной инфекции у новорожденных и проводятся в течение 24-48 часов после начала инфекции. Пороговое значение концентрации СРБ в первые дни жизни составляет 10 мг/л (Chaudhuri P. K., et al., 2022). Perrone S et al. (2018) предложили использовать пороговые значения в зависимости от методики родоразрешения и срока гестации. Они установили, что средний уровень С-реактивного белка был значительно выше через 48 часов, чем через 12 и 24 часа после рождения, при этом наиболее выраженные изменения отмечались при естественных родах (3,8 мг/л) и экстренном кесаревом сечении (3,6 мг/л), чем при плановом абдоминальном родоразрешении (2,1 мг/л).

Аналогичные результаты были получены Chaudhuri P. K. et al. (2022), которые продемонстрировали, что недоношенные дети имели более низкие значения СРБ по сравнению с доношенными новорожденными. Уровень СРБ увеличивался на 0,405 мг/л каждую неделю гестационного возраста (Chaudhuri P. K., et al., 2022).

Повышенные уровни СРБ не являются специфическими для бактериальной инфекции и могут также проявляться при таких состояниях, как асфиксия, шок, внутрижелудочковое кровоизлияние, хирургическое вмешательство и аспирация мекония (Singh P., et al., 2018). Преимущества СРБ как маркера раннего неонатального сепсиса включают его широкую доступность, простоту, скорость и низкую стоимость.

#### *Прокальцитониновый тест*

Прокальцитонин – прогормон кальцитонина, продуцируется моноцитами и гепатоцитами и значительно повышается при инфекциях у новорожденных (Tuoni C. et al., 2022).

Повышение уровня ПКТ в ответ на инфекцию может отмечаться уже в течение первых 6 часов после появления минимальных клинических проявлений, достигает максимума через 18–24 часов и остаются высоким до 48 часов (период полуыведения ПКТ в периферической крови составляет около 24 часов). Для ПКТ, как и для СРБ, характерно физиологическое увеличение в первые 2–4 дня жизни, что ограничивает их диагностическую ценность (Delanghe J.R. et al., 2015). Исследования, оценивающие потенциал ПКТ в качестве раннего маркера неонатального сепсиса, установили, что увеличение уровня ПКТ в первые 48 часов жизни имеют место даже у неинфицированных или здоровых новорождённых (Omar J. et al., 2019).

В многоцентровом исследовании M. Stocker et al. (2017) оценили значимость ПКТ в качестве показателя для назначения и отмены антибактериальной терапии у новорожденных с подозрением на ранний неонатальный сепсис. Они выявили, что прекращение лечения на основании уровня ПКТ не приводило к неблагоприятным исходам, а продолжительность антибактериальной терапии значительно сокращалась, что отражено и в работе Александрович Ю.С. и соавт. (2019).

К преимуществам ПКТ относится специфичность к бактериальным инфекциям и его быстрое снижение в ответ на адекватную антибактериальную терапию (Gkentzi D. et al., 2017; Gupta P. et al., 2019).

В систематическом обзоре Ruan L. et al. (2018) авторы утверждают, что ПКТ является более чувствительным маркером, чем СРБ, а использование данных маркеров в комбинации приводит к увеличению чувствительности и будет более полезным для выявления раннего неонатального сепсиса (Ruan L. et al., 2018).

В качестве маркеров инфекционного процесса также рассматриваются такие биологические активные вещества, как пресепсин, адреномедулин, противовоспалительные цитокины, сывороточный амилоид А, хемокины и антигены клеточной активности, однако, дискуссии о диагностической и прогностической значимости этих маркеров не прекращаются (Касохов Т.Б. и соавт. 2016; Зинина Е.П. и соавт., 2021; Шарафутдинова Д.Р. и соавт., 2022; Fahmey S.S. et al., 2018).

## *Проадреномедуллин*

Проадреномедуллин является предшественником адреномедуллина, гормона, обладающего цитокиноподобным эффектом, увеличение концентрации которого в крови указывает на наличие воспалительного процесса в организме. Количественная оценка уровня адреномедулина могла бы быть одним из достоверных методов исключения инфекций у новорождённых, однако период полуыведения этого маркера минимален и составляет всего лишь 22 минуты, поэтому для исследований используется его предшественник проадреномедуллин, концентрация которого в норме составляет 0,4 нмоль/л. При наличии инфекции его уровень значительно повышается (Christ-Crain M. et al., 2006; Fahmey S.S. et al., 2018; Solé-Ribalta A. et al., 2020; Milas G.P., Issaris V., 2022).

## *Пресепсин*

Пресепсин – один из наиболее ранних маркеров тяжёлого течения инфекций у детей, поскольку его концентрация в крови повышается уже через час после проникновения микробов в кровь, что позволяет использовать данный показатель не только для диагностики, но и прогнозирования исхода неонатального сепсиса (Poggi C., et al., 2022; Priolo F. et al., 2023; Puspaningtyas N.W., 2023). Одним из достоинств пресепсина, как маркера инфекций в неонатальном периоде является то, что его концентрация не зависит от срока гестации (Mussap M. et al., 2012).

## *Натрийуретический пептид В-типа*

Наиболее ранними клиническими проявлениями ВАИ у новорождённых являются артериальная гипотензия, шок и кардиоваскулярная дисфункция, однако, такие же симптомы могут отмечаться и при других критических состояниях неонатального периода (напр., дуктус-зависимые врождённые пороки сердца), что свидетельствует о необходимости ранней дифференциальной диагностики причин недостаточности кровообращения. К одним из современных маркеров сердечной недостаточности относятся натрийуретические пептиды BNP и NTрBNP.

Натрийуретический пептид В-типа (BNP) представляет собой кольцевую структуру, состоящую из 32 аминокислот. Эффекты BNP включают в себя вазодилатацию артерий и вен, нивелирование влияний ренин-ангиотензиновой

системы. N-концевой про-BNP (NTрBNP) является неактивным метаболитом BNP. Период его полувыведения составляет 60-120 часов, что значительно дольше, чем у BNP, что позволяет его использовать для диагностики полиорганной дисфункции у новорожденных с течением инфекционного процесса. При рождении уровень NTрBNP увеличен на фоне перестройки гемодинамики, связанных с переходом к внеутробной жизни, а также наличием транзиторной кардиальной дисфункции. На сегодняшний день, работы по изучению данного пропептида в неонатологии единичны (Масленникова И.Н., 2020).

Zhang Y. et al (2019) установили диагностическую значимость NTрBNP в совокупности с другими маркерами инфекционного процесса (прокальцитонин, ИЛ-6) у взрослых пациентов с сепсисом, находящихся в ОРИТ, при этом увеличение концентрации NTрBNP было ассоциировано с тяжестью инфекционного процесса и летальным исходом.

Основываясь на результатах работ с использованием данного маркера, выявлено его повышение у новорожденных с ранним неонатальным сепсисом и септическим шоком (Zhang Y. et al., 2019).

NTрBNP также может служить полезным лабораторным маркером для прогнозирования выживаемости у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (Okur N. et al., 2019; Yang C. et al., 2020). NTрBNP может служить маркером сердечной дисфункции, связанной с сепсисом у недоношенных новорожденных, и быть полезным дополнением в диагностике сепсиса (Harada E. et al., 2006).

Применение молекулярно-генетических методов и биомаркеров может позволить избежать проблем в ранней диагностике сепсиса. Новые молекулярные методы с использованием мультиплексных платформ, которые могут измерять несколько маркеров, таких как белок ДНК и РНК. Использование таких технологий, как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), количественная полимеразная цепная реакция (КПЦР) могут значительно изменить подход диагностике сепсиса у новорожденных (Fu Q. et al., 2020; Fan Y. et al., 2022).

Завершая обсуждение проблемы диагностики инфекций раннего неонатально периода следует отметить, что, несмотря на множество перспективных

биомаркеров, на сегодня нет ни одного теста или их комбинаций, обеспечивающих точную верификацию септического процесса.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

- В настоящее время отсутствуют чёткие дефиниции и критерии диагностики инфекций раннего неонатального периода, в большинстве работ они отождествляются с ранним сепсисом новорождённых, хотя эти понятия не равнозначны;
- Работы, посвящённые анализу особенностей микробиоты у новорождённых в критическом состоянии, весьма немногочисленны, а представленные в них результаты крайне гетерогенны и зависят от многих факторов (особенности дизайна, уровень отделения и т.п.), что не позволяет экстраполировать представленные в них выводы на всю популяцию пациентов;
- Количество работ, отражающих клиническую значимость шкал NEOMOD и NTISS при оценке исходов у недоношенных новорожденных с инфекцией раннего неонатального периода весьма невелико, а представленные в них данные весьма противоречивы, что не позволяет использовать их в рутинной клинической практике;
- Отсутствуют однозначные рекомендации по диагностике инфекций раннего неонатального периода на основании концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина, что справедливо для всех новорождённых, независимо от срока гестации;
- Имеются лишь единичные работы, свидетельствующие о клинической значимости NTрBNP для диагностики степени тяжести кардиоваскулярной дисфункции у новорождённых с инфекцией раннего неонатального периода;
- Отсутствуют убедительные данные о значимости факторов риска и показателей клинического анализа крови для диагностики инфекций;
- Отсутствуют алгоритмы скрининговой диагностики инфекций раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых.

## ГЛАВА 2

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования:** Одноцентровое, обсервационное, ретроспективно-проспективное исследование.

*Критерии включения в исследование:*

- Новорождённые дети, нуждающиеся в лечении в ОРИТ;
- Новорождённые с клинико-лабораторными признаками инфекции раннего неонатального периода;
- Наличие признаков полиорганной дисфункции.

*Критерии невключения:*

- Новорождённые дети с множественными пороками развития, нуждающиеся в хирургической коррекции.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №04/11 от 11 ноября 2021 г.).

Обследовано 550 новорождённых, находившихся на лечении в ОАРИТ СПб ГБУЗ «Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца», средний срок гестации которых составил 33,5 (26-41) недель, а вес при рождении – 1700 (2295-3120) гр. 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. Общая характеристика детей представлена в Таблице 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 (cesareo 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. Характеристика обследованных детей представлена в Таблице 2.

В зависимости от срока гестации, все дети были разделены на IV группы. В I группу вошли пациенты со сроком гестации 26-29 недель, во вторую – 30-33 недели, в третью – 34-37 недели и в IV – 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».

Таблица 2 – Характеристика новорождённых, включённых в исследование по оценке микробиоты

Показатель	Количество	
	(абс. число)	%
Доношенные	27	16,4
Недоношенные	138	83,6
Роды через естественные родовые пути	42	25,4
Оперативное родоразрешение (cesareo сечение)	123	74,6
Вес при рождении < 1500 г	43	26
Вес 1500-2500 г	75	45,5
Вес 2500-3000 г	26	15,8
Вес > 3000 г	21	12,7
Мальчики	97	58,8
Девочки	68	41,2
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	7,0 (1 – 9)	
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	8,0 (3 – 10)	
Вес тела при рождении, г	1870 (1020 – 4050)	
Возраст детей на момент поступления, сутки	3,8 (1 – 10)	
Оценка степени тяжести полиорганной недостаточности по шкале NEOMOD, баллы	3 (2 – 4)	

Среди пациентов было 19 (34,5 %) доношенных и 36 (65,5 %) недоношенных детей, при этом преобладали мальчики – 32 (56,2 %). Естественные роды были всего лишь у 12 (21,8%) детей, у 43 (78,2%) пациентов имело место оперативное родоразрешение. Средняя оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте жизни составила 7 баллов. Средний вес при рождении был равен 2220 (1700–3150) г. У 47 (85,4%) детей сопутствующим диагнозом был респираторный дистресс-синдром новорождённых, у 19 (34,5%) имела место гипербилирубинемия, у 13 (23,6%) детей

установлено гипоксически-ишемическое поражение ЦНС лёгкой степени тяжести. 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 (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика пациентов

Показатель	I группа n = 28	II группа n = 27	P
Доношенные	9 (32,1%)	10 (37%)	0,28
Недоношенные	19 (67,9%)	17 (63%)	0,28
Оперативное родоразрешение	24 (85,7%)	19 (70,3%)	0,33
Роды через естественные родовые пути	4 (14,3%)	8 (29,7%)	0,17
Мальчики	18 (64,2%)	14 (51,8%)	0,43
Девочки	10 (35,8%)	13 (48,2%)	0,35
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	7 (6–7)	7 (6–7)	0,62
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	7 (7–8)	7 (7–8)	0,71
Вес при рождении, г	2170 (1670–3085)	2230 (1770–3360)	0,53

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, нуждающихся в лечении в ОРИТ (Таблица 4).

Все пациенты доставлены в ОРИТ из родильных домов Санкт-Петербурга на 2 (1-4) сутки жизни. 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 ДГБ №17. Только у 47 (12,2%) пациентов ВАИ, как основной диагноз, отсутствовала.

Таблица 4 – Характеристика исследуемых пациентов

Показатель	Характеристика
Масса тела при рождении, г	2500 (1850-3350)
Гестационный возраст, недель	35 (33-39)
Возраст на момент поступления, сутки	2 (1-4)
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	12 (7-19)
Длительность пребывания в стационаре, сутки	32 (28-40)
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	14,5 (10,8-19,4)
Нейтрофильный индекс	0,07 (0,04-0,1)
Длительность безводного промежутка, часы	0 (0-7)
Возраст матери, лет	32 (27-35)

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.

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.

## 2.1 МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Методы обследования*

Всем пациентам, включённым в исследование, проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее в себя:

- Кардиореспираторный мониторинг;
- Термометрию;

- Клинический анализ крови (гемоглобин, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофильный индекс);
- Биохимический анализ крови (билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, натрий, калий, кальций);
- Анализ газового состава и кислотно-основного состояния крови;
- Маркеры течения инфекционного процесса (СРБ, ПКТ);
- Маркер кардиальной дисфункции НTrBNP;
- Нейросонография головного мозга;
- Эхокардиография;
- Бактериологическое исследование материала из различных локусов.

Мониторинг показателей частоты сердечных сокращений, неинвазивного артериального давления и сатурации гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке ( $\text{SpO}_2$ ) осуществляли с помощью системы «Infinity Delta XL» (Dräger, Германия). Для диагностики органной дисфункции использовали шкалу NEOMOD.

#### *Методика бактериологического исследования*

При поступлении в ОРИТН стационара в течение первого часа были взяты пробы венозной крови, слизи из ротовой полости и кал, бактериологическое исследование которых проводили в лаборатории ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии, репродуктологии им. Д.О. Отта».

Пробы биологического материала пациентов помещали на поверхность колумбийского кровяного агара с 5% раствором дефибринированной крови барана. Для идентификации стрептококков группы В клинический материал параллельно помещали в селективный питательный бульон, содержащий колистина сульфат, налидиксовую и оксолиновую кислоту, которые подавляют рост бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. После этого питательные среды с клиническим материалом инкубировали в течение 24 часов при температуре  $36^{\circ}\text{C}$  и напряжении углекислого газа 5 %. 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 антимикробных препаратов. Флаконы помещали в автоматический бактериологический анализатор для исследования крови на стерильность BACTEST™ 9050 (VECTON 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.

С целью верификации инфекционного процесса и кардиальной дисфункции исследовали концентрацию прокальцитонина и NTproBNP в крови. Анализ проводили иммунохроматографическим методом с флюоресцентной детекцией на аппарате «RAMP Reader System» (Response Biomedical Corp., Канада) (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Аппарат «RAMP Reader System»

## *Мероприятия интенсивной терапии*

Дотацию жидкости проводили из расчёта 90 мл/кг/сутки кристаллоидными растворами с электролитами.

С целью медикаментозной коррекции гемодинамических нарушений использовали добутамин в стартовой дозе 5 мкг/кг/минуту. При необходимости каждые 15 минут дозу увеличивали на 2-5 мкг/кг/минуту до достижения целевых показателей артериального давления (Александрович Ю.С. и соавт., 2011). Максимальная доза добутамина составляла 15 мкг/кг/минуту. Продолжительность гемодинамической поддержки составила 85 (0–268) ч.

