На правах рукописи

ВАСИЛЬЕВ АНДРЕЙ ЮРЬЕВИЧ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ МАРКЕРОВ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Калмыкова Ангелина Станиславовна**
научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент **Обедин Александр Николаевич**

Официальные оппоненты:
Малюжинская Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней педиатрического факультета, заведующая кафедрой

Клещенко Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, главный врач, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, заведующая кафедрой

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

Защита состоится «30» ноября 2021 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.070.01 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО « Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310 и на сайте www.stgmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор **Калмыкова Ангелина Станиславовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных, особенно недоношенных, остается крайне актуальной, что связано с высоким уровнем неонатальной смертности от инфекций, которые являются основной причиной смерти или осложняют течение основного заболевания [Баранов Д.А., 2010; Зубков В.В. и соавт. 2014; Вельков, В.В., 2017].

Неонатальный сепсис (НС) является шестой по значимости причиной смерти среди новорожденных и восьмой по значимости причиной смерти среди детей первого года жизни. НС – это системная инфекция, возникающая у детей до 28 суток жизни (независимо от массы тела и гестационного возраста при рождении) из местных очагов инфекции и, обычно, рассматривается как осложнение последних [Александрович Ю.С. и соавт., 2018; Клингенберг К. и соавт., 2020].

Группу наибольшего риска по развитию неонатального сепсиса составляют недоношенные дети, так как у них с рождения отмечается несостоятельность первичного звена противоинфекционной защиты, низкая неспецифическая резистентность, низкий уровень пассивного иммунитета и общая иммунологическая недостаточность [Шмаков А.Н. и соавт., 2018; Мурзаханова А.Ф. и соавт., 2020; GherardinN.A. et al., 2016; BezzineA. et al., 2018].

Согласно зарубежной статистике, заболеваемость НС во всем мире составляет от 1 до 20 случаев на 1000 живорожденных и зависит от конкретных социально-экономических условий, кроме того, заболеваемость и летальность от НС напрямую зависят от срока гестации [Mithal L.B. et al., 2017]. Несмотря на широкое распространение мощных современных антибиотиков, применяемых для лечения неонатального сепсиса, уровень летальности при этой патологии остается высоким. Ежегодно в мире регистрируется 19,4 млн случаев сепсиса у новорожденных, из них около 5,3 млн заканчиваются летально [Makam A.N. et al., 2016].

По данным разных авторов, частота развития раннего неонатального сепсиса у недоношенных детей варьирует от 9,6 до 17 на 1000 новорожденных, а риск летального исхода составляет 26-37% [Glass H., 2015; Bezzine A. et al., 2018]. Анализ более 100 000 новорожденных показал, что частота раннего неонатального сепсиса (РНС) составляет 4,42 на 1000 новорожденных [Marshall J.C., 2014].

Клинические проявления сепсиса у новорождённых, особенно недоношенных детей, неспецифичны. Низка также специфичность и чувствительность традиционных лабораторных показателей воспаления, таких как С-реактивный белок, прокальцитонин, лактат, эндотоксин, вследствие чего ранняя диагностика неонатального сепсиса затруднена [Рагимова Н.Д., 2018]. Чувствительность традиционного микробиологического исследования (посев крови на стерильность) находится в пределах 25–62%, при этом сроки получения результата составляют около 2-4 суток, а отрицательный результат не гарантирует отсутствие бактериемии [К. Клингенберг и соавт., 2020].

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости разработки новых высокоинформативных маркёров, позволяющих своевременно осуществлять раннюю диагностику и контроль за эффективностью проводимой терапией неонатального сепсиса.

В последние годы накапливаются сведения о возможности использования циркулирующего плазменного белка пресепсина (ПСП), являющегося N-концевым фраг-

ментом рецептора макрофагов (cD14-ST), в качестве раннего прогностического маркёра сепсиса. Сведения о характере изменения пресепсина у новорождённых, в том числе недоношенных детей с неонатальным сепсисом немногочисленны и разноречивы, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований данного показателя [Логинова И.А., 2017; E. Puxeddu et al., 2012; Faix J.D., 2014; Simonsen K.A. et al., 2014].

Имеются также сведения о роли сывороточного амилоида А (SAA), являющегося белком острой фазы и регулирующего синтез провоспалительных цитокинов (чувствительность 96%-100%), в диагностике различных острых воспалительных состояний, включая сепсис [Y. Haining et al., 2013; G.S. Getz et al., 2016].

Необходимость исследования уровня интерлейкина-18 (IL-18) в моче у недоношенных новорождённых с септическим процессом обусловлена наличием связи между содержанием данного биомаркёра и системным воспалением уже в первые 24 часа от начала септического процесса [Вельков В.В., 2016; Hedegaard S.S., 2015].

Системный анализ результатов исследования вышеуказанных биомаркёров у недоношенных новорождённых с неонатальным сепсисом позволит оптимизировать качество ранней диагностики сепсиса и осуществлять контроль за эффективностью проводимой терапии.

Степень разработанности темы исследования. Ежегодно в мире регистрируется около 3 миллионов случаев сепсиса среди новорожденных и до 1,2 миллиона у детей более старшего возраста. Около одной трети случаев смерти в результате неонатального сепсиса могут быть вызваны лекарственно устойчивыми патогенами [Dellinger R.P. et al., 2012; Stoll B.J. et al.,2015].