В зависимости от выраженности дыхательной недостаточности проводилась неинвазивная или инвазивная ИВЛ. Неинвазивную респираторную поддержку осуществляли аппаратом аппарат «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  $\text{SpO}_2$  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). При наличии положительного результата бактериологического исследования лечение назначалось с учётом чувствительности микроорганизмов. Лекарственные препараты вводились через центральный венозный катетер.

## 2.2. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для решения поставленных в работе задач разработана формализованная карта обследования пациентов, которая была трансформирована в электронную базу данных в среде программных средств пакета Microsoft Office (Excel 2003).

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  $\chi^2$ , при отличном от нормального – критерий Вилкенсона. Для оценки дискриминационной значимости шкал применяли ROC-анализ. Для анализа связи между признаками использовали ранговый корреляционный анализ (критерий Спирмена). Разработку моделей прогнозирования исхода осуществляли с помощью дискриминантного анализа на основании выявления признаков, значимо влияющих на исход. 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 (Stanton A. et al., 2000). Метод динамического отношения шансов использовался для определения порога классификации при переводе числовых переменных в бинарный тип с тем, чтобы упростить и по возможности уточнить прогнозирование риска инфекции. Для оценки прогностической эффективности полученных формул был проведен анализ ROC-кривых с расчетом трендов точности, чувствительности и специфичности, а также площади под кривой (AUC). Все перечисленные расчетные процедуры проводились с помощью статистических библиотек среды программирования R, а также web-приложением DynOR. Для реализации необходимых расчётов и их графического сопровождения были написаны специализированные скрипты на языке R.

## ГЛАВА 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

## 3.1. ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

На основании результатов бактериологического исследования новорожденные были разделены на две группы. 1-ю группу составили дети, у которых были выделены какие-либо микроорганизмы, 2-ю – дети, у которых никакие микробы выделены не были.

В каждой группе были оценены факторы риска развития инфекционного процесса. Верификацию синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных в критическом состоянии осуществляли с помощью шкалы NEOMOD (Janota J. et al., 2001).

Среди всех обследованных новорожденных какие-либо микроорганизмы были выделены у 40 (24 %) пациентов, у 125 (76 %) детей никакие микроорганизмы выделены не были. Бактерии, выделенные при исследовании биоматериала из различных локусов (зев, кал, кровь) у новорожденных детей в критическом состоянии, представлены на Рисунке 2.

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% (Рисунок 3).

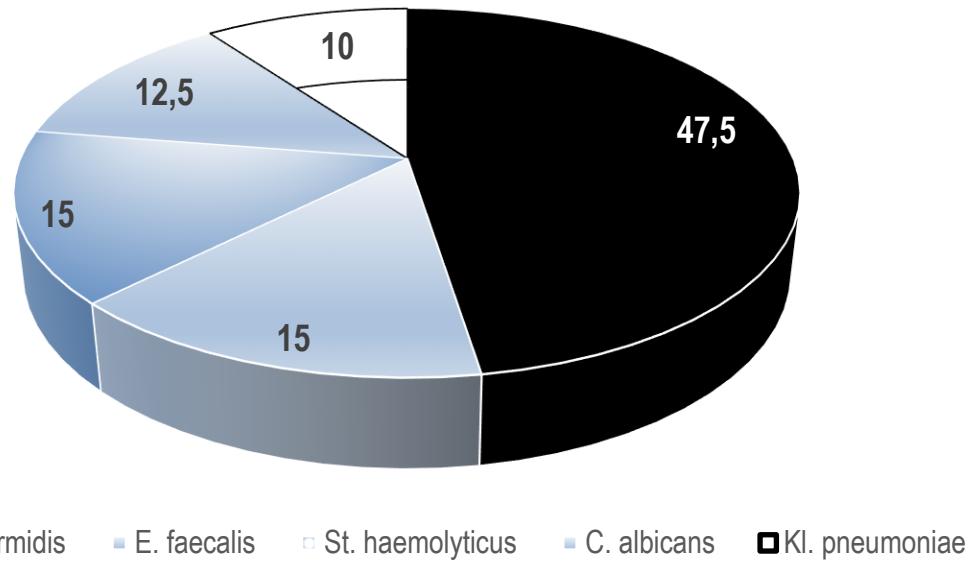


Рисунок 2 – Микроорганизмы, выделенные у новорожденных детей в критическом состоянии

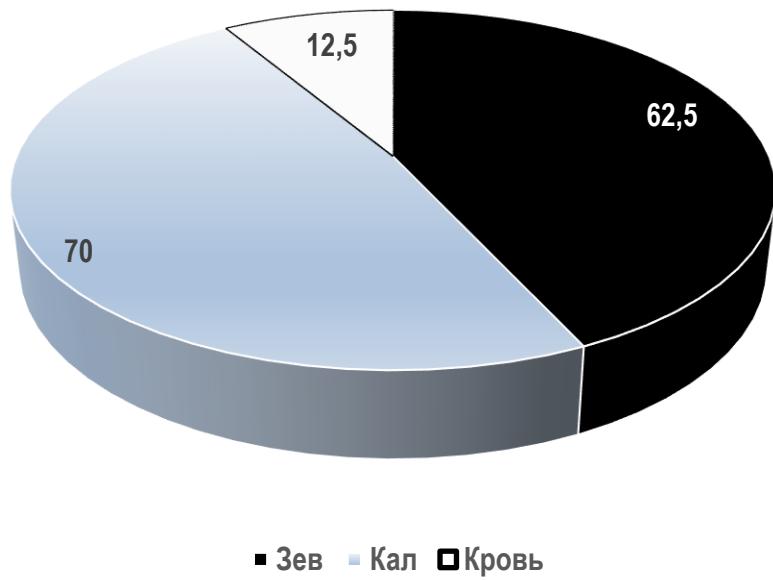


Рисунок 3 – Частота выделения микроорганизмов из разных локусов у новорожденных в критическом состоянии

*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.

Частота выделения микроорганизмов из одного или нескольких обследованных локусов у новорожденных детей в критическом состоянии 1-й группы представлена на Рисунке 4.

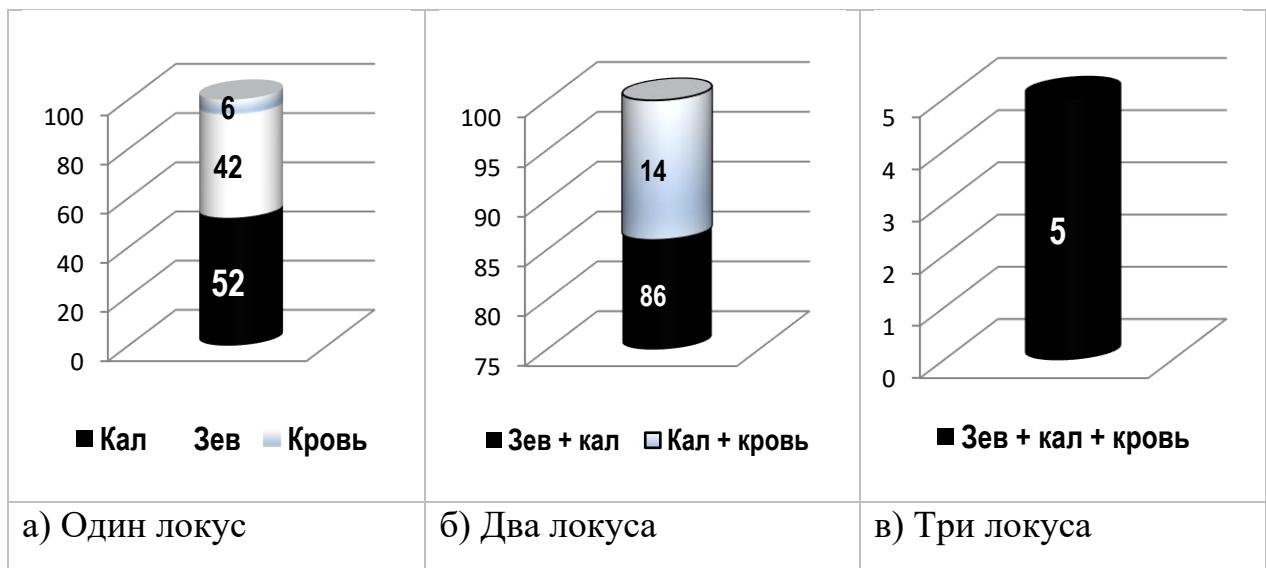


Рисунок 4 – Частота выделения микроорганизмов из одного или нескольких обследованных локусов у детей 1-й группы (%)

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 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 (Таблица 5).

Таблица 5 – Факторы риска манифестации инфекций неонатального периода в зависимости от результатов бактериологического исследования

Характеристика	1-я группа Ме (LQ-HQ)	2-я группа Ме (LQ-HQ)	P
Вес при рождении	1645 (1400-2000)	1590 (1200-1930)	0,33
Срок гестации	36,5 (36,0-36,8)	36,6 (36,0-36,8)	0,29
Температура тела матери во время родов	36,5 (36,0-36,8)	36,5 (36,0-36,8)	0,29
Безводный промежуток более 18 часов	93,0 (38,0-214,0)	33,0 (20,0-960,0)	0,75

Неверифицированная хроническая урогенитальная инфекция имела место у 67 (53,6%) матерей новорожденных 1-й группы и у 18 (45%) – 2-й группы. Инвазивные манипуляции (интубация трахеи, введение экзогенного сурфактанта) в родильном зале проводили у 93 (74,4%) детей 1-й группы и у 31 (77,5%) – 2-й группы. Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения применялось у 98 (78,4%) пациентов 1-й группы и у 25 (62,5%) новорожденных 2-й группы. Статистически значимые различия между группами отсутствовали.

### 3.2. 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 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. С целью выявления систем органов, оказывающих существенное влияние на

интегральную оценку по шкале NEOMOD, было проведено сравнение субшкал в зависимости от срока гестации. Статистически значимые различия получены только по субшкале сердечно-сосудистая система. Апостериорные сравнения показали, что балльная оценка по субшкале «сердечно-сосудистая система» у пациентов III группы была статистически значимо ниже по сравнению с показателями I группы –  $p = 0,004$  (Таблица 6).

У новорождённых IV группы в 1<sup>е</sup> 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<sub>2</sub>, 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 (Таблица 6).

Апостериорные сравнения показали, что концентрация С-реактивного белка у новорождённых I группы была статистически значимо ниже по сравнению с остальными пациентами (Рисунок 5). 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 ( $p < 0,001$ ).

Выявленные корреляционные зависимости между показателями клинико-лабораторного статуса у новорождённых представлены в таблице 7, однако большинство из них были очень слабыми. Единственная корреляция, которая заслуживает внимания – это положительная зависимость между оценками по шкалам NEOMOD / NTISS у детей IV группы ( $R = 0,62$ ;  $p = 0,002$ ).

Таблица 6 – Клинико-лабораторный статус в первые сутки лечения в ОРИТ

Показатели	I группа (n = 18)	II группа (n = 74)	III группа (n = 51)	IV группа (n = 22)
Оценка по шкале NEOMOD при поступлении, баллы	4 (3–5)	3 <sup>a</sup> (2–4)	2 <sup>a</sup> (1–4)	3 (1–4)
Оценка по субшкале «CCC*»	1 (1–1)	1 (0–1)	0 <sup>b</sup> (0–1)	0 (0–1)
Оценка по шкале NTISS при поступлении, баллы	26,0 (24,0–28,0)	20,0 (18,0–24,0)	18,0 (16,0–20,0)	18,5 (16,0–21,0)
Гемоглобин, г/л	187 (166–205)	192 (129–242)	193 (134–243)	183 (145–243)
Эритроциты, x 10 <sup>12</sup> /л	4,81 (3,91–6,12)	5,33 (3,47–7,7)	5,4 (3,74–7,7)	5,34 (3,91–6,9)
Лейкоциты, x 10 <sup>9</sup> /л	13,6 (6,7–41,4)	12,4 (5,8–33,1)	12,5 (6,4–32,5)	19,6 <sup>b</sup> (8,5–43,7)
Отношение незрелых нейтрофилов к общему количеству	0,06 (0,03–0,15)	0,04 (0,01–0,21)	0,05 (0,01–0,14)	0,08 <sup>c</sup> (0,02–0,4)
pH	7,34 (7,18–7,43)	7,38 (7,19–7,53)	7,37 (7,24–7,59)	7,41 <sup>d</sup> (7,31–7,6)
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	34,9 (24,9–55,7)	29,8 (17,5–50,1)	32,2 (11,9–49,6)	31,6 (23,0–44,5)
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	42,8 (32,3–57,3)	46,6 (27,4–67,9)	45,9 (31,2–76,9)	51,4 <sup>e</sup> (39,2–73,5)
BE, ммоль/л	–7,2 ((-16) – (-4,8))	–5,4 ((-11,8) – (16,1))	–5,1 <sup>f</sup> ((-9,6) – (1,5))	–4,2 <sup>g</sup> ((-9,3) – (5,2))
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (3,2–7,9)	4,2 (2,1–6,5)	4,3 (2,7–6,9)	4,4 (2–6,8)
Общий билирубин, мкмоль/л	80,5 (27–212)	100,5 (36–295)	116 (46–284)	72,5 (20–310) <sup>h</sup>
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	8 (3–20)	8 (3–80)	12 <sup>k, l</sup> (5–93)	22 <sup>m</sup> (9–311)
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	42 (19–94)	42 (8–115)	51 (21–145)	58 <sup>n</sup> (32–235)
Натрий, ммоль/л	138 (121–145)	138 (122–147)	136 (119–144)	135 <sup>o</sup> (122–139)
С-реактивный белок, мг/л	1,7 (1,3–2,2)	9,2 <sup>p</sup> (6,2–12,6)	7,9 <sup>p</sup> (5,75–17,5)	15,9 <sup>p</sup> (9,6–22)
Оценка по шкале NTISS, баллы	26,0 <sup>p</sup> (24,0–28,0)	20,0 (18,0–24,0)	18,0 <sup>c</sup> (16,0–20,0)	18,5 (16,0–21,0)

Примечание: <sup>a</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы ( $p < 0,001$ ); <sup>b</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы ( $p = 0,004$ ); <sup>c</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями II ( $p = 0,001$ ) и III групп ( $p = 0,003$ ); <sup>d</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями II ( $p < 0,001$ ) и III групп ( $p = 0,005$ ); <sup>e</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями I ( $p < 0,001$ ) и IV групп ( $p = 0,005$ ); <sup>f</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы ( $p < 0,001$ ); <sup>g</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы ( $p < 0,001$ ); <sup>h</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями III группы ( $p = 0,003$ ); <sup>k</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы ( $p < 0,001$ ); <sup>l</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями II группы ( $p = 0,002$ ); <sup>m</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями I, II и III групп ( $p < 0,001$ ); <sup>n</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы ( $p = 0,005$ ); <sup>o</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями II группы ( $p = 0,001$ ); <sup>p</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями II ( $p = 0,003$ ); II-IV групп ( $p < 0,001$ ); <sup>c</sup> – различия статистически значимы по сравнению с показателями II группы ( $p = 0,004$ ).

\* CCC – сердечно-сосудистая система

Таблица 7 – Корреляционные зависимости между показателями клинико-лабораторного статуса

Показатели	R	P
Количество лейкоцитов / нейтрофильный индекс	0,398	0,001
Оценка по шкале NEOMOD / pH	0,21	0,006
Оценка по шкале NEOMOD / нейтрофильный индекс	0,15	0,04
Оценки по шкале NEOMOD / NTISS у детей II группы	0,25	0,03
Оценки по шкале NEOMOD / NTISS у детей III группы	0,38	0,006
Оценки по шкале NEOMOD / NTISS у детей IV группы	0,62	0,002

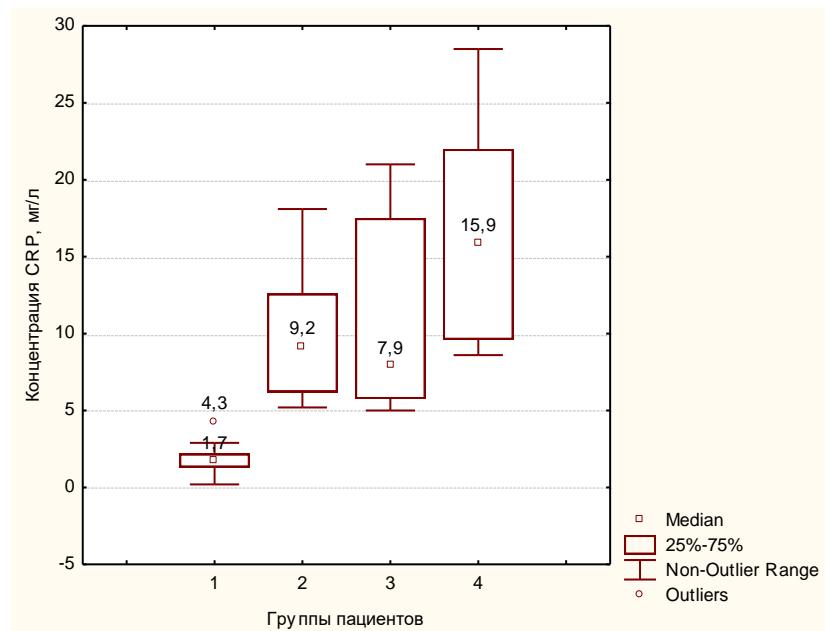


Рисунок 5 – Концентрация С-реактивного белка в зависимости от срока гестации

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, при этом статистически значимые различия были характерны для I, II и IV групп (Таблица 8).

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

Примечание - <sup>a</sup> – различия статистически значимые по сравнению с показателями I группы ( $p < 0,001$ ); <sup>b</sup> – различия статистически значимые по сравнению с показателями I группы ( $p < 0,001$ ); <sup>b</sup> – различия статистически значимые по сравнению с показателями I группы ( $p < 0,001$ ); <sup>г</sup> – различия статистически значимые по сравнению с показателями II группы ( $p = 0,004$ ); <sup>d</sup> – различия статистически значимые по сравнению с показателями I группы ( $p < 0,001$ ); <sup>е</sup> – различия статистически значимые по сравнению с показателями II группы ( $p = 0,004$ )

С помощью ROC-анализа установлено, что шкала NEOMOD обладает большей ценностью для прогнозирования длительности искусственной вентиляции лёгких 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 6).

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 7).

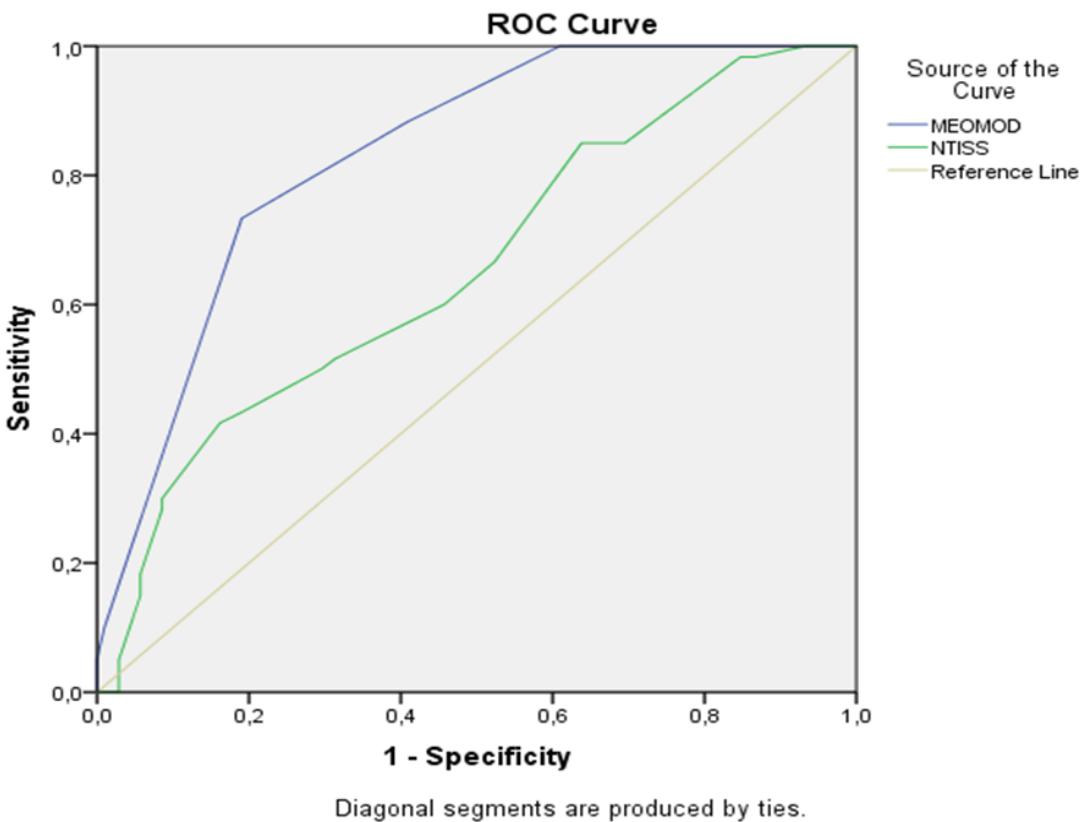


Рисунок 6 – Прогностическая значимость шкал NEOMOD и NTISS для определения длительности ИВЛ

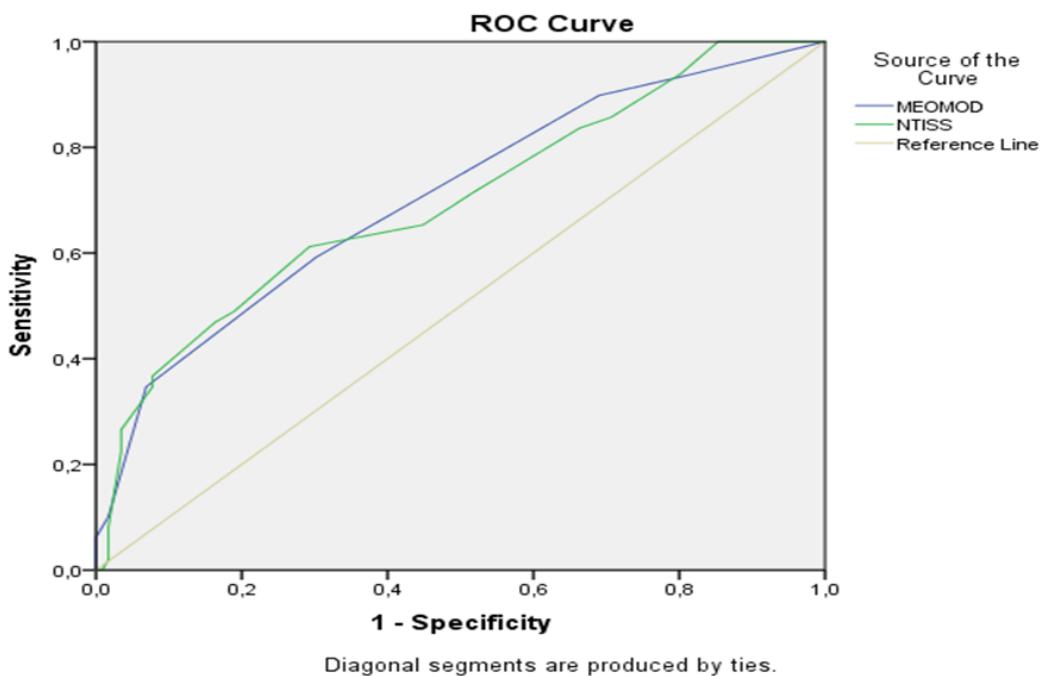


Рисунок 7 – Прогностическая значимость шкал NEOMOD и NTISS для определения длительности лечения в ОРИТ

### 3.3 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 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 8).

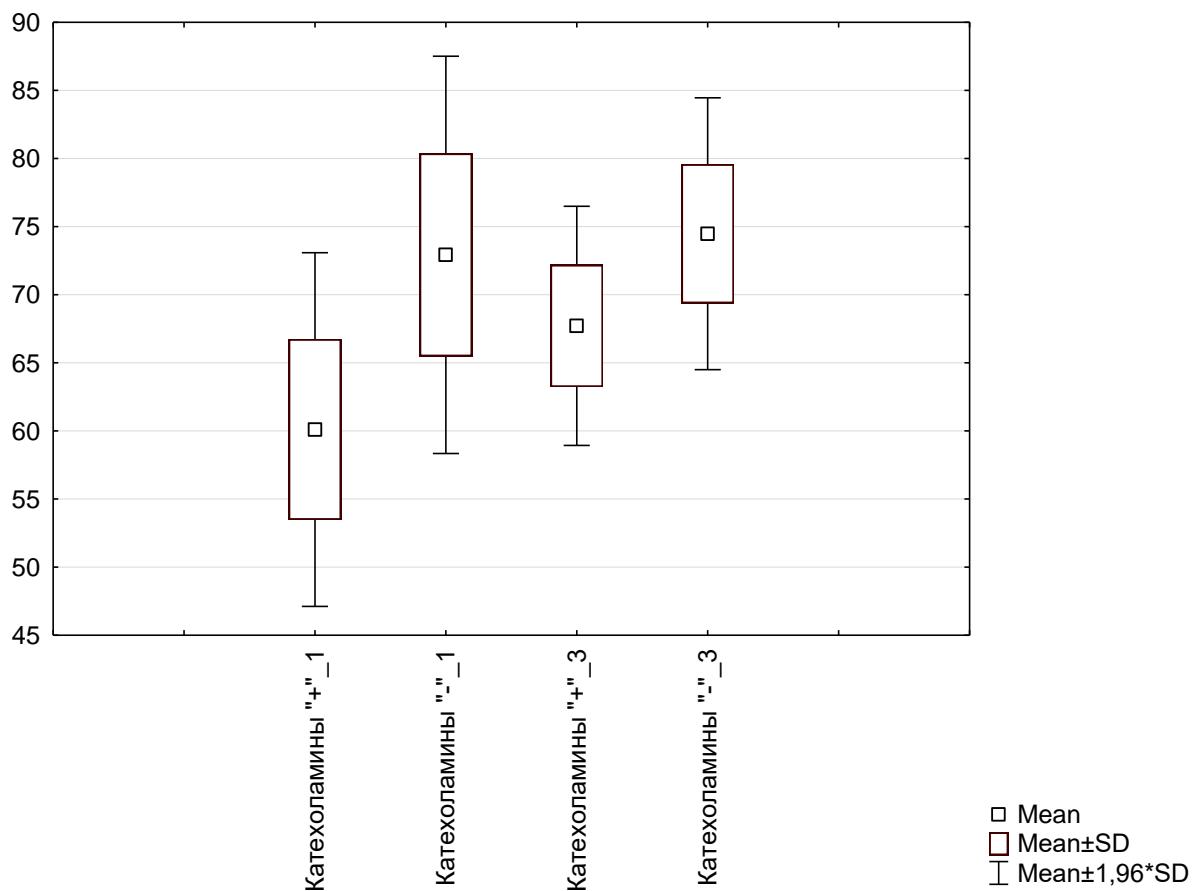


Рисунок 8 – Фракция выброса у пациентов, включённых в исследование

Концентрация бикарбоната и билирубина у детей I группы были статистически значимо ниже по сравнению с показателями детей II группы.

На трети сутки лечения в ОРИТ у детей I группы отмечено снижение нейтрофильного индекса, прокальцитонина и NTрBNP, что явилось статистически значимым по сравнению с показателями первых суток.

Кроме этого, у них отмечалось снижение  $pO_2$  и  $HCO_3$ , что было статистически значимым по сравнению с пациентами второй группы (Таблица 9).

Выявлены статистически значимые умеренные прямые корреляционные зависимости между оценкой по шкале NEOMOD, уровнем NTрBNP, прокальцитонина, С-реактивного белка и нейтрофильным индексом (Таблица 10). Особого внимания заслуживает наличие корреляционной зависимости между уровнями NTрBNP и прокальцитонина, которая была достаточно сильной ( $R = 0,62$ ;  $p = 0,00$ ).

Таблица 10 – Корреляционные зависимости между клинико-лабораторными показателями

Показатели	R	P
Оценка по шкале NEOMOD / NTрBNP	0,44	0,00
Оценка по шкале NEOMOD / PCT	0,34	0,01
Оценка по шкале NEOMOD / CRP	0,40	0,002
Оценка по шкале NEOMOD / нейтрофильный индекс	0,31	0,018
NTрBNP / PCT	0,62	0,00
NTрBNP / CRP	0,32	0,15
NTрBNP/ Фракция выброса	-0,52	0,00

При анализе исходов лечения было установлено, что дети первой группы нуждались в более длительной поддержке жизненно важных функций и лечении в ОРИТ, что явилось статистически значимым (Таблица 11).

Таблица 9 – Показатели лабораторного обследования в зависимости от потребности в постоянной инфузии катехоламинов

Показатель	1-е сутки лечения в ОРИТ			3-и сутки лечения в ОРИТ		
	I группа	II группа	P	I группа	II группа	p
Оценка по шкале NEOMOD, баллы	4 (3–4)	0 (0–2)	0,00	2 (0–2)	0 (0–0)	0,00
Гемоглобин, г/л	192 (171–207,5)	195 (170–210)	0,81	165 (154–180)	173 (159–190)	0,21
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,25 (4,4–5,7)	5,1 (4,6–6,0)	0,54	4,6 (4,2–5,1)	4,7 (4,3–5,1)	0,62
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	16,1 (10,8–25,2)	13,5 (10,1–16,9)	0,11	14,85 (12,3–18,7)	13,9 (12–16,7)	0,83
Отношение незрелых нейтрофилов к общему количеству	0,06 (0,04–0,09)	0,03 (0,02–0,05)	0,0003	0,035 (0,02–0,05)	0,03 (0,02–0,03)	0,02
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	241 (207–326)	280 (245–310)	0,22	280 (227,5–338)	268 (220–302)	0,23
C-реактивный белок, мг/л	0 (0–10,65)	0 (0–0)	0,006	0 (0–0)	0 (0–0)	0,14
NT-proBNP, пг/мл	3329 (1920–5891)	1450 (696–3228)	0,01	1238 (570,5–2073,5)	942 (662–1265)	0,14
Прокальцитонин, нг/мл	2,45 (0,38–5,4)	0,68 (0,2–1,63)	0,02	0,365 (0,21–0,73)	0,23 (0,2–0,6)	0,15
pH	7,35 (7,325–7,395)	7,38 (7,35–7,41)	0,23	7,35 (7,32–7,42)	7,35 (7,33–7,39)	0,72
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	44,45 (37,65–51,8)	47,6 (43–52)	0,22	39,5 (36,35–46,3)	47,0 (39,7–51,2)	0,01
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	35,15 (30,25–39,65)	33,4 (30,9–40,2)	0,15	36,25 (30,55–43,7)	38,7 (34,9–42,3)	0,25
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	19,1 (17,6–20,3)	20 (18,8–22,4)	0,03	19,2 (18–21,65)	21,7 (19,3–22,9)	0,01
BE, ммоль/л	–4,65 ((–6,5)–(3,65))	–4,2 ((–5,1)–(1,3))	0,07	–3,95 ((–5,25)–(1,85))	–3,8 ((–5,3)–(1,9))	0,64
Натрий, ммоль/л	135 (133–137)	135 (132–139)	0,62	132 (131–136,5)	133 (132–137)	0,53
Калий, ммоль/л	4,05 (3,55–4,5)	4,1 (3,4–4,9)	0,91	4,4 (4,1–4,8)	4,7 (4,2–4,8)	0,35
Кальций, ммоль/л	1,25 (1,17–1,31)	1,25 (1,1–1,36)	0,73	1,38 (1,29–1,435)	1,34 (1,29–1,43)	0,62
Глюкоза, ммоль/л	4,15 (3,4–5,45)	4,2 (3,2–5,4)	0,44	4,65 (4–5,15)	4,6 (4,2–5,1)	0,82
Билирубин, мкмоль/л	84 (60,5–112,5)	137 (90–163)	0,001	105,5 (86–122,5)	100 (70–123)	0,41
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	10,5 (7–18,5)	9 (7–22)	0,82	23 (16,5–32)	23 (15–33)	0,73
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	48,5 (29,5–72,5)	34 (26–53)	0,04	44 (33–51)	42 (32–48)	0,24
Фракция выброса, %	60 (55–64,5)	73 (69–80)	0,00	69 (66,5–70)	75 (70–80)	0,00

Таблица 11 – Исходы лечения в ОРИТ

Показатель	I группа (n = 28)	II группа (n = 27)	P
Продолжительность инвазивной ИВЛ, ч	72 (72–108)	0 (0–0)	0,00
Продолжительность NCPAP, ч	24 (0–72)	0 (0–48)	0,00
Длительность гемодинамической поддержки, ч	72 (72–120)	0 (0–0)	0,00
Длительность антибактериальной терапии, сутки	15,5 (12–18)	12 (10–16)	0,02
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	15,5 (12–18)	12 (10–16)	0,02

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 12, Рисунок 9).