В США врожденный сепсис развивается в 6-9 случаях на 1000 новорожденных [Birju, A.S., 2014; Dong, Y., 2015]. В Англии частота неонатального сепсиса регистрируется в 0,9‰ случаев среди новорожденных и в 9‰ случаев среди детей, поступивших в отделения интенсивной терапии новорожденных. Частота позднего неонатального сепсиса составляла 3‰ среди новорождённых и 29‰ среди новорожденных, поступивших в ОИТН [Marshall J.C., 2014; Stoll B.J., et al., 2015]. Частота НС в различных регионах России колеблется от 1‰ до 8,7‰ среди родившихся живыми [Гельфанд Б.Р., 2017; Мухин, В.Е. и соавт., 2018; Самсыгина, Г.А., 2020].

Постоянный поиск маркеров воспаления обусловлен необходимостью ранней диагностики неонатального сепсиса, в том числе у недоношенных детей, прогнозирования эффективности терапии, определения своевременности и достаточности проводимого лечения. Биомаркёры бактериальной инфекции могут использоваться для установления воспалительных заболеваний у новорожденных, в том числе у недоношенных, а также для оценки эффективности проводимой терапии, возможности развития осложнений и исхода заболевания.

Цель исследования: научно обосновать диагностическую и прогностическую значимость уровней маркеров воспаления – пресепсина, сывороточного амилоида А и интерлейкина-18 для ранней диагностики неонатального сепсиса у недоношенных детей.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинических и лабораторных показателей при неонатальном сепсисе у недоношенных новорожденных.

2. Изучить факторы риска развития неонатального сепсиса и оценить их влияние на формирование неонатального сепсиса у недоношенных детей.

3. Изучить уровни пресепсина крови, сывороточного амилоида А и интерлейкина-18 в моче у недоношенных новорожденных при неонатальном сепсисе

4. Сравнить диагностическую ценность пресепсина крови, сывороточного амилоида А, интерлейкина-18 в моче и стандартных (С-реативный белок, прокальцитонин) маркеров воспаления.

5. Разработать математическую модель определения вероятности развития неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных.

Научная новизна. Впервые у недоношенных детей с неонатальным сепсисом проведено сопоставление диагностических значений традиционных (СРБ, ПКТ) и альтернативных маркеров воспаления (сывороточной концентрации пресепсина, сывороточного амилоида А, интерлейкина-18 в моче). Доказана высокая значимость пресепсина для ранней диагностики НС у недоношенных детей в сравнении с показателями традиционных маркеров.

Доказано статистически значимое повышение уровня пресепсина у недоношенных новорожденных в первые часы и сутки заболевания, в сравнении с недоношенными новорожденными, у которых в последующие дни не был диагностирован неонатальный сепсис.

Впервые доказано, что нарастание пресепсина в плазме крови недоношенных новорождённых выше 2000 пг/мл в динамике свидетельствует о высоком риске неблагоприятного течения неонатального сепсиса у этих пациентов.

Изучены корреляционные связи между уровнями пресепсина, сывороточного амилоида А, ИЛ-18 в моче при неонатальном сепсисе у недоношенных новорожденных детей. Доказана прямая зависимость между уровнями пресепсина, SAA, ИЛ-18 в моче у недоношенных детей и наличием неонатального сепсиса. Проведена сравнительная оценка чувствительности и специфичности уровней пресепсина, сывороточного амилоида А и интерлейкина-18 в моче.

На основе комплекса клинических параметров, маркеров диагностики неонатального сепсиса (концентрации пресепсина, сывороточного амилолида А и интерлейкина-18 в моче) разработана высокоинформативная модель вероятности развития неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведённое исследование маркеров воспаления (пресепсина, SAA и ИЛ-18 в моче) продемонстрировало значимость данных показателей для быстрой и точной ранней диагностики неонатального сепсиса у недоношенных детей, а также способствовало расширению возможностей назначения своевременной антибактериальной терапии и динамического наблюдения за состоянием пациентов с целью контроля эффективности проводимого лечения.

С помощью микробиологических методов изучены частота колонизации и видовой состав микроорганизмов в различных биологических средах у недоношенных новорождённых в первые сутки жизни и в период нахождения в стационаре.

Высокие уровни пресепсина, сывороточного амилоида А и интерлейкина-18 в моче позволяют использовать указанные маркеры в качестве предикторов неблагоприятного исхода неонатального сепсиса у недоношенных новорождённых.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа представляет со-

бой прикладное научное исследование, решающее задачу ранней диагностики неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных на основании клинико-лабораторных показателей и уровней современных маркеров воспаления – пресепсина, сывороточного амилоида А, интерлейкина-18.

Объект исследования: 122 недоношенных новорожденных (1 группа), находившихся на лечении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) в ГБУЗ СК «СККПЦ №1» г. Ставрополь, родившихся от матерей с верифицированной генитальной и экстрагенитальной инфекционной патологией, которым в последующем на основании клинико-лабораторных показателей был выставлен диагноз неонатального сепсиса.

Методы обследования – клинико-анамнестические, антропометрия, лабораторные (общеклинические, иммунологические и биохимические; определение в сыворотке крови пресепсина и амилоида А, ИЛ-18 в моче), бактериологический посев крови, мазка из зева/эндотрахеальной трубы, наружного слухового прохода.

Положения, выносимые на защиту:

Концентрация пресепсина в первые сутки заболевания у недоношенных новорожденных при неонатальном сепсисе достоверно выше по сравнению недоношенными детьми, у которых сепсис не был диагностирован.

Прогностическая ценность определения пресепсина выше традиционных маркеров воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин), определяемых при неонатальном сепсисе у недоношенных новорожденных.

Высокие уровни пресепсина (2000 пг/мл и выше) свидетельствуют о неблагоприятном исходе неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных, в случае отсутствия неонатального сепсиса содержание его не превышает 200 пг/мл.

Уровни сывороточного амилоида А и интерлейкина-18 в моче при сепсисе у недоношенных новорожденных увеличиваются через 24 часа развития бактериальной инфекции у недоношенных детей, находясь в прямой зависимости от уровней пресепсина.

Степень достоверности. Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным объемом клинических наблюдений (122 недоношенных новорожденных с неонатальным сепсисом, 39 недоношенных новорожденных без признаков воспалительного ответа), валидных методов диагностики, с последующим применением адекватных методов статистической обработки. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 21.0. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Практическое использование результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделений ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1» г. Ставрополь, ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» и в учебный процесс на кафедрах пропедевтики детских болезней, факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии, анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации и апробация работы. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе – 3 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства высше-

го образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных работ, получен 1 патент РФ на изобретение.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на: Всероссийском молодежном форуме с международным участием «Неделя науки – 2016» (Ставрополь, 2016); Межрегиональной научно-практической конференции «Периоперационная подготовка как междисциплинарная проблема» (Ростов-на-Дону, 2016); Международном молодёжном форуме «Неделя Науки-2019» (Ставрополь, 2019), Межрегиональных научно-практических конференциях для врачей педиатров, врачей общей практики, неонатологов, детских реаниматологов «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской реаниматологии» (Ставрополь, 2017, 2018, 2019). Апробация диссертации состоялась на межкафедральной конференции сотрудников кафедр пропедевтики детских болезней, факультетской педиатрии, поликлинической педиатрии, детских инфекционных болезней, анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи Ставропольского государственного медицинского университета (Ставрополь, 2021).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 138 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы», глав собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 26 таблицами и 9 рисунками. Список литературы включает 236 источников, из которых 78 отечественных и 158 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Клиническое исследование проведено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых в ГБУЗ СК «СККПЦ №1» г. Ставрополь с 2016-2020 г. Критерии включения исследование: наличие у матери инфекции урогенитального тракта, продолжительность безводного периода более 18 часов; ранний неонатальный период, недоношенные новорожденные дети гестационного возраста - 28-34 недели, наличие двух и более клинических проявлений неонатального сепсиса; наличие двух и более лабораторных критериев, органная дисфункция, подписанное родителями информированное согласие.

Критерии исключения: недоношенные новорожденные дети с диагнозом гемолитическая болезнь новорожденных, генетическая патология и болезни обмена, множественные пороки развития.

Новорожденные дети были распределены на 2 группы. В основную группу были включены 122 новорождённых, находившиеся на лечении в ОРИТН, родившиеся от матерей с верифицированной генитальной и экстрагенитальной инфекционной патологией и потребовавших оказания реанимационного пособия в родильном зале или в течении первого часа жизни, которым в последующем на основании клинико-лабораторных показателей был выставлен диагноз НС. Группу сравнения (контрольная группа) составили 39 недоношенных новорождённых, родившихся в срок 28-34 недель, имеющих оценку по шкале Апгар 7-8 баллов, у которых в последующем не наблюдалось развитие воспалительных заболеваний.

Из 122 пациентов (основная группа) с неонатальным сепсисом, включенных в исследование, недоношенные дети с гестационным возрастом 28-30 недель составили 63,9% (78 детей), с гестационным возрастом 31-34 недели – 36,1% (44 ребенка). Оценка тяжести клинического состояния новорожденных в родильном зале проводилась при помощи шкал Апгар, Сильвермана-Андерсена. Диагноз НС выставляли па-

циентам при наличии отягощенного анамнеза у матери (преждевременные роды, безводный период более 18 часов, лихорадка в родах), очага инфекции, двух или более признаков воспаления – повышение (38ºС и выше) или понижение (ниже 36ºС) температуры тела, увеличение числа сердечных сокращений более 150 в 1 мин. или уменьшение до 100 в 1 мин., число дыхательных движений более 50 в 1 мин.

Стандартное лабораторное и инструментальное обследование недоношенных новорожденных включало определение (в первые сутки и третьи сутки жизни) клинического, биохимического анализа крови и гемостазиограмму, подсчёт нейтрофильного индекса по стандартной методике, определение прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ) (в первые часы, в первые сутки и третьи сутки жизни), кислотно-основного состояния. Выполнялись ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, нейросонография, рентгенография органов грудной клетки (в первые сутки жизни, далее — по показаниям).

Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе MINDREY BC-5300 (Shenzhen Mindray Bio-Medikal Electronics Co.,Ltd., Китай). Биохимические исследования сыворотки и плазмы крови, включая определение СРБ, ПКТ выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе MINDREY BS-480 (Shenzhen Mindray Bio-Medikal Electronics Co.,Ltd., Китай). Общий анализ мочи проводили на автоматическом анализаторе мочи AUTION HYBRID AU-4050 (Arkray, Япония) с последующей микроскопией осадка.