Таблица 12 – 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 р	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

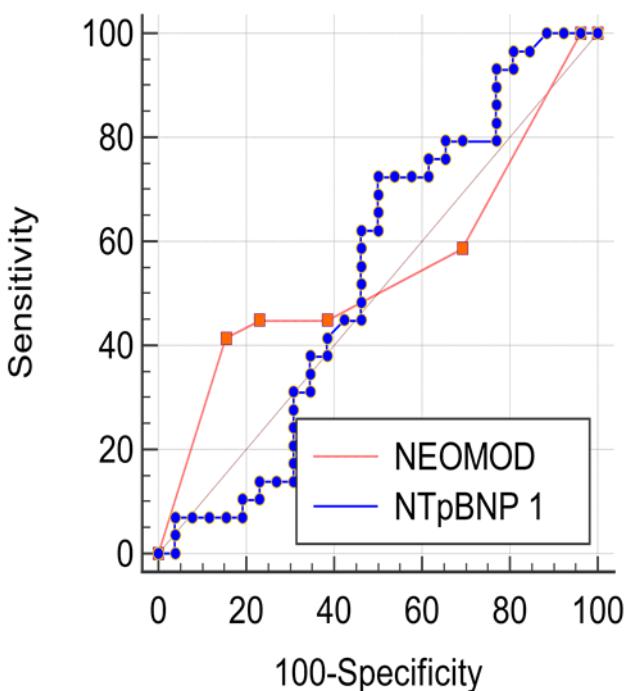


Рисунок 9 – Значимость признаков при прогнозировании длительности лечения в ОРИТ

### 3.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ОРИТ

Характеристика новорожденных с диагнозом ВАИ и без него представлена в Таблице 13.

При оценке факторов риска реализации инфекции у новорожденных со стороны матери межгрупповых различий не выявлено. Статистически значимые показатели были при оценке неонатальных факторов риска гестационный возраст, вес новорожденного и оценка по шкале Апгар на 1 минуте ( $p < 0,0001$ ).

При оценке количества лейкоцитов, нейтрофильного индекса и СРБ установлено, что у новорожденных с наличием ВАИ уровень лейкоцитов был выше и составил  $15,1(10,8-20,8) \times 10^9/\text{л}$ . Однако статистически значимые различия между группами были только при оценке уровня СРБ ( $p = 0,0002$ ).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика новорожденных с наличием диагноза ВАИ и без него

Характеристика	ВАИ, n = 338	Без ВАИ, n = 47	P
Анамнез, особенности течения беременности и родов			
Возраст матери менее 20 или более 30 лет, n (%)	218 (64,5)	30 (63,8)	0,925
Длительность безводного промежутка более 12 часов, ч	0 (0-7)	1 (0-5)	0,864
Гестационный возраст, недели	34 (33-38)	38 (37-39)	< 0,0001
Вес, г	2355 (1760-3170)	3330 (2770-3760)	< 0,0001
Апгар 1 минута	7 (7-8)	8 (7-8)	< 0,0001
Апгар 5 минута	8 (8-8)	8 (8-8)	0,0002
Показатели клинического анализа крови			
Лейкоциты, $\times 10^9$ г/л	15,1 (10,8-20,8)	13,4 (10,8-16,2)	0,111
Нейтрофильный индекс	0,07 (0,05-0,1)	0,07 (0,04-0,09)	0,064
СРБ	1,0 (1,0-5,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,0002
Наличие системного воспалительного ответа			
Количество лейкоцитов менее $6 \times 10^9/\text{л}$ , n (%)	6 (1,8)	0	0,355
Количество лейкоцитов более $19 \times 10^9/\text{л}$ , n (%)	91 (26,9)	5 (10,6)	0,016
Отношение незрелых нейтрофилов к общему числу более 0,2, n (%)	28 (8,3)	1 (2,1)	0,132

Также нами был проведен сравнительный анализ лабораторных показателей, характеризующий у новорожденных наличие системного воспалительного ответа, повышение уровня лейкоцитов более  $19 \times 10^9/\text{л}$  или менее  $6 \times 10^9/\text{л}$  и отношение незрелых нейтрофилов к общему числу более 0,2 (Russell C.D. et al., 2019). При этом в I группе количество новорожденных с лейкоцитозом более  $19 \times 10^9/\text{л}$  составило 26,9 %, что явилось статистически значимым ( $p = 0,016$ ). Статистически значимых различий между группами при сравнении нейтрофильного индекса выявлено 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 14).

Таблица 14 – 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, $\times 10^9 \text{г/л}$	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

Примечание - ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов

Многофакторный анализ позволил установить, что наиболее значимыми прогностическими факторами оказались лишь длительность безводного промежутка и вес при рождении. При этом их чувствительность и специфичность составила 66 % – AUC = 0,67 (Рисунок 10).

С помощью метода динамического риска выявлено, что длительность безводного промежутка более 9 часов сопровождается увеличением риска инфицирования новорожденного в 2 раза (Рисунок 11).

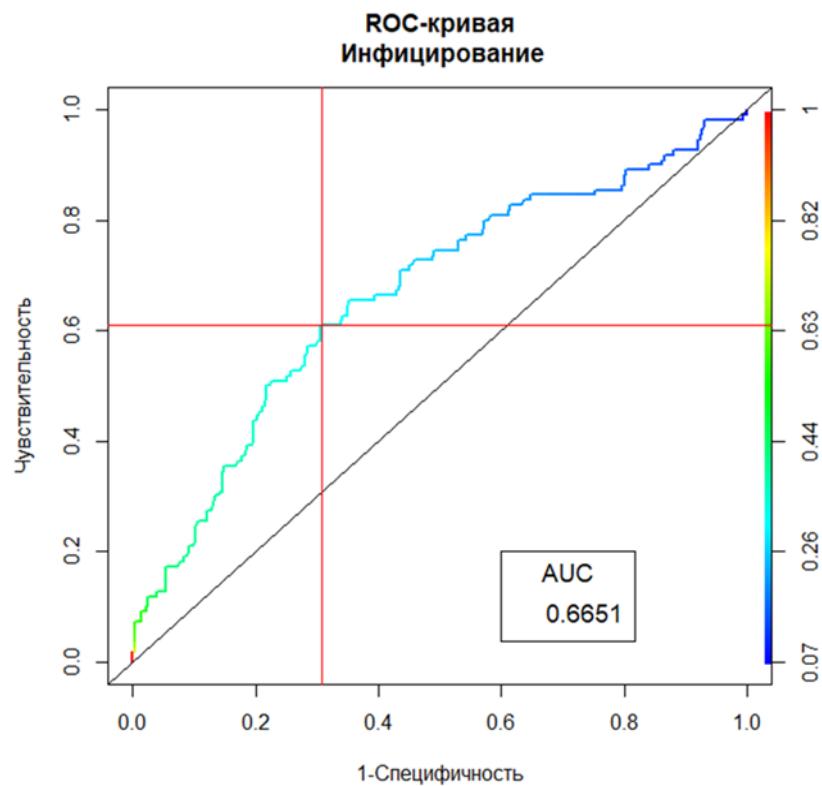


Рисунок 10 – Прогностическая значимость длительности безводного промежутка и веса новорожденного при рождении

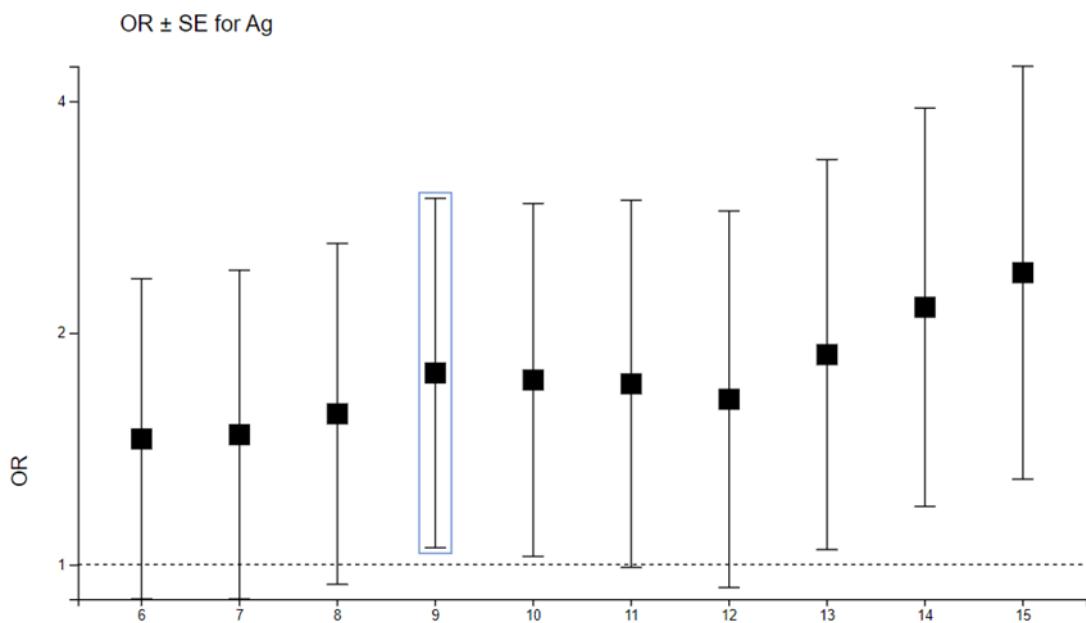


Рисунок 11 – Отношение шансов для показателя длительности безводного промежутка

При оценке исходов установлено, что длительность пребывания новорожденных с диагнозом ВАИ в ОРИТ и стационаре в целом была больше, что явилось статистически значимым ( $p = 0,00$ ).

Таблица 15 – Исходы новорожденных с ВАИ и без диагноза ВАИ

Характеристика	ВАИ	Без диагноза ВАИ	P
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	13,5 (9-20)	3 (2-5)	0,00
Длительность пребывания в стационаре, сутки	34 (29-42)	23 (20-28)	0,00

С целью демонстрации всего вышеизложенного, позволим себе привести клинический случай:

В отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорождённых СПб ГБУЗ «Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца» из родильного дома в первые сутки жизни поступил новорождённый мальчик в крайне тяжёлом состоянии с диагнозом: «Внутриамниотическая инфекция. Респираторный дистресс-синдром новорождённых». Из анамнеза известно, что ребёнок от первой беременности, вес при рождении составил 1310 г, рост 35 см, оценка по шкале Апгар на первой минуте 6, а на пятой – 7 баллов. Матери 34 года.

Беременность I, протекала на фоне анемии и отеков, в 27 недель диагностирована угроза преждевременных родов, проводилось стационарное лечение, длительность безводного периода составила 92 ч 40 мин, околоплодные воды светлые.

С момента рождения состояние ребёнка расценивалось как крайне тяжелое за счёт признаков дыхательной недостаточности и морффункциональной незрелости. В связи с наличием признаков тяжёлого респираторного дистресса выполнена интубация трахеи, начата инвазивная ИВЛ с  $\text{FiO}_2 = 0,3$ ,  $\text{Pinsp} = 22 \text{ см H}_2\text{O}$ ,  $\text{PEEP} = 4,5 \text{ см H}_2\text{O}$ ,  $\text{Tin} = 0,29 \text{ с}$ ,  $f = 40/\text{минуту}$ . С заместительной целью эндотрахеально введен Курасурф, 240 мг, на фоне чего удалось снизить параметры ИВЛ, уменьшилась потребность в кислороде ( $\text{FiO}_2 = 0,25$ ). Учитывая наличие

артериальной гипотензии, однократно проведена волемическая нагрузка, начата постоянная инфузия добутамина в дозе 6 мкг/кг/минуту. Энтеральное питание в трофическом объёме, застойное содержимое по орогастральному зонду без патологических примесей. Стул самостоятельный, меконий. Почасовой темп диуреза достаточный. В качестве антибактериальной терапии в родильном доме назначены ампициллин / сульбактам и гентамицин.

При поступлении в ОРИТН состояние ребёнка крайне тяжёлое за счёт полиорганной дисфункции. Острая патологическая неврологическая симптоматика отсутствует. Нуждается в инвазивной искусственной вентиляции лёгких ( $\text{FiO}_2 = 0,25$ ,  $\text{Pinsp} = 21 \text{ см H}_2\text{O}$ ;  $\text{PEEP} = 4,7 \text{ см H}_2\text{O}$ ;  $f = 38/\text{минуту}$ ), медикаментозной поддержке гемодинамики (добутамин, 8-10 мкг/кг/минуту). При санации трахеобронхиального дерева получена жёлтая мокрота в большом количестве. С поступления отмечалась артериальная гипотензия, проводилась инотропная поддержка добутамином дозе 12 мг/кг/минуту. На этом фоне удалось добиться референсных показателей АД. Почасовой темп диуреза достаточный. По газовому составу и кислотно-основному состоянию крови компенсирован. Энтеральное питание усваивает. Оценка по шкале NEOMOD составила 4 балла. В клиническом анализе крови отмечается лейкоцитоз ( $28,3 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтрофильный индекс 0,15. В биохимическом анализе крови значительное увеличение концентрации С-реактивного белка (14 мг/л), прокальцитонина (2,45 нг/мл) и NT-proBNP – 6760 пг/мл (Таблица 16). Результаты бактериологического исследования отрицательные. Стартовая антибактериальная терапия, назначенная в родильном доме. На седьмые сутки жизни проведена смена антибактериальной терапии на цефтриаксон.

В динамике состояние ребёнка с улучшением, экстубирован на пятые сутки жизни, начата неинвазивная ИВЛ (NCPAP,  $\text{FiO}_2 = 0,21$ ), продолжительность которой составила четверо суток. На десятые сутки жизни респираторная поддержка полностью прекращена. Гемодинамические показатели стабилизировались на фоне проведения инотропной поддержки добутамином, на седьмые сутки жизни он был отменён. Энтеральное питание усваивал с

постепенным расширением объёма, проводилось частичное парентеральное питание.

Таблица 16 – Динамика лабораторных показателей

Показатель	1 сутки	3 сутки	7 сутки	10 сутки
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	28,3	16,5	12,4	11,6
Нейтрофильный индекс	0,15	0,08	0,06	0,05
СРБ, мг/л	14	8	6	2
ПКТ, нг/мл	2,45	2,0	0,5	0,5
NTрBNP, пг/мл	6760	2890	1348	890

На фоне проводимой антибактериальной терапии была достигнута нормализация всех лабораторных показателей и биомаркеров инфекционного процесса, уменьшение концентрации NTрBNP. Переведён из ОРИТ на 20 сутки жизни.

В представленном случае у ребёнка присутствовали следующие факторы риска манифестации инфекционного процесса: возраст матери более 30 лет, длительность безводного промежутка более 9 часов, вес при рождении менее 1500 г, гестационный возраст менее 32 недель, оценка по шкале Апгар менее 7 на 1 минуте жизни.

В лабораторных показателях с рождения отмечался лейкоцитоз более  $19 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение концентрации С-реактивного белка более 2,0 мг/л. Необходимость проведения респираторной и гемодинамической поддержки, а также повышение концентрации NTрBNP до 6760 пг/мл и оценка по шкале NEOMOD 4 балла, подтверждает наличие полиорганной дисфункции.