Всем детям, включенным в исследование, проведено исследование крови на стерильность, двукратно в первые (до начала АБТ) и третьи сутки жизни. Кроме того, проведено микробиологическое исследование выделений из дистального конца пупочного венозного катетера, и глубокой венозной линии, материала из наружного слухового прохода, а также секрета из трахеобронхиального дерева при проведении ИВЛ. Чувствительность к антибиотикам определяли по общепринятому методу дисков.

Исследование головного мозга у детей проводилось с помощью нейросонографии (НСГ) и допплерографического исследования интракраниальных сосудов на ультразвуковом аппарате - сканер ультразвуковой диагностический цифровой MySono U6-RUS, Samsung Medison CO., LTD., (Корея). УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства осуществлялось с помощью ультразвукового диагностического цифрового сканера MySono U6-RUS, Samsung Medison CO., LTD., (Корея), ЭхоКГ – ACCUVIX XGEX-RUS S06GM3HG900041 E (Samsung Medison P2-4BA, Корея).

Определение пресепсина проводилось на иммунохемилюминесцентном экспресс – анализаторе PATHFAST, Mitsubishi Chemical Medience Corporation (Япония) с использованием иммуноферментного анализа. Исследование сывороточного амилоида А проводили методом твердофазового иммуноферментного анализа с использованием набора для иммуноферментного анализа Human SAA (тест-система ELISA Kit for Serum Amyloid A). Уровень ИЛ-18 в моче определялся методом твердофазного энзимсвязанного иммуносорбентного анализа с использованием двух типов моноклональных антител, специфичных к двум разным эпитопам ИЛ-18. Исследования проводили в соответствии с протоколами производителя в условиях специализированной лаборатории ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» (ЦКФФ, г. Ставрополь), Клинико-диагностическая лаборатория.

Статистическая обработка проводилась с использованием прикладных программ SPSS 21.0. Симметричность распределения проверялась путем вычисления коэффициента Колмогорова - Смирнова. При распределении, отличавшемся от нормального, данные представляли в виде медиан (Me) и значений квартилей (Q_1; Q_3), соответствующие значению 25 и 75 перцентилям. Для оценки связей между количественными данными был использован критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок. Вычисление коэффициента корреляции проводилось методом квадратов Пирсона (r_{xy}), в случае если показатели непараметрические – методом рангов Спирмена (r_s). Уровень значимости при всех методах принимался достоверным при $p<0,05$. Для определения степени влияния изучаемых показателей на исход использовался метод логистической регрессии. Для оценки качества модели применяли ROC-анализ. Степень информативности была пропорциональна площади под кривой (AUC).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен ретроспективный анализ состояния здоровья женщин, а также характера течения беременности и родов. Средний возраст матерей основной группы составил 30,8±2,8 лет (21-39 лет), при этом возраст более 35 лет регистрировался у 29 женщин (24,8%). Средний возраст матерей контрольной группы – 26,0 ±2,3 лет (18-33 лет), матерей старше 35 лет было 4 (9,5%). От первой беременности и родов родились 54 (44,3%) ребенка основной группы, от второй и третьей – 26 (21,3%) и 20 (16,4%) детей соответственно, от четвертой – 22 (18,0%). Среди матерей контрольной группы первая беременность и роды зарегистрированы у 24 женщин (61,5%), вторая – у 9 (23,1%), третья – у 8 (15,4%).

Анализ экстрагенитального, акушерско-гинекологического и интранатального анамнеза матерей обследованных новорожденных позволил установить, что беременность у 65 (53,3%) матерей детей основной группы протекала на фоне угрозы прерывания беременности во втором триместре, в контрольной этот показатель был равен – 23,1% (9 женщин) ($p <0,05$). У 47,8% беременных женщин основной группы диагностирована преэклампсия средней и тяжелой степени и эклампсия, у 26,4% – анемия. Три и более медицинских аборта, предшествующих данной беременности встречались у 19,4% матерей детей из основной группы, в то время как в контрольной – у 5,9% ($p <0,05$), развитие во время родов частичной отслойки нормально расположенной плаценты отмечалось в 22,2% и 5,9% соответственно ($p<0,05$). У 108 (88,5%) матерей основной группы была выявлена соматическая патология, в контрольной группе – у 15 матерей, что составило 38,5% ($p<0,05$). На первом месте среди экстрагенитальной патологии диагностирована анемия, которая регистрировалась у 24 (19,7%) женщин основной группы, что статистически значимо в сравнении с контрольной ($p=0,01$). На втором месте в группе беременных женщин основной группы были заболевания эндокринной системы – у 11,5%, третью и четвертую строки занимали хронические заболевания ЛОР-органов – 9,7% и желудочно-кишечного тракта – 9,0%. Сочетанная экстрагенитальная патология регистрировалась у 23 (18,9%) матерей основной группы и у 2 (5,1%) матерей контрольной группы ($p<0,01$).

Из данных анамнеза установлено, что у матерей новорожденных основной группы отмечались антенатальные и интранатальные факторы риска инфицирования (рис. 1).

Под влиянием осложнений беременности у 59 матерей основной группы (48,4% случаев) сформировалась хроническая фетоплацентарная недостаточность. Кесарево

сечение проводилось у матерей основной группы недоношенных новорожденных в 39,6% случаев, у матерей контрольной группы – в 9,4% случаев (p<0,05).

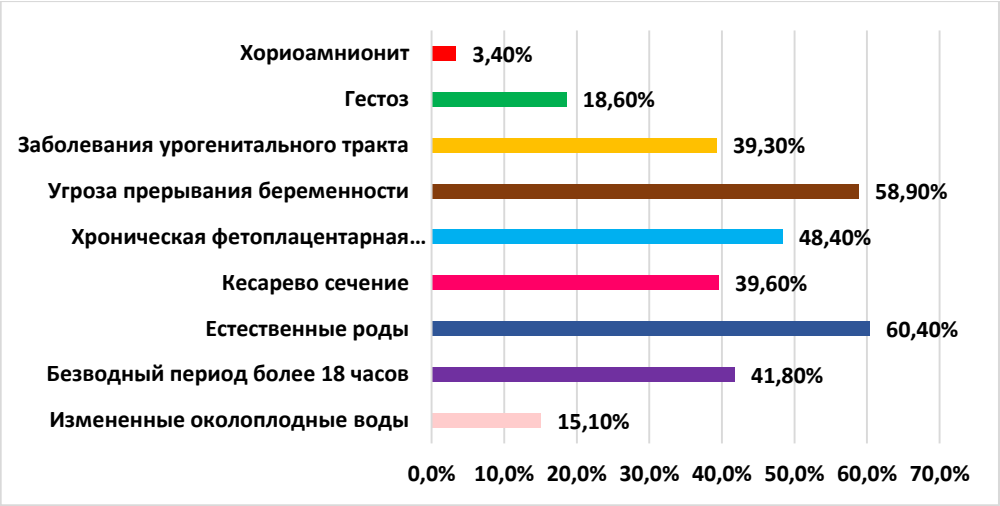

Рис. 1 - Антенатальные и интранатальные факторы риска инфицирования в основной группе

Длительный безводный период регистрировался в 51 случае, что составило 41,8%, измененные околоплодные воды выявлены в 15,1% случаев, угроза прерывания беременности в первом и втором триместре имела место в 58,9% случаев в основной группе. Все эти обстоятельства могли быть факторами риска развития неонатального сепсиса у недоношенных детей. При анализе материнской документации детей основной группы было выявлено, что среди всех беременных женщин с преждевременными родами (n=122) микробиологическое исследование из цервикального канала перед родами было выполнено у 99 пациенток (81,1%), 23 пациентки (18,9%) – обследованы не были.

При посеве отделяемого из цервикального канала у 52 из 99 пациенток (52,5%) были обнаружены грамположительные микроорганизмы, как в монокультуре, так и в составе бактериальных и бактериально-грибковых ассоциаций. Грамотрицательная микрофлора присутствовала у 29 женщин (30,7%), дрожжевые грибы выделены – у 8 (8,1%) (рис. 2).

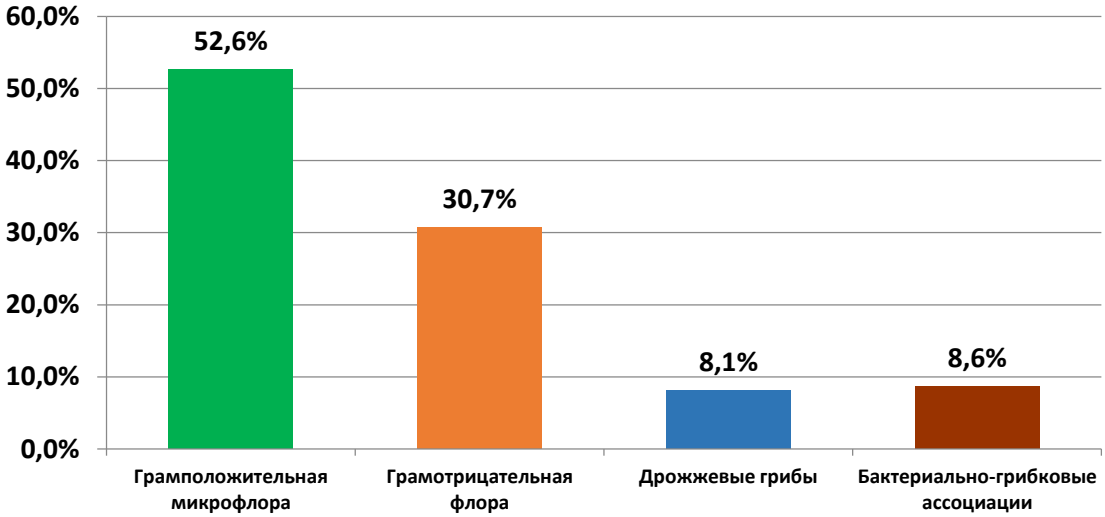

Рис. 2 - Микробный состав отделяемого из цервикального канала беременных женщин, родивших недоношенных детей (основная группа)

При детальном анализе результатов микробиологических исследований у обследованных женщин в отделяемом из цервикального канала была выявлена условно-патогенная флора, потенциально способная вызывать развитие раннего неонатального сепсиса у недоношенных новорождённых: Staphylococcus spp., Str. agalactiae, E. coli, E. faecalis, Candida spp.