На основании данных анамнеза, комплексной оценки всех факторов риска и клинико-лабораторного обследования недоношенного ребенка диагноз внутриамниотическая инфекция был подтверждён и не вызывал сомнений, несмотря на отрицательные результаты микробиологического исследования, что явилось основанием для обоснованной антибактериальной терапии и позволило достичь полного выздоровления пациента.

## ГЛАВА 4

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У большинства новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТН выявить возбудителей инфекционного процесса не удается, у 76% пациентов получены отрицательные результаты бактериологического исследования.

С.А. Перепелица (2018) и М.Д. Злоказов (2020) получили похожие результаты при проведении бактериологических исследований у новорожденных с предполагаемой и подтвержденной внутриамниотической инфекцией.

Однако одним из ограничений указанных исследований является отсутствие данных о сроках начала и длительности антибактериальной терапии до получения результатов микробиологического исследования. Наиболее вероятной причиной отрицательных результатов бактериологического исследования является назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия в первые сутки, а иногда и часы жизни ребенка. Таким образом, даже при наличии у новорожденного клинических и лабораторных признаков инфекционного процесса, у врача отсутствует возможность выявления истинного возбудителя и назначения обоснованной антимикробной терапии на основании чувствительности к антибактериальным препаратам выделенных микроорганизмов (Перепелица С.А., 2018; Злоказов М.Д. и соавт., 2020).

В нашем исследовании наиболее часто выявляемыми микроорганизмами (в 47,5%) были *S. epidermidis* и *E. faecalis*. В 47,5% случаев это были коагулазонегативные стафилококки, обладающие выраженным патогенным потенциалом и имеющие гены антибиотикорезистентности. В большинстве случаев *S. epidermidis* и *E. faecalis* колонизировали ротовую полость или были обнаружены в фекалиях, что не позволяет говорить о них как о возбудителях

инфекций неонатального периода и, тем более, сепсиса, однако их наличие в крови является достоверным признаком сепсиса и требует немедленной коррекции терапии.

Аналогичные результаты были получены в исследовании И.В. Никитина и соавт. (2020), где основным возбудителем внутриамниотической инфекции был *S. epidermidis* (10). Чаще всего он встречался у глубоко недоношенных новорожденных, что, скорее всего, связано с длительностью лечения новорожденного в ОРИТН и погрешностями соблюдения санитарно-эпидемического режима (Никитина И.В. и соавт., 2020).

По данным ряда авторов, наиболее частыми возбудителями тяжелой инфекции и раннего неонатального сепсиса являются стрептококки группы В и *E. coli*, которые удается выявить в 38-43% и 22% случаях, соответственно (Celik I.H., et al. 2022; Hayes R. et al., 2023).

В настоящем исследовании стрептококки группы В выделены не были, а *E. coli* были идентифицированы лишь у 1 (2,5%) новорожденного. У 10% пациентов, включенных в исследование, была выявлена *K. pneumoniae*, что, по данным многих авторов, ассоциируется с тяжёлым течением инфекционного процесса (Царегородцев А.Д. и соавт., 2016; Zou M. et al., 2020)

Исходя из полученных результатов можно предположить, что необходимо усилить контроль за необоснованным превентивным назначением антибиотиков у новорожденных, имеющих только факторы риска развития инфекционного процесса в сочетании с колонизацией ротовой полости и фекалий *S. epidermidis* или *E. faecalis* при отсутствии клинических признаков инфекции. Нерациональное назначение антимикробной терапии при наличии лишь колонизации может привести к формированию микробной резистентности, увеличив риск тяжелого течения инфекции вплоть до генерализации процесса с развитием септического шока (Александрович Ю.С. и соавт., 2019).

В первой группе пациентов при поступлении в ОРИТ имел место достаточно

выраженный метаболический ацидоз, который вероятнее всего, был обусловлен как моррофункциональной незрелостью новорождённых, так и течением инфекционно-воспалительного процесса, что подтверждается и исследованиями других авторов (Тепаев Р.Ф. и соавт., 2016; Кириллов О.К., 2021; Cnattingius S. et al., 2020).

Кроме этого, у детей этой группы также отмечался лейкоцитоз и повышение уровня I/T в группе, что также свидетельствует о развитии инфекционного процесса. Аналогичные результаты были получены О.В. Ионовым и соавт., однако в настоящее время отсутствуют работы, подтверждающие чувствительность и специфичность указанных показателей (Ионов О.В. и соавт., 2016). Недоношенный новорождённый имеет несовершенный иммунитет и неспособен к адекватному иммунному ответу, поэтому вторичный иммунодефицит на фоне критического состояния почти всегда ассоциирован с тяжёлым течением инфекции и сепсиса, вплоть до летального исхода (Хаертынов Х.С., 2019).

Отдельного обсуждения заслуживает то, что у новорождённых со сроком гестации 26 – 29 недель отмечен более низкий уровень С-реактивного белка по сравнению с доношенными детьми. В частности, Macallister K. et al. (2019) получили аналогичные результаты у новорождённых с отрицательным посевом крови, однако, Shah S.D. et al. (2015) продемонстрировали, что уровень СРБ сопоставим у новорождённых различного гестационного возраста, что свидетельствует об отсутствии однозначной трактовки данного показателя (Shah S.D. et al., 2015; Macallister K. et al., 2019).

По многочисленным данным, СРБ следует оценивать в сочетании с клиническим статусом новорождённого и другими маркерами воспалительного процесса (Bunduki G.K. et al., 2020; Straňák Z. et al., et al., 2021).

Многие авторы полагают, что уровень С-реактивного белка не является единственным и абсолютным критерием наличия инфекционного процесса и раннего неонатального сепсиса, поскольку он не обладает достаточной

специфичностью и чувствительностью, хотя, несомненно полезен для диагностики инфекционного процесса у новорождённых в странах с ограниченными ресурсами, где возможности для посева крови и исследования других маркеров воспалительной реакции отсутствуют (Bunduki G.K. et al., 2020).

Кроме этого, у недоношенных новорождённых I группы имели место более высокие оценки по шкале NEOMOD, что сопоставимо с результатами других авторов (Фурман Е.Г. и соавт., 2019).

Обращает на себя внимание, что Фурман Е.Г. и соавт. (2019) выявили уменьшение количества эритроцитов у новорождённых с более высокой оценкой по шкале NEOMOD, что, по мнению авторов, связано снижением адаптационных резервов организма на фоне инфекции, хотя в нашем исследовании подобные закономерности отсутствовали. Более высокие оценки по шкале NEOMOD у недоношенных детей со сроком гестации 26-29 недель были ассоциированы с увеличением длительности лечения в ОРИТ и стационаре (Фурман Е.Г. и соавт., 2019).

Мы полагаем, что выраженные различия в лабораторных показателях новорождённых со сроком гестации 26-29 и 38-40 недель, связано с множеством факторов. Наличие лейкоцитоза и увеличение нейтрофильного индекса у детей первой группы свидетельствует о наличии ответной реакции организма ребёнка, направленной на нейтрализацию возбудителя инфекции и предотвращение генерализации инфекционного процесса (Шабалов Н.П., 2020).

Более низкие показатели С-реактивного белка при малом гестационном возрасте, скорее всего, обусловлены низким содержанием факторов адаптивного иммунного ответа, в частности, IgG, поскольку он поступает к плоду от матери начиная лишь с тридцать второй недели гестации, что также уменьшает возможности гуморального иммунитета противостоять патогенным микроорганизмам (van den Berg J.P. et al., 2011; Chiesa C. et al., 2011).

Снижение эффективности иммунного ответа также связано с апоптозом

клеток иммунной системы. В частности, апоптоз нейтрофилов, в отличие от других клеток крови происходит медленнее, поэтому в системном кровотоке имеется большое количество незрелых форм, что объясняет высокие показатели нейтрофильного индекса, полученные в настоящем исследовании (Lawrence S. M. et al., 2017).

Обращает на себя внимание, что наиболее сильная прямая статистически значимая корреляционная зависимость в оценках по шкалам NEOMOD и NTISS была характерна для детей со сроком гестации 38-40 недель, в то время как в первой группе она вообще отсутствовала. Вероятнее всего, это связано с тем, что шкала NTISS изначально была предложена для применения у доношенных новорождённых и обладает большей прогностической ценностью в данной группе пациентов, хотя, по мнению Серебряковой Е.Н. и Волосникова Д.К. обе шкалы могут использоваться у детей с любым сроком гестации и массой тела (Серебрякова Е.Н. и соавт., 2016).

В тоже время ряд авторов отмечают, что прогностическая ценность шкалы NEOMOD у новорождённых с экстремально низкой и очень низкой массой тела более значима (Идрисова Р.Г. и соавт., 2022; Torres-Canchala L. et al., 2023).

Это подтверждается и данными нашего исследования. В частности, с помощью ROC-анализа установлено, что шкала NEOMOD обладает большей значимостью при прогнозировании длительности ИВЛ у новорождённых в критическом состоянии, хотя при оценке вероятности длительного лечения в ОРИТ ценность шкал NEOMOD и NTISS оказалась сопоставимой. Можно предположить, что использование шкалы NEOMOD способствует более объективной оценки тяжести состояния новорождённого ребёнка, эффективности методов терапии и дальнейшего исхода.

Полученные данные демонстрируют увеличение концентрации НТрВНР в плазме крови у новорождённых, нуждавшихся в медикаментозной коррекции гемодинамических нарушений, что свидетельствует о наличии выраженной

кардиальной дисфункции. При динамическом наблюдении отмечалось статистически значимое снижение данного пептида к третьим суткам лечения, что указывает на эффективность проводимого лечения. Аналогичные результаты были получены И.Н. Масленниковой и соавт., хотя в исследование были включены только доношенные новорождённые с врождёнными пороками сердца (Масленникова И.Н. и соавт., 2020).

У новорождённых, нуждавшихся в инотропной поддержке, отмечалось повышение нейтрофильного индекса, СРБ и ПКТ, а также отмечалась более высокая оценка по шкале NEOMOD, что свидетельствует о наличии выраженной полиорганной дисфункции инфекционного генеза, которая и явилась причиной более длительного лечения в ОРИТ.

Zhang Y. et al. (2019) также установили диагностическую значимость NTрBNP в совокупности с другими маркерами инфекционного процесса (прокальцитонин, ИЛ-6) у взрослых пациентов с сепсисом, находящихся в ОРИТ, при этом увеличение концентрации NTрBNP было ассоциировано с тяжестью инфекционного процесса и летальным исходом (Zhang Y. et al., 2019).

Результаты нашего исследования сопоставимы с данными Tanaka T. и Harada E., которые объясняют повышение уровня NTрBNP экспрессией гена, регулирующего синтез BNP под влиянием интерлейкинов-1 и 6 и фактора некроза опухолей  $\alpha$  (Tanaka T. et al., 2004; Harada E. et al., 2006).

В работах ряда авторов оценивались материнские факторы риска развития инфекции у новорожденных, одним из которых было увеличение длительности безводного промежутка более 12 часов (Higgins R.D. et al., 2016; Jan I.A. et al., 2017; Puopolo K.M. et al., 2018).

Shifera N. et al. (2023), изучив факторы риска развития неонатального сепсиса установили, что при длительности безводного промежутка более 18 часов вероятность развития сепсиса увеличивалась в пять раз, что обусловлено восходящим путём инфицирования (Shifera N. et al., 2023). Однако нами

установлено, что даже при длительности безводного промежутка более 9 часов вероятность инфицирования увеличивается в два раза. Особого внимания заслуживает то, что самым значимым из неонатальных факторов риска явился низкий вес при рождении, что сопоставимо с результатами исследований Chang C.J. et al. и Jefferies A.L. et al. (Jefferies A.L. et al., 2017; Chang C.J. et al., 2022).

У новорожденных с диагнозом ВАИ отмечался более выраженный лейкоцитоз, при этом увеличение количества лейкоцитов более  $19 \times 10^9/\text{л}$  отмечалось у 26,9% детей. Аналогичные результаты были получены Sorsa A. et al., которые оценили диагностическое значение данного лабораторного показателя при неонатальном сепсисе, при этом положительные результаты бактериологического исследования были лишь в 29,3% случаев (Sorsa A., 2018).

Mubaraki M.A. et al. (2023) при исследовании количества лейкоцитов у новорождённых с сепсисом, выявили лейкоцитоз только у 22,3% пациентов.

У новорождённых с подтверждённым сепсисом лейкоцитоз отмечался лишь в 7,7% случаев, а лейкопения – в 26,6%, что послужило основанием для утверждения, что лейкопения является лучшим предиктором неонатального сепсиса чем лейкоцитоз. Противоположные результаты были получены в нашем исследовании, поскольку лейкопения отмечалась лишь у 6 (1,8%) детей.

На основании полученных результатов нами был разработан скрининговый алгоритм диагностики инфекций раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых (Рисунок 12), обеспечивающий раннее распознавание инфекционного процесса.

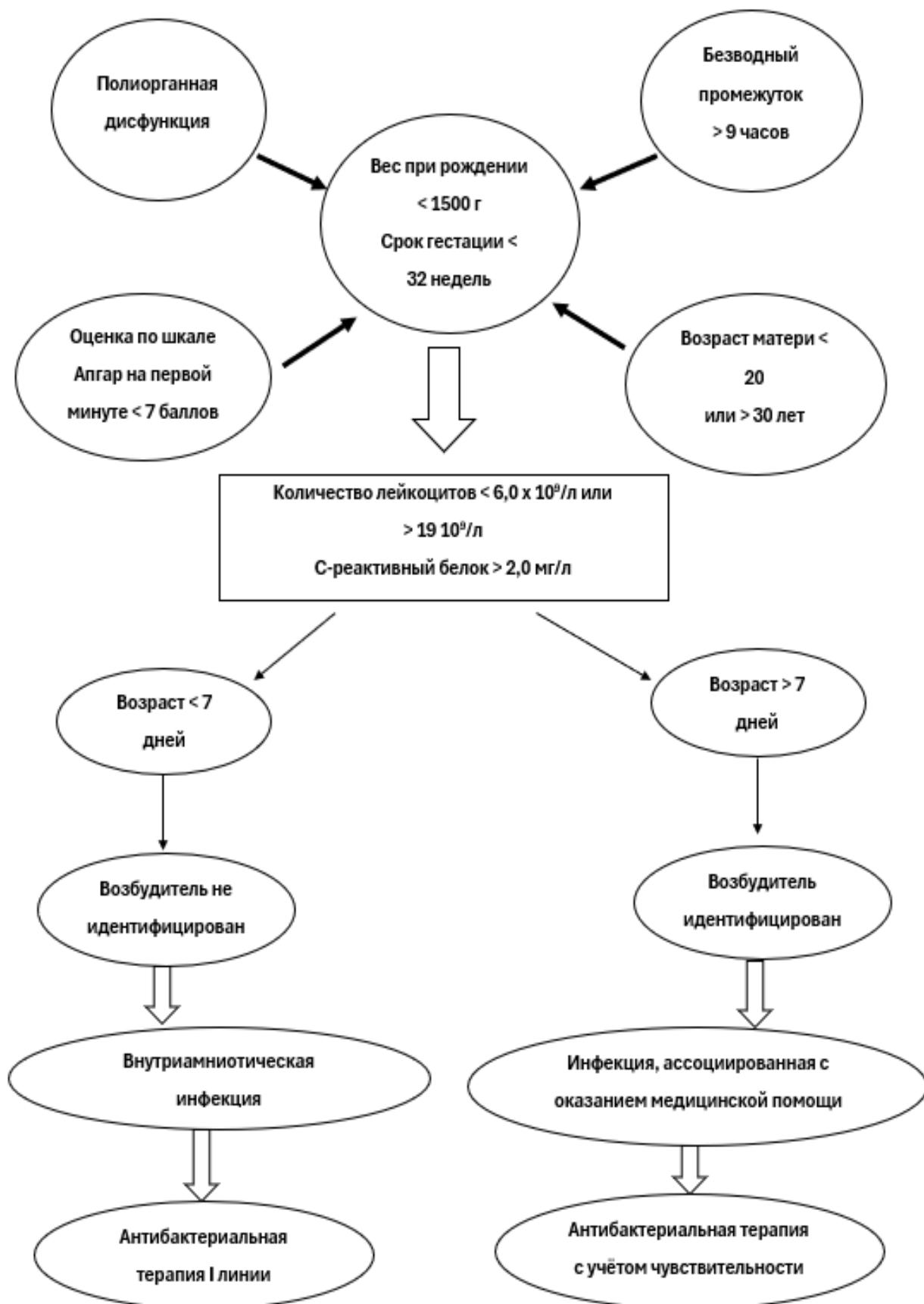


Рисунок 12 – Алгоритм диагностики инфекций раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика инфекций у новорождённых имеет решающее значение для уменьшения числа неблагоприятных исходов, однако изолированные лабораторные показатели являются лишь косвенными признаками течения инфекционного процесса и не обладают высоким уровнем чувствительности и специфичности (Фурман Е.Г. и соавт., 2020). Нельзя не отметить и то, что в настоящее время отсутствуют единые подходы к диагностике инфекций раннего неонатального периода (Ona S. et al., 2018). Чаще всего, данный диагноз формулируется лишь на основании наличия факторов риска манифестации инфекционного процесса или оценке одного из доступных лабораторных показателя, который трактуется как признак инфекции, что, по нашему мнению, неправомочно и не является основанием для назначения агрессивной антибактериальной терапии, особенно в первые сутки жизни ребёнка.