После рождения всем детям потребовалась реанимационная помощь, которая была оказана по стандартному протоколу в соответствии с методическим письмом «Реанимация и стабилизация новорождённых детей в родильном зале» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 марта 2020 г. №15-4/И/2-2570, после чего новорожденные переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Основные показатели состояния детей при рождении (оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, тяжесть состояния в первые сутки и оценка ДН по шкале Сильвермана) представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Оценка состояния новорожденных основной группы при рождении

Показатели		Новорожденные основной группы (n=122)	
		абс.	*%*
Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты	0 -3 балла	9	7,4
	4 -6 баллов	39	31,9
	7 баллов и более	74	60,6
Оценка по шкале Апгар в конце пятой минуты	0 -3 балла	3	2,5
	4 -6 баллов	37	30,2
	7 баллов и более	82	67,3
Тяжесть состояния в 1 сутки	крайне тяжелое	16	13,1
	тяжелое	89	73,0
	среднетяжелое	17	13,9
Оценка дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана	I степень	17	13,9
	II степень	62	50,8
	III степень	43	35,3

В первые сутки после рождения состояние большинства недоношенных новорожденных основной группы было расценено как тяжелое или крайне тяжелое, что было обусловлено наличием дыхательной недостаточности, ССН, неврологической симптоматики, морфофункциональной незрелостью. Клинические проявления НС характеризовались повышением температуры тела (38ºС и выше) – у 42 детей, или понижением ее (ниже 36ºС) – у 28 детей, «мраморностью» кожных покровов и периферическим цианозом, развитием дыхательных расстройств с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры (число дыхательных движений более 50 в 1 мин.), снижение парциального напряжения кислорода (капиллярный менее 25 мм.рт.ст, венозный менее 35 мм.рт.ст), что может служить критерием респираторного ацидоза с необходимостью проведения ИВЛ или CPAP-терапии, а так же вздутием живота, мышечной гипотонией.

В крови в первые сутки регистрировался лейкоцитоз (30×10^9/л и выше) или лейкопения (5×10^9/л и менее), нейтрофилез (20×10^9/л и более в первые сутки жизни), нейтрофильный индекс более 1,5 (табл. 2).

Очаги инфекции были установлены у 99 детей (81,1%). В большинстве своем это были: пневмония в 57 (46,7%), энтероколит в 18 (14,8%), менингит в 9 (7,4%), мио-

кардит 3 (2,5%) случаях. Сочетание нескольких очагов инфекции диагностировались у 17 детей (13,9%), у 23 пациентов (18,9%) очаг инфекции установить не удалось.

У 98 (80,3%) пациентов основной группы диагностирована дыхательная недостаточность, которая и явилась наиболее часто встречающимся критическим состоянием у обследованных новорождённых. Пациентам основной группы в 37 (30,3%) случаях потребовалась искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ). У 64 (52,4%) недоношенных детей основной группы дыхательная недостаточность купировалась путём создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP). Только оксигенотерапия проводилась 11 детям (9,0%).

Таблица 2 - Гематологические и биохимические показатели детей основной и контрольной групп

Показатели $x10^9$/л	Контрольная группа (n=39)		Основная группа (n=122)		p	p^1	p^2
	Первые 24 часа жизни M ± SD	Через 72 часа M ± SD	Первые 24 часа жизни M ± SD	Через 72 часа M ± SD			
Лейкоциты	12,81 ±0,12	14,73 ±0,11	30,13±2,46	21,25±1,98	0,01	0,05	0,05
Лейкопения	-	-	5,46±0,98	9,16±1,03			0,05
Нейтрофилез	9,24±0,86	8,16±0,62	22,38±2,19	11,33±1,74	0,05	0,05	0,01
Нейтропения	-	-	6,16±1,24	4550±873			0,04
Тромбоциты	237,09±17,28	270,59±17,32	451,0 ±14,89	424,7 ±12,98	0,05	0,02	0,6
Тромбоцитопения	-	-	159,57 ±14,57	169,45 ±15,28			0,02
Нейтрофильный индекс	0,4±0,05	0,4±0,05	3,9 ±0,7	2,9 ±0,6	0,01	0,01	0,05
Креатинин мкмоль/л	58,4±2,16	52,9±2,07	79,44±2,00	89±3,12	0,04	0,01	0,05
Мочевина ммоль/л	2,6±0,41	2,2±0,23	4,95±0,80	5,8±0,67	0,05	0,05	0,5
Билирубин прямой, мкмоль/л	13,3±3,16	38,3±1,36	61,33±12,16	171±19,28	0,01	0,001	0,01

Примечание: p – статистическая значимость между новорожденными контрольной группы и новорожденными с НС в первые 24 часа жизни (критерий Манна-Уитни); p1- статистическая значимость между новорожденными контрольной группы и новорожденными с НС через 72 часа (критерий Вилкоксона), p^2- статистическая значимость между новорожденными с НС в первые 24 часа жизни и через 72 часа (критерий Вилкоксона)

У 76 (62,3%) недоношенных детей основной группы при проведении рентгенологического обследования органов грудной клетки были выявлены диффузные симметричные очаги пониженной прозрачности, воздушные бронхограммы и снижение пневматизации периферических лёгочных полей, что позволило констатировать у них респираторный дистресс-синдром новорожденного.

У большинства недоношенных детей основной группы была диагностирована патология ЦНС, что проявилось развитием синдрома угнетения ЦНС у 87 (71,3%) новорождённых. УЗИ головного мозга в первые 7 дней жизни позволило диагностировать у 69 (58,9%) детей основной группы повышение эхоплотности перивентрикулярных структур головного мозга, в контрольной группе – у 7 (17,9%). У 38 (31,2%) детей основной группы регистрировалось внутрижелудочковое кровоизлияние II степени. У детей контрольной группы геморрагическое поражение ЦНС диагностировано в 15,4% случаев ($p<0,05$).

Дисфункция двух органов отмечалась у 102 (83,6%) детей основной группы, дисфункция более двух органов отмечалась у 20 пациентов (16,4%), что позволило диагностировать всем этим пациентам неонатальный сепсис.

Летальный исход наступил у 7-х новорождённых основной группы: в 4 случаях – вследствие полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома у новорождённых ге-

стационного возраста 28-30 недель с течением раннего (врожденного) неонатального сепсиса; в 3 случаях – в результате полиорганной недостаточности у детей ГВ 29-31 недель с тяжелым течением врождённой пневмонии, некротического колита, менингита.

Всем детям основной группы, включенным в исследование, были установлены сосудистые катетеры. При посеве крови на стерильность у 122 недоношенных новорожденных находившиеся на лечении в ОРИТН с диагнозом НС, у 74 пациентов определен рост микроорганизмов к концу 3 суток, что составило 60,7%. В контрольной группе при посеве материала из зева, наружного слухового прохода и крови роста патогенных бактерий не выявлено.

В этиологической структуре сепсиса преобладала грамположительная флора – 71,6% (53 ребенка), удельный вес грамотрицательных бактерий составил 23,9% (17 детей), дрожжеподобных грибов – 4,4% (3 ребенка) (рис.3).

В структуре грамположительной флоры преобладали S. epidermidis – 35,1%, S. aureus – 18,8%, на Enterococcus faecium и Streptococcus agalactiae приходилось 9,4% и 8,2% соответственно. В структуре грамотрицательных микроорганизмов Escherichia coli составила 17,6%, K. pneumoniae – 6,8%, дрожжеподобные грибы выявлены в 4,1% случаев, бактериально-грибковые ассоциации составили 12,6%.

В 53,3% случаев (у 53 матерей из 99) высеянная микрофлора, полученная при микробиологическом исследовании материала из цервикального канала матерей, обследованных перед родами, была сходна с микрофлорой у недоношенных детей с неонатальным сепсисом. Из чего следует, что при назначении антибактериальной терапии недоношенным детям с неонатальным сепсисом необходимо учитывать данные микробиологического обследования матерей перед родами.

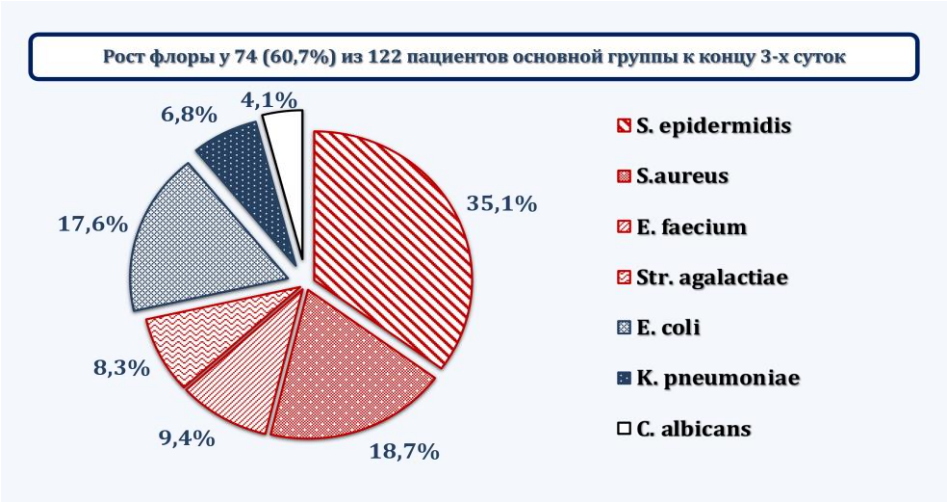

Рис. 3 - Структура возбудителей НС у новорожденных основной группы

Выявленные микроорганизмы были чувствительны к наиболее часто используемым в клинической практике у новорожденных антибиотикам. Возбудители семейства S. aureus обладали наибольшей чувствительностью к сультасину (66,7%), цефапиразону (88,8%), меропенему (77,8%), тогда, как 64,4% из них были резистентны к ампициллину, 53,3% – к цефотаксиму.

В первые сутки заболевания начало АБТ осуществлялось эмпирически, согласно протоколу назначения антибактериальной терапии, у новорождённых, по двум схе-

мам: схема А (ампициллин + гентамицин) назначалась 74 новорожденным (60,7%), схема В (защищённые пенициллины+ аминогликозиды) - 48 детям (39,3%). Схема В назначалась при наличии у новорожденных дыхательных нарушений, в том числе, потребовавшим проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) (данная терапия начиналась не позднее 2-х часов жизни).

Далее АБТ осуществлялась зависимости от клинических данных, лабораторной динамики, а также чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам (цефалоспорины 3-го поколения, карбапенемы, гликопептиды, оксазолидиноны). Эффективность антибактериальной терапии оценивалась каждые 48 часов. Патогенетическая терапия включала в себя восстановление водно-электролитного баланса, функций основных органов и систем организма, коррекция КОС крови.