Мы считаем, что в случаях, когда у ребёнка имеются только факторы риска инфекционного процесса или же, инфекция протекает бессимптомно, крайне важно найти тонкую грань между эмпирическим назначением антибактериальных препаратов или отказа от них до уточнения диагноза и более тщательной оценки клинико-лабораторного статуса новорождённого в динамике, что особенно актуально для первых суток жизни. С целью обоснованной антибактериальной терапии оправдано исследование материала из родовых путей матери и биологических локусов новорождённого ребёнка в первые минуты после рождения.

Несомненно, что в каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента с анализом всей совокупности имеющихся данных физикального, лабораторного и инструментального обследования новорожденного ребенка. Однако крайне важным является создание алгоритмов назначения и отмены антибактериальных препаратов, основанных на достоверных клинико-лабораторных маркерах течения инфекционного процесса, что позволит существенно снизить риски осложнений лечения и неблагоприятных

исходов заболевания. Назначение антибактериальных препаратов ещё в большей степени способствует бактериальной колонизации, поэтому данную тактику нельзя признать обоснованной, особенно у детей первых дней жизни. С целью улучшения результатов лечения в настоящее время необходима разработка клинических рекомендаций по назначению антибактериальных препаратов в раннем неонатальном периоде.

Несомненная прогностическая ценность и широкая доступность шкалы NEOMOD, а также лабораторных маркеров, представленных в исследовании, свидетельствуют о возможности их применения в рутинной клинической практике для ранней диагностики инфекционных заболеваний неонатального периода. В тоже время, нельзя не отметить, что необходимо проведение дальнейших мультицентровых исследований с целью оценки чувствительности, специфичности и поиска пороговых значений рассмотренных маркеров, однозначно свидетельствующих о наличии или отсутствии инфекции у новорождённого в критическом состоянии.

У новорожденных с внутриамниотической инфекцией NTрBNP является высокочувствительным маркером кардиоваскулярной дисфункции. Комплексная интерпретация концентрации прокальцитонина, С-реактивного белка, NTрBNP и оценки по шкале NEOMOD позволяет установить тяжесть течения инфекционного процесса и степень выраженности кардиоваскулярной дисфункции.

Отдельно хотелось бы отметить, что на сегодня не существует универсального высокочувствительного и специфического биомаркера, позволяющего однозначно верифицировать полиорганическую дисфункцию и установить первичную причину её развития. Диагностическая и прогностическая значимость отдельно взятых клинико-лабораторных признаков достаточно невелика, что свидетельствует о необходимости комплексной оценки клинической картины и всех данных лабораторного обследования (Савченко О.А. и соавт., 2021; Eichberger J., 2022).

## 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 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, сокрета 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 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 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–B  
PEEP – положительное давление в конце выдоха

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю. С. Применение инотропных и вазоактивных препаратов при критических состояниях у новорожденных / Ю. С. Александрович, К. В. Пшенисов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2011. - № 3. - С. 106-112.
2. Александрович, Ю. С. Сепсис новорожденных / Ю. С. Александрович, К. В. Пшенисов, Д. О. Иванов. – СПб. : СПбГПМУ, 2019. – С. 176.
3. Биомаркеры неонатального сепсиса при внутриутробных инфекциях / С. З. Гараева, А. Э. Мамедова, Т. А. Мамедова [и др.] // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы V Междунар. науч. конф. – СПб.: Свое издательство, 2018. – С. 1–5.
4. Влияние хориоамионита матери на заболеваемость новорожденных / Е. А. Шеварева, Д. О. Иванов, О. В. Невмержицкая, Л. А. Федорова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2021. - Т. 100, № 1. - С. 75-82.
5. Диагностическое значение пресепсина как маркера врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей / Д. Р. Шарафутдинова, Е. Н. Балашова, Ю. В. Сухова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21, №1 –С. 56–64.
6. Динамика и прогноз смертности новорожденных в организациях родовспоможения Российской Федерации / Д. О. Иванов, В. К. Юрьев, К. Е. Моисеева [и др.] // Медицина и организация здравоохранения. - 2021. - Т. 6, № 3. - С. 4-19.
7. Задворная, О.Л. Факторы риска неинфекционных заболеваний: учебное пособие / О. Л. Задворная, К. Н. Борисов. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – С. 65.
8. Иванов, Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / Иванов Дмитрий Олегович. – СПб., 2002. – 48 с.
9. Иванов, Д.О. Клинические рекомендации по оказанию медицинской

помощи детям, родившимся в сроках гестации 22-27 недель / Д. О. Иванов. – 2016. - С. 66.

10. Иванов, Д.О. Системный воспалительный ответ при неонатальном сепсисе: одинаков ли он? / Д. О. Иванов // Трансляционная медицина. – 2014. - № 1. - С. 53-61.

11. Инфекции, ассоциированные с оказанием медицинской помощи, у критически больных недоношенных новорожденных: эпидемиология, клиническая картина и диагностика в современных условиях / И. В. Никитина, А. В. Герасимова, Л. А. Иванова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. - № 8 (3). - С. 7-17.

12. Кирилочев, О.К. Клиническое значение расчёта анионного пробела плазмы при метаболическом ацидозе у новорожденных с неонатальным сепсисом / О. К. Кирилочев // Лечащий Врач. – 2021. - № 9 (24). - С. 44-47.

13. Клебсиеллезный неонатальный сепсис / А.Д. Царегородцев, Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. - № 4. - С. 49–54.

14. Клинические варианты поражения гепатобилиарной системы у новорожденных при внутриутробных инфекциях и сепсисе / О.К. Кирилочев, А.А. Жидовинов, И.П. Дорфман [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14. – №1. – С. 85-92.

15. Концентрация прокальцитонина как критерий отмены антибактериальной терапии при подозрении на ранний неонатальный сепсис у поздних недоношенных и доношенных новорожденных / Ю. С. Александрович, И.В. Боронина, К.В. Пшенисов [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – №1. – С. 44–52.

16. Мебелова, И. И. Современные подходы к энтеральному питанию недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / И. И. Мебелова // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. № 3 – С. 13.

17. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение / Р. Ф. Тепаев, В. А.

Ластовка, А. В. Пыталь [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. - № 13 (4). - С. 384–389.

18. Николенко, А. В. Взаимосвязь тяжести состояния глубоко недоношенных новорожденных на третий сутки жизни с клиническими и лабораторными показателями / А. В. Николенко, Г. В. Кулижников // Пермский медицинский журнал. – 2019. - № 36 (6). - С. 12-18.

19. Определение подходов к эпидемиологическому надзору за внутриамниотической инфекцией плода / М. Д. Злоказов, А. В. Любимова, Л. А. Иванова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. - № 19 (1). - С. 83-89.

20. Опыт применения натрийуретического пептида в комплексной диагностике и лечении новорожденных с сердечной недостаточностью / И. Н. Масленникова, Е. Л. Бокерия, Т. Ю. Иванец [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. - № 99 (3). - С. 16-22.

21. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара / Ю. С. Александрович, Д. О. Иванов, Е. Ю. Павловская [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – № 19 (2). – С. 56–63.

22. Перепелица, С. А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) / С. А. Перепелица // Общая реаниматология. – 2018. –№ 14 (3). –С. 54–67.

23. Показатели иммунного статуса у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями / Т.Б. Касохов, З.А. Цораева, З.С. Мерденова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - Т. 2. – С. 45-51.

24. Приверженность к лечению в отделениях интенсивной терапии на примере сепсиса у детей: обзор литературы / П.И. Миронов, Ю.С. Александрович, К.В. Пшенисов [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2023. – Т.1 – С. 123–132

25. Прогностическая ценность биомаркеров сердечной недостаточности в

оценке кардиальной дисфункции у плода и новорожденного / О. А. Савченко, Е. Б. Павлинова, Н. А. Полянская [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021. - № 2. - С. 41-48.

26. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек / В. А. Новикова, Г. А. Пенжоян, Е. В. Рыбалка [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 12 (6). – С. 35–39.

27. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы / Е. П. Зинина, С. В. Царенко, Д. Ю. Логунов [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – Т. 1. – С. 77–89.

28. Руководство по перинатологии / Д. О. Иванов, Е. В. Аврелькина, Ю. С. Александрович [и др.] – СПб.: ООО «Информ–Навигатор», 2019. – Т. 2. – С. 1592.

29. Серебрякова, Е. Н. Прогностическая значимость шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска летального исхода у новорождённых с синдромом полиорганной недостаточности / Е. Н. Серебрякова, Д. К. Волосников // Трудный пациент. – 2016. - № 8-9. - С. 19-22.

30. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у новорождённых при внутриутробных инфекциях / К. И. Исмаилов, М. А. Юсупова, А. Х. Хафизов, З. А. Мухитдинова // Вестник Авиценны. - 2013. - № 3 (56). – С. 82-84.

31. Сравнительная оценка прогностической способности шкал nSOFA и NEOMOD у недоношенных новорождённых / Р. Г. Идрисова, В. Р. Амирова, П. И. Миронов, А. У. Лекманов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2022. - № 12 (3). - С. 351-359.

32. Ткаченко, А. К. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция» / А. К. Ткаченко, О. Н. Романова, Е. М. Марочкина // Журнал ГрГМУ. – 2017. - № 1. – С. 104-108.

33. Фурман, Е. Г. Взаимосвязь тяжести состояния глубоко недоношенных новорожденных на третий сутки жизни с клиническими и лабораторными показателями / Е. Г. Фурман, А. В. Николенко, Г. В. Кулижников // Пермский медицинский журнал. – 2019. - № 36 (6). - С. 12-18.

34. Хаертынов, Х. С. Неонатальный сепсис: микробные и иммунные факторы в диагностике и прогнозе заболевания: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Х. С. Хаертынов. - Казань, 2019. – 39 с.
35. Шабалов, Н. П. Неонатология: учебное пособие в 2 т. / Н. П. Шабалов, – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Т. 2. - С. 752.
36. Является ли лейкоцитоз значимым диагностическим маркером инфекционно воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных в возрасте старше 72 ч жизни? / О. В. Ионов, К. Н. Крохина, Л. М. Горбачева [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. - № 1(11). - С. 81–8.
37. A significant decrease in hemoglobin concentrations may predict occurrence of necrotizing enterocolitis in preterm infants with late-onset sepsis / N. Cai, W. Fan, M. Tao [et al.] // J Int Med Res. – 2020. – Vol. 48, N 9. – P. 1-10.
38. Acute neonatal Listeria monocytogenes infection causes long-term, organ-specific changes in immune cell subset composition / M. Zou, J. Yang, C. Wiechers, J. Huehn // Eur J Microbiol Immunol (Bp). – 2020. - Vol. 10 (2). - P. 98-106.
39. Age-Appropriate Functions and Dysfunctions of the Neonatal Neutrophil / S.M. Lawrence, R. Corriden, V. Nizet [et al.] // Front Pediatr. – 2017. – Vol. 5. – P. 23
40. Amniocentesis for threatened preterm labor with intact membranes and the impact on adverse outcome in infants born at 22 to 28 weeks of gestation / Y. Maki, S. Furukawa, Y. Kodama [et al.] // Early Hum Dev. – 2015. - Vol. 91, N 5. – P. 333–337.
41. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis / S. K. Korang, S. Safi, C. Nava [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2021. - Vol. 5. - P. 1-15.
42. Antibiotic use during pregnancy and the risk of preterm birth: a population-based Swedish cohort study/ M. H. Nguyen, R. Fornes, N. Kamau [ et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2022. – Vol. 77. – N. 5. – P. 1461-1467.
43. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function / J. H. Yang, P. Bhargava, D. McCloskey [et al.] // Cell Host Microbe. – 2017. – Vol. 22. – P. 757–65.
44. Antibiotics for Early-onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection; National Institute for

Health and Care Excellence (NICE). - London: Clinical guideline, 2012.

45. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans / T. Hagan, M. Cortese, N. Roushaf [et al.] // Cell. – 2019. – Vol. 178. – P. 1313-1328.

46. Araújo, B. C. Risk factors for neonatal sepsis: an overview / B. C. Araújo, H. Guimarães // J Pediatr Neonat Individual Med. – 2020. - Vol. 9, N 2. – P. 1-15.

47. Articles Aetiology of invasive bacterial infection and antimicrobial resistance in neonates in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis in line with the STROBE-NI reporting guidelines / U. Okomo, E. N. K. Akpalu, D. K. Le [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2019. - Vol. 3099, N 19. – P. 1–16.

48. Association of gestational age and growth measures at birth with infection-related admissions to hospital throughout childhood: a population-based, data-linkage study from Western Australia / J. E. Miller, G. C. Hammond, T. Strunk [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2016. - Vol. 16. - P. 952–961.

49. Association of histological and clinical chorioamnionitis with neonatal sepsis among preterm infants: a systematic review, meta-analysis and meta-regression / E. Villamor-Martinez, G. A. Lubach, O. M. Rahim [et al.] // Front. Immunol. – 2020. - Vol. 11. – P. 972.

50. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal / B. Pokhrel, T. Koirala, G. Shah [et al.] // BMC Pediatr. – 2018. - Vol. 18 (1). - P. 208.

51. Belizario, J. E. Microbiome and gut dysbiosis / J. E. Belizario, J. Faintuch // Exp Suppl. – 2018. – Vol. 109. - P. 459–476.

52. Benitz, W. E. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis / W. E. Benitz, J. L. Wynn, R. A. Polin // J. Pediatr. – 2015. – Vol. 166, N 4. – P. 1070–1074.

53. Blood biomarkers of neonatal sepsis with special emphasis on the monocyte distribution width value as an early sepsis index / M.A. Mubaraki, A. Faqih, F. AlQhtani [et al] // Medicina (Kaunas) – 2023. – Vol. 59. – N. 8. – P. 1425

54. Brighton Collaboration Neonatal Infections Working Group. Neonatal

infections: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data / S. Vergnano, J. Buttery, B. Cailes [et al.] // Vaccine. – 2016. - Vol. 34 (49). - P. 6038-6046.

55. Bulabula, A. N. H. Transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria from colonized mothers to their infants: a systematic review and meta-analysis / A. N. H. Bulabula, A. Dramowski, S. Mehtar // J Hosp Infect. – 2020. - Vol. 104, N 1. – P. 57–67.

56. Bunduki, G. K. The usefulness of C-reactive protein as a biomarker in predicting neonatal sepsis in a sub-Saharan African region / G. K. Bunduki, Y. Adu-Sarkodie // BMC Res Notes. – 2020. – Vol. 13 (1). - P. 194.

57. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period / C. Chiesa, F. Natale, R. Pascone [et al.] // Clin Chim Acta. – 2011. – Vol. 412 (11-12). - P. 1053-1059.

58. C reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life / S. Perrone, F. Lotti, M. Longini M [et al.] // Arch Dis Childhood Fetal Neonatal Ed. – 2018. – Vol. 103. – P. 163.

59. Cantey, J. B. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis / J. B. Cantey, J. H. Lee // Clin Perinatol. – 2021. – Vol. 48. – P. 215–227.

60. Cantey, J. B. Ending the culture of culture-negative sepsis in the neonatal ICU / J. B. Cantey, S. D. Baird // Pediatrics. – 2017. - Vol. 140. – E. 20170044.

61. Cantey, J. B. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study / J. B. Cantey, P. S. Wozniak, P. J. Sánchez // Pediatric Infectious Disease Journal. – 2015. – Vol. 34 (3). – P. 267–72.

62. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children / N. Mitselou, J. Hallberg, O. Stephansson [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2018. - Vol. 142. - P. 1510–1514.

63. Characterization of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low- and middle-income countries / K. Sands, M. J. Carvalho, E. Portal [et al.] // Nat Microbiol. – 2021. - Vol. 6, N 4. – P. 512–523.

64. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low

birthweight infants: a new sequential scoring system / J. Janota, Z. Stranák, B. Statecná [et al.] // Shock. – 2001. – Vol. 15 (5). - P. 348-352.

65. Chauhan, N. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview / N. Chauhan, S. Tiwari, U. Jain // Microb Pathog. – 2017. - Vol. 107. – P. 234–242.

66. Chorioamnionitis in the development of cerebral palsy: a meta-analysis and systematic review / Z. Shi, L. Ma, K. Luo [et al.] // Pediatrics. – 2017. - Vol. 139, N 6. - P. 1-15.

67. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation: association with early-neonatal sepsis / D. Rallis, M. Lithoxopoulou, S. Pervana [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2022. - Vol. 35, N 25. – P. 8090–8096.

68. Clinical chorioamnionitis at term: definition, pathogenesis, microbiology, diagnosis, and treatment / E. Jung, R. Romero, M. Suksai [et al.] // Obstet Gynecol. – 2023. – Vol. 54, N12 – P. 443-445.

69. Cord blood presepsin as a predictor of early-onset neonatal sepsis in term and preterm newborns / F. Priolo, L. Maggio, S. Fattore [et al.] // Ital J Pediatr. – 2023. – T. 49. – №1. – P. 35.

70. Cnattingius, S. Rates of metabolic acidosis at birth and Apgar score values at 1, 5, and 10 min in term infants: a Swedish cohort study / S. Cnattingius, S. Johansson, N. Razaz // J Perinat Med. – 2020. – Vol. 48 (5). - P. 514-515.

71. Complete blood count and differential in diagnosis of early onset neonatal sepsis / M. L. Ognean, A. Boicean, F-L. Şular [et al.] // Rev Rom Med Lab. – 2017. – Vol. 25, N 1. – P. 1–9.

72. Composition of early life leukocyte populations in preterm infants with and without late-onset sepsis / Hibbert J., Strunk T., Nathan E., [et al.]// PLoS One. – 2022. – Vol.17. N. 3. – P. 123-129.

73. Core outcomes in neonatology: development of a core outcome set for neonatal research / J. W. H. Webbe, J. M. N. Duffy, E. Afonso [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2020. - Vol. 105. – P. 425–431.

74. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by

NEOMOD score in a tertiary NICU / J. Janota, J. Simak, Z. Stranak [et al.] // Ir J Med Sci. – 2008. - Vol. 177 (1). - P. 11-17.

75. Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis – At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship / C. Klingenberg, R. F. Kornelisse, G. Buonocore [et al.] // Front Pediatr. – 2018. - Vol. 6. – P. 285.

76. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies / D. M. Patrick, H. Sbihi, D. L. Y. Dai [et al.] // Lancet Respir Med. – 2020. - Vol. 8. - P. 1094-1105.

77. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Preterm Infants Without Chronic Lung Disease or Congenital Heart Disease / J. Figueras-Aloy, P. Manzoni, B. Paes [et al.] // Infect Dis Ther. – 2016. - Vol. 5. - P. 417–452.

78. Delanghe, J. R. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis / J. R. Delanghe, M. M. Speeckaert // Clin Chim Acta. – 2015. – Vol. 451. – P. 46–64.

79. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future / I.H. Celik, M. Hanna, F.E. Canpolat [et al.] // Pediatr Res – 2022. – Vol. 91 – P. 337–350

80. Diagnostic and prognostic value of proadrenomedullin in neonatal sepsis / S. S. Fahmey, H. Mostafa, N. A. Elhafeez [et al.] // Korean J Pediatr. – 2018. – Vol. 61, N. 5. – P. 156–159.

81. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients / A. Solé-Ribalta, S. Bobillo-Pérez, A. Valls [et al.] // Eur J Pediatr. – 2020. – Vol 179, №7. – P. 1089-1096.

82. Dynamic molecular changes during the first week of human life follow a robust developmental trajectory / A. H. Lee, C. P. Shannon, N. Amenyogbe [et al.] // Nat. Commun. – 2019. – Vol. 10. – P. 1092.

83. Early and late infections in newborns: where do we stand? A Review / F. Cortese, P. Scicchitano, M. Gesualdo [et al.] // Pediatr Neonatol. – 2016. - Vol. 57, N4. – P. 265–273.

84. Early life determinants induce sustainable changes in the gut microbiome of six-year-old children / S. Gschwendtner, H. Kang, E. Thiering [et al.] // Sci Rep-Uk. –

2019. – Vol. 9. – P. 1-9.

85. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues / B. J. Stoll, N. I. Hansen, P. J. Sánchez [et al.] // Pediatrics. – 2011. – Vol. 127(5). – P. 817–826.

86. Early-life antibiotic-driven dysbiosis leads to dysregulated vaccine immune responses in mice / M. A. Lynn, D. J. Tumes, J. M. Choo [et al.] // Cell Host Microbe. – 2018. - Vol. 23. - P. 653–60.

87. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies / B. J. Stoll, K. M. Puopolo, N. I. Hansen [et al.] // JAMA Pediatr. – 2020. - Vol. 174, N 7. – P. 1–12.

88. Early-onset sepsis in neonates – a population-based study in South-West Norway from 1996 to 2018 / A. Vatne, C. Klingenberg, S. Rettedal [et al.] // Front Pediatr. – 2021. - Vol. 9. –P. 1–8.

89. Effect of interleukin-1 beta on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture / E. Harada, O. Nakagawa, M. Yoshimura [et al.] // J Mol Cell Cardiol. – 1999. – Vol. 31 (11). - P. 1997- 2006.

90. Effects of one-week empirical antibiotic therapy on the early development of gut microbiota and metabolites in preterm infants / D. P. Zhu, S. Xiao, J. L. Yu [et al.] // Sci Rep. – 2017. - Vol. 7. - P. 8025.

91. Effects of Sepsis on Immune Response, Microbiome and Oxidative Metabolism in Preterm Infants/ A. Parra-Llorca, A. Pinilla-Gonzlez, L. Torrejón-Rodríguez [et al.] // Children (Basel). – 2023. – Vol. 10, N. 3. – P. 602

92. Effenberger–Neidnicht, K. Mechanisms of hemolysis during sepsis / K. Effenberger–Neidnicht, M. Hartmann // Inflammation. – 2018. – Vol. 41, N 5. – P. 1569. – 1581.

93. Eichberger, J. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers / J. Eichberger, E. Resch, B. Resch // Frontiers in Pediatrics. – 2022. - Vol. 10. - P. 288.

94. Empirical use of antibiotic therapy in the prevention of early onset sepsis in neonates: a pilot study / M. M. Manan, N. A. Ibrahim, N. A. Aziz [et al.] // Arch Med Sci. – 2016. - Vol. 12 (3). - P. 603–13.

95. Epigenetics in sepsis: understanding its role in endothelial dysfunction, immunosuppression, and potential therapeutics / D. Cross, R. Drury, J. Hill, A. J. Pollard // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. - P. 1363.
96. EPIPAGE-2 Obstetric Writing Group. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes at 24-31 weeks' gestation: Perinatal and 2-year outcomes in the EPIPAGE-2 cohort / E. Lorthe, M. Letouzey, H. Torchin [et al.] // *BJOG*. – 2022. - Vol. 129 N. 9. – P. 1560-1573.
97. Ericson, J. E. Laughon Chorioamnionitis: implications for the neonate / J. E. Ericson, M. M. Laughon // *Clin. Perinatol.* – 2015. - Vol. 42, N 1. – P. 155–65.
98. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, South Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis / A. C. Seale, H. Blencowe, A. A. Manu [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2014. - Vol. 14. – P. 731–41.
99. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop / R. D. Higgins, G. Saade, R. A. Polin [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. - Vol. 127, N 3. – P. 426–436.
100. Evaluation of a turbidimetric C-reactive protein assay to monitor early-onset neonatal sepsis in South Kivu (Democratic Republic of the Congo) / G. Mulinganya, S. Balolebwami, S. Zigabe [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2021. - Vol. 59, N 3. – P. 625–630.
101. Fleiss, N. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU / N. Fleiss, S. Tarun, R.A. Polin // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 27. – №3. – P. 101345.
102. Gkentzi, D. Dimitriou Procalcitonin use for shorter courses of antibiotic therapy in suspected early-onset neonatal sepsis: are we getting there? / D. Gkentzi, G. Dimitriou // *J Thorac Dis.* – 2017. – Vol. 9, N. 12. – P. 4899–4902.
103. Gupta, B. A study of neonatal sepsis and its relation to thrombocytopenia in Neonates of Tertiary Care Hospital of Western Nepal / B. Gupta, A. Shrivastava, P. Chetri // *J Preg Child Health.* – 2019. - Vol. 6, N 2. – P. 421.
104. Gupta, P. Role of serum procalcitonin as marker of neonatal sepsis / P.

Gupta, A. P. Narang // Archives of Disease in Childhood. – 2019. - Vol. 104. - P. 7-13.

105. Identification of extremely premature infants at low risk for early-onset sepsis / K. M. Puopolo, S. Mukhopadhyay, N. I. Hansen [et al.] // Pediatrics. – 2017. – P. 140. – E. 20170925.

106. Immediate delivery compared with expectant management after preterm prelabour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomized controlled trial / J. M. Morris, C. L. Roberts, J. R. Bowen [et al.] // Lancet. – 2016. - Vol. 387. – P. 444– 452.

107. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis / M. Y. Memar, N. Alizadeh, M. Varshochi [et al.] // Fetal Neonatal Med. – 2019. - Vol. 32. – P. 143–153.

108. Impact of a multidimensional infection control strategy on central line-associated bloodstream infection rates in pediatric intensive care units of five developing countries: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) / O. Dursun, B. Ramachandran, W. Villamil-Gómez [et al.] // Infection. – 2012. - Vol. 40. – P. 415–423.

109. Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants / T. Strunk, T. Inder, X. Wang [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2014. - Vol. 14. – P. 751–762.

110. Initial presentation of neonatal herpes simplex virus infection / A. L. Curfman, E. W. Glissmeyer, F. A. Ahmad [et al.] // J Pediatr. – 2016. - Vol. 172. – P. 121–126.

111. Interleukin-6-induced reciprocal expression of SERCA and natriuretic peptides mRNA in cultured rat ventricular myocytes / T. Tanaka, T. Kanda, T. Takahashi [et al.] // J Int Med Res. – 2004. – Vol. 32 (1). – P. 57-61.

112. Interleukin-8 (CXCL8) production is a signatory T cell effector function of human newborn infants / D. Gibbons, P. Feming, A. Virasami [et al.] // Nat. Med. – 2014. – Vol. 20. – P. 1206–1210.

113. Intestinal commensal bacteria mediate lung mucosal immunity and promote resistance of newborn mice to infection / J. Gray, K. Oehrle, G. Worthen [et al.] // Sci Transl Med. – 2017. – Vol. 9. – P. 376.

114. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish preschool children / K. Korpela, A. Salonen, L. J. Virta [et al.] // Nat Commun. – 2016. - Vol. 7. – P. 1-8.
115. Intrapartum Management of Intraamniotic Infection / Committee Opinion No. 712 // Obstet Gynecol. – 2017. - Vol. 130, N 2. – P. 95–101.
116. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis / C.C. Peng CC, J.H. Chang, H.Y. Lin [et al.] // Pediatr Neonatol. – 2018.- Vol. 59, N.3. – P. 231-237.
117. Investigation of outbreaks of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in three neonatal intensive care units using whole genome sequencing / S. Frenk, N. Rakovitsky, E. Temkin [et al.] // Antibiotics. – 2020. - Vol. 9, N 10. – P. 1–10.
118. Iroh Tam, P.Y. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions / P. Y. Iroh Tam, C. M. Bendel // Pediatr. – 2017. - Vol. 82. – P. 574–583.
119. Jan, I. A. Chorioamnionitis and management of asymptomatic infants  $\geq 35$  weeks without empiric antibiotics / I. A. Jan, R. Ramanathan, R. G. Cayabyab // Pediatrics. – 2017. – Vol. 140 (1). – P. 2-7.
120. Jefferies, A. L. Management of term infants at increased risk for early-onset bacterial sepsis / A. L. Jefferies // Paediatr Child Health. – 2017. - Vol. 22 (4). - P. 223-228.
121. Kim, F. Neonatal sepsis / F. Kim, R. A. Polin, T. A. Hooven // Br Med J. – 2020. - Vol. 371. - P. 1-4.
122. Kim, S. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, enteric pathogens / S. Kim, A. Covington, E. G. Pamer // Immunol Rev. – 2017. – Vol. 279. - P. 90–105.
123. Kumar, S. K. M. Distinct mechanisms of the newborn innate immunity / S. K. M. Kumar, B. V. Bhat // Immunology Letters. – 2016. - Vol. 173. - P. 42–54.
124. Late-onset infant group B streptococcus infection associated with maternal consumption of capsules containing dehydrated placenta-Oregon / G. L. Buser, S. Mató,

- A. Y. Zhang [et al.] // MMWR. – 2017. – Vol. 66, N 25. – P. 677–678.
125. Laws, M. Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions / M. Laws, A. Shaaban, K. M. Rahman // Fems Microbiol Rev. – 2019. - Vol. 43. - P. 490–516.
126. Lencki, S.G. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis / S. G. Lencki, M. B. Maciulla, G. S. Eglinton // Am. J. Obstet. – 1994. - Vol. 170, N 5. – P. 1345–1351.
127. Levi, M. Platelets in Critical Illness. Seminars in Thrombosis and Hemostasis / M. Levi // Thieme Medical Publishers. – 2016. – Vol. 42, N. 3 - P. 252-257.
128. Li, J. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal sepsis and other neonatal infections, 1990-2019 / J. Li, L. Shen, K. Qian // Front Public Health. – 2023. - Vol. 11. - P. 1-15.
129. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis / J. Wang, H. Zhang, J. Yan, T. Zhang // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2022. - Vol. 35 (5). - P. 861-870.
130. Loss of microbial topography between oral and nasopharyngeal microbiota and development of respiratory infections early in life / W. H. Man, M. W. Clerc, A. A. D. Piters [et al.] // Am J Resp Crit Care. – 2019. - Vol. 200. - P. 760–70.
131. Managing neonatal and early childhood syndromic sepsis in sub-district hospitals in resource poor settings: improvement in quality of care through introduction of a package of interventions in rural Bangladesh / A. E. Rahman, A. Iqbal, D. E. Hoque [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12 (1). - P. 1-19.
132. Manejo de la sepsis basada en evidencias para países en vías de desarrollo (Sepsis evidence-based management for developing countries) / J. Gálvez-Olortegui, C. Plasencia-Meza, L. Castro-Pinedo [et al.] // Rev Med Chil. – 2016. - Vol. 144 (11). - P. 1500-1501.
133. Maternal antibiotic treatment impacts development of the neonatal intestinal microbiome and antiviral immunity / G. Gonzalez-Perez, A. L. Hicks, T. M. Tekieli [et al.] // J Immunol. – 2016. – Vol. 196. - P. 3768–3779.
134. Maternal Infection and Preterm Birth: From Molecular Basis to Clinical

Implications / G. Daskalakis, A. Psarris, A. Koutras [et al.] // Children – 2023. – Vol. 10. – P. 907.

135. Milas, G.P. Proadrenomedullin and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy / G.P. Milas, V. Issaris // Eur J Pediatr. – 2022. – Vol. 181, №1. – P. 59-71.

136. Modified NEOMOD score as a neonatal mortality prediction tool in a medium-income country: A validation diagnostic test study / L. Torres-Canchala, K. Molina, M. Barco [et al.] // Health Sci Rep. – 2023. –Vol. 17 N. 6 –P. 5

137. Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates / M. Pammi, A. Flores, J. Versalovic [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. - Vol. 2. – P. 973-985.

138. Mukherjee, S. Neonatal sepsis: the impact of carbapenem-resistant and hypervirulent Klebsiella pneumonia / S. Mukherjee, S. Mitra, S. Basu // Front Med. – 2021. - Vol. 8. - P. 1-18.

139. National Institute for H, Clinical Excellence. Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment Early and late infections in newborns: where do we stand? A review/ F. Cortese, P. Scicchitano, M. Gesualdo [et al.] // Pediatrics and Neonatology. – 2021. - Vol. 57 (4). - P. 265–273.

140. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability / M. Yassour, T. Vatanen, H. Siljander [et al.] // Sci Transl Med. – 2016. - Vol. 8. - P. 343.

141. Neonatal and young infant sepsis by group B Streptococci and Escherichia coli: a single-center retrospective analysis in Germany–GBS screening implementation gaps and reduction in antibiotic resistance / M. Doenhardt, B. Seipolt, L. Mense [et al.] // Eur J Pediatr. – 2020. - Vol. 179. N 11. – P. 1769–1777.

142. Neonatal bloodstream infections in a Ghanaian Tertiary Hospital: are the current antibiotic recommendations adequate? / A. K. Labi, N. Obeng–Nkrumah, S. Bjerrum [et al.] // BMC Infect Dis. – 2016. - Vol. 16, N. 1. - P. 2-12.

143. Neonatal early onset sepsis in Middle Eastern countries: a systematic review / N. Khalil, H. B. Blunt, Z. Li [et al.] // Arch Dis Child. – 2020. - Vol. 105, N 7. – P. 639–

647.

144. Neonatal sepsis / A. L. Shane, P. J. Sánchez, B. J. Stoll [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 390. – P. 1770–1780.
145. Neonatal Sepsis / M. Ershad, A. Mostafa, M. Dela Cruz, D. Vearrier // Curr Emerg Hosp Med Rep. – 2019. – Vol .7 (3). - P. 83-90.
146. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials / R. Hayes, J. Hartnett, G. Semova [et al.] // Pediatr Res – 2023. - Vol. 93 – P. 1141–1148
147. Neonatal sepsis in South Asia: huge burden and spiralling antimicrobial resistance / S. Chaurasia, S. Sivanandan, R. Agarwal [et al.] // BMJ. – 2019. - Vol. 364. - P. 1-5.
148. Neonatal sepsis, antibiotic susceptibility pattern, and treatment outcomes among neonates treated in two tertiary care hospitals of Yangon, Myanmar from 2017 to 2019 / J. K. Edwards, P. Pyakurel [et al.] // Trop Med Infect Dis. – 2021. - Vol. 6, N 2. – P. 62.
149. Neonin. Neonatal Infection Surveillance Network, 2017 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/neonatal-infection-surveillance-database-neonin/>
150. New Antimicrobials for the Treatment of Neonatal Sepsis Caused by Multi-Drug-Resistant Bacteria: A Systematic Review / C. Poggi, C. Dani [et al.] // Antibiotics (Basel). – 2023. – Vol. 12 N. 6. – P. 956.
151. Noah, F. N. Perinatal Risk Factors and Early Onset of Neonatal Sepsis / F. N. Noah, L. J. Doya, O. Jouni // Int J Pediatr Res. – 2022. – Vol. 8, N 088. – P. 2-7.
152. Novel approaches to the study of neonatal infections / A. Borghesi, M. Stronati, R. Castagnoli [et al.] // Am J Perinatol. – 2018. - Vol. 35. - P. 570–574.
153. Ostrander, B. Congenital and perinatal infections / B. Ostrander, J. F. Bale // Handb Clin Neurol. – 2019. - Vol. 162. - P. 133-153.
154. Outbreak of hypervirulent multidrug– resistant Klebsiella variicola causing high mortality in neonates in Bangladesh / R. Farzana, L. S. Jones, A. Rahman [et al.] // Clin Infect Dis. – 2019. - Vol. 68. – P. 1225–1227.

155. Outbreak of yersiniabactin-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit / L. Wisgrill, S. Lepuschitz, M. Blaschitz [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2019. - Vol. 36, N 6. – P. 638–642.
156. Pariente, N. The antimicrobial resistance crisis needs action now / N. Pariente // PLoS Biol. – 2022. – Vol. 20. – P. 1371.
157. Perinatal inflammation influences but does not arrest rapid immune development in preterm babies / S. Kamdar, R. Hutchinson, A. Laing [et al.] // Nat Commun. – 2020. - Vol. 11 (1). – P. 1284.
158. Platelets are critical key players in sepsis / F. Vardon-Bounes, S. Ruiz, M-P. Gratacap [et al.] // Int J Mol Sci. – 2019. - Vol. 20, N 14. – P. 3494.
159. Predictors of death in infants with probable serious bacterial infection / P. Singh, A. Arora, T. Strand [et al.] // Pediatr Res. – 2018. – Vol. 83. – P. 784–790
160. Presentation and outcomes of early and late onset neonatal sepsis in a Nigerian hospital / E. Ogundare, A. Akintayo, T. Aladekomo [et al.] // Afr Health Sci. – 2019. - Vol. 19, N 3. – P. 2390–2399.
161. Presepsin as a promising biomarker for early detection of post-operative infection in children / N.W. Puspaningtyas, M.R. Karyanti, T.N. Paramita [et al.] // Front Pediatr. – 2023. – №11. – P. 1036993.
162. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis / C. Poggi, E. Lucenteforte, D. Petri [et al.] // JAMA Pediatr. – 2022. – T. 176. – №8. – P. 750-758.
163. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data / J-A. Quinn, F. M. Munoz, B. Gonik [et al.] // Vaccine. – 2016. - Vol. 34. - P. 6047–6056.
164. Preterm infants can mount appropriate c-reactive protein responses to early onset sepsis / S. D. Shah, A. J. Talati, M. T. Elabiad [et al.] // Am J Perinatol. – 2015. - Vol. 32 (13). - P. 1281-1286.
165. Prevalence and severity of thrombocytopenia in blood culture proven neonatal sepsis: a prospective study / Y. R. Bhat, P. Kousika, L. Lewis [et al.] // Arch Pediatr Infect Dis. – 2018. - Vol. 6, N 2. – P. 218-222.

166. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia / M. Christ-Crain, N.G. Morgenthaler, D. Stoltz [et al.] // Crit Care. – 2006. – Vol. 10, №3. – Р 96.
167. Procalcitonin as an Early Laboratory Marker of Sepsis in Neonates: Variation in Diagnostic Performance and Discrimination Value / J. Omar, S. Isa, T. S. T. Ismail [et al.] // Malays J Med Sci. – 2019. – Vol. 26, N 4. – P. 61–69.
168. Procalcitonin levels in preterm newborns: Reference ranges during the first three days of life / C. Tuoni, M. Ciantelli, R. Morganti [et al.] // Front Pediatr. – 2022. – Vol. 29. – P. 10.
169. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns) / M. Stocker, W. van Herk, S. El Helou [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 390. – P. 871–881.
170. Prolonged initial empirical antibiotic treatment and the risk of morbidity and mortality in very low birth weight infants / D. Torres, T. Munoz, A. Bancalari, C. Manriquez // Rev Chil Pediatr-Chi. – 2018. - Vol. 89. - P. 600–605.
171. Puopolo, K. M. Committee on fetus and newborn; Management of neonates born at  $\geq 35$  0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis / K. M. Puopolo, W. E. Benitz, T. E. Zaoutis // Pediatrics. – 2018. – Vol. 142 (6). - P. 1006-1015
172. Ramasethu, J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections / J. Ramasethu // Matern Health Neonatol Perinatol. – 2017. - Vol. 3, N 10. – P. 2-11.
173. Reduction in white blood cell, neutrophil, and red blood cell counts related to sex, HLA, and islet autoantibodies in swedish TEDDY Children at Increased Risk for Type 1 Diabetes / F. Salami, H.S. Lee, E. Freyhult [et al.] // Diabetes. – 2018. – Vol. 67, N. 11. – P. 2329-2336
174. Relevance of Biomarkers Currently in Use or Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis / M. A. Hincu, G. I. Zonda, G. D. Stanciu [et al.] // Children (Basel). – 2020. - Vol. 7. – P. 2-25.
175. Response to Respiratory Virus Infection and Vaccination. Challenges for the

Newborn Immune / K.F. Crofts, M.A. Alexander-Miller// Vaccines (Basel). – 2020.- Vol. 8 N. 4 – P. 558

176. Revealing potential diagnostic gene biomarkers of septic shock based on machine learning analysis / Y. Fan, Q. Han, J. Li [et al.] // BMC Infect Dis. – 2022. – N. 1. - P. 2-16.

177. Risk factors for neonatal sepsis among neonates in the neonatal intensive care unit at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital and Adare General Hospital in Hawassa City, Ethiopia / N. Shifera, F. Dejenie, G. Mesafint, T. Yosef // Front Pediatr. – 2023. - Vol. 11. - P. 1-8.

178. Risk of infection in neonates born in accidental out-of-hospital deliveries / C. J. Chang, H. Chi, W. T. Jim [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 17 (2). - P. 34-36.

179. Role of N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide in the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis / N. Okur, M. Buyuktiryaki, N. Uras [et al.] // Journal of Pediatric Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 14, N. 5. – P. 228–234.

180. Role of umbilical interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein measurement in the diagnosis of fetal inflammatory response syndrome / Z. Straňák, I. Berka, J. Širc [et al.] // Ceska Gynekol. – 2021. - Vol. 86 (2). - P. 80-85.

181. Saleh, Al. K. Platelet count patterns and patient outcomes in sepsis at a tertiary care center: beyond the APACHE score / K. Al Saleh, R. M. AlQahtani // Medicine. – 2021. – Vol. 100, N 18. – P. 18.

182. Screening and identification of key gene in sepsis development: Evidence from bioinformatics analysis / Q. Fu, W. Yu, S. Fu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2020. - Vol. 2, N. 99. – P. 27.

183. Sensitivity and specificity of the diagnostic criteria for intrauterine inflammation or infection proposed by the 2015 National Institute of Child Health and Human Development workshop / S. Ona, S. R. Easter, M. Prabhu [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. - Vol. 218. - P. 502–503.

184. Serial C-reactive protein measurements in newborn infants without evidence of early-onset infection / K. Macallister, A. Smith-Collins, H. Gillet [et al.] // Neonatology. – 2019. - Vol. 116 (1). - P. 85-91.

185. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection / W. E. Benitz, M. Y. Han, A. Madan [et al.] // Pediatrics. – 1998. - Vol. 102, N. 4 – P. 340–342.
186. Shekhar, S. The Dark Side of Antibiotics: Adverse Effects on the Infant Immune Defense Against Infection / S. Shekhar, F. C. Petersen // Front Pediatr. – 2020. – Vol. 8. - P. 1-7.
187. Simon, A. K. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age / A. K. Simon, G. A. Hollander, A. McMichael // P Roy Soc B-Biol Sci. – 2015. - Vol. 282. - P. 1821.
188. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges / M. Mussap, E. Puxeddu, P. Burrai [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2012. – 25(Suppl 5). – P. 51-53.
189. Sorsa, A. Diagnostic significance of white blood cell count and C-reactive protein in neonatal sepsis; asella referral hospital, South East Ethiopia / A. Sorsa // Open Microbiol J. – 2018. - Vol. 12. - P. 209-217.
190. State of neonatal health care in eight countries of the SAARC region, South Asia: how can we make a difference? / J. K. Das, A. Rizvi, Z. Bhatti [et al.] // Paediatr Int Child Health. – 2015. - Vol. 35, N 3. – P. 174–186.
191. Steiner, L. Risk of infection in the first year of life in preterm children: An Austrian observational study / L. Steiner, S. C. Diesner, P. Voitl // PLoS One. – 2019. - Vol. 14 (12). - P. 1-11.
192. Stereotypic immune system development in newborn children / A. Olin, E. Henckel, Y. Chen [et al.] // Cell. – 2018. - Vol. 174. - P. 1277–1292.
193. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology for Newborn Infection (STROBE-NI): an extension of the STROBE statement for neonatal infection research / E. J. S. Fitchett, A. C. Seale, S. Vergnano [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2016. - Vol. 16. – P. 202–213.
194. Suspected and Confirmed Diagnosis of "Triple I" at Term. Children (Basel) / S. Consonni, E. Salmoiraghi, I. Vaglio Tessitore [et al.] // Intra-Amniotic Inflammation or Infection. – 2023. - Vol. 10, N 7. –P. 1110.

195. Suspected clinical chorioamnionitis with peak intrapartum temperature < 38°C: the prevalence of confirmed chorioamnionitis and short-term neonatal outcome / A. P. Vellamgot, K. Salameh, L. H. M. Habboub [et al.] // BMC Pediatr. – 2022. - Vol. 22. – P. 197.
196. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review / L. Ruan, G. Y. Chen, Z. Liu [et al.] // Crit Care. – 2018. - Vol. 22. – P. 316.
197. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review / C. Fleischmann–Struzek, D. M. Goldfarb, P. Schlattmann [et al.] // Lancet Respir Med. – 2018. - Vol. 6, N 3. – P. 223–230.
198. The role of c-reactive protein estimation in determining the duration of antibiotic therapy in neonatal sepsis / P.K. Chaudhuri, A. Ghosh, V. Sinha [et al.]// Cureus. – 2022. - Vol. 12 N. 14 – P. 10
199. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis / C. D. Russell, A. Parajuli, H. J. Gale [et al.] // J Infect. – 2019. - Vol. 78 (5). - P. 339-348.
200. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: incidence, severity and risk factors / I. M. Ree, S. F. Fustolo–Gunnink, V. Bekker [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 10. – P. 1-10.
201. Torow, N. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host–microbial interaction and immune homeostasis / N. Torow, M. W. Hornef // J. Immunol. – 2017. - Vol. 198. - P. 557–563.
202. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature / J. P. Van den Berg, E. A. Westerbeek, F. R. van der Klis [et al.] // Early Hum Dev. – 2011. - Vol. 87 (2). - P. 67-72.
203. Utility of early-onset sepsis risk calculator for neonates born to mothers with chorioamnionitis / D. Carola, M. Vasconcellos, A. Sloane [et al.] // J. Pediatr. – 2018. – Vol. 195. – P. 48–52.
204. Value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in evaluating early septic cardiac dysfunction in neonates / C. Yang, F. Liu, M. Han [et al.] // Zhonghua Wei Zhong

Bing Ji Jiu Yi Xue. – 2020. – Vol. 32, N. 6. – P. 711–715.

205. When do newborns die? A systematic review of timing of overall and cause-specific neonatal deaths in developing countries / M. J. Sankar, C. K. Natarajan, R. R. Das [et al.] // J Perinatol. – 2016. - Vol. 36. - P. 1–11.

206. When first line treatment of neonatal infection is not enough: blood culture and resistance patterns in neonates requiring second line antibiotic therapy in Bangui, Central African Republic / A. Nebbioso, O.F. Ogundipe, E.C. [et al.] // BMC Pediatr - 2021. – Vol. 21. – P. 570.

207. Whole-genome-based analysis reveals multiclone *Serratia marcescens* outbreaks in a non-neonatal intensive care unit setting in a tertiary care hospital in India / A. Rohit, D. Suresh Kumar, I. Dhinakaran [et al.] // J Med Microbiol. – 2019. - Vol. 68, N 4. – P. 616–621.

208. Zhang, Y. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit / Y. Zhang, S. Khalid, L. Jiang // J Int Med Res. – 2019. – Vol. 47, N. 1. – P. 44–58.