Динамика уровней традиционных маркеров (СРБ, ПКТ) бактериальной инфекции в первые часы после рождения была однонаправленной и, в целом, сходной. Показатели СРБ и ПКТ в основной и контрольной группах значимо не отличались в первые часы после рождения, где медиана с квартильным диапазоном СРБ в контрольной группе составила 1,24 мг/мл (0,9-1,4), а ПКТ – 1,5 нг/мл (1,2-1,6).

В основной группе эти показатели находились в диапазоне: СРБ (Q_1- Q_3) – от 1,2-2,09 мг/мл с медианой значения 1,52 мг/мл (p = 0,49); ПКТ (Q_1- Q_3) – от 1,7-2,4 нг/мл с медианой, равной 2,0 нг/мл (p = 0,47) (табл. 3).

Через 24 часа после рождения у новорожденных с НС уровни СРБ и ПКТ имели распределение, отличающееся от показателей при рождении и от показателей в контрольной группе и находились в диапазоне: СРБ (Q_1- Q_3) – от (2,3-3,1) мг/мл с медианой значения 2,8 мг/мл (p =0,04); ПКТ (Q_1- Q_3) – от (4,1-4,9) нг/мл с медианой, равной 4,6 нг/мл (p =0,05).

Таблица 3 - Концентрация СРБ и ПКТ у новорожденных основной и контрольной групп

Показатели	Новорожденные контрольной группы (без НС) (n=39)	Новорожденные с НС основной группы (n=122)		p	p^1
		в родзале	Через 24 часа		
СРБ мг/мл Me (Q_1- Q_3)	1,24 (0,9-1,4)	1,52 (1,2-2,09)	2,8 (2,3-3,1)	0,49	0,04
ПКТ нг/мл Me (Q_1- Q_3)	1,5 (1,2-1,6)	2,0 (1,7-2,4)	4,6 (4,1-4,9)	0,47	0,05

Примечание: p – статистическая значимость между новорожденными основной и контрольной групп (критерий Манна-Уитни); p^1 - статистическая значимость между новорожденными с НС в родзале и через 24 часа (критерий Вилкоксона)

На третьи сутки у недоношенных новорожденных с НС содержание таких показателей как ПКТ и СРБ имели достоверно высокие уровни в сравнении с данными, полученными первые часы и сутки после рождения: СРБ – 12,8 (10,4-13,9) мг/мл, ПКТ – 8,6 (7,3-9,2) нг/мл (p = 0,01) (рис. 4).

В первые двое суток после рождения у недоношенных новорожденных уровни ПКТ и СРБ могут быть повышены и при отсутствии инфекции, что подтверждают данные исследований Ю.С. Александрович и соавт. (2018), В.В. Велькова (2016), K.L. Becker, R. Snider, E. Nylen (2008).

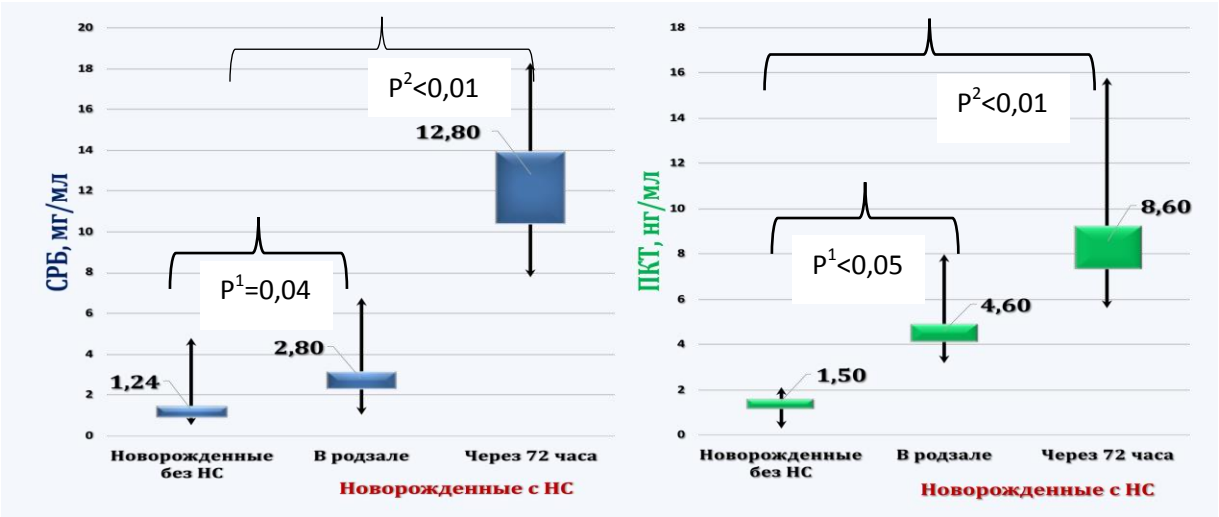

Рис. 4 -Динамика концентрации СРБ и ПКТ у новорожденных основной и контрольной групп
Примечание: p^1 - статистическая значимость между новорожденными с НС в родзале и через 24 часа (критерий Вилкоксона); p^2- статистическая значимость между новорожденными с НС в родзале и через 72 часа (критерий Вилкоксона).

Для изучения особенностей маркеров бактериальной инфекции у недоношенных детей (гестационный возраст 28-30 недель) мы сопоставили уровни СРБ и ПКТ с данными, полученными у детей с гестационным возрастом 31- 34 недели в первые часы и сутки после рождения (рис. 5).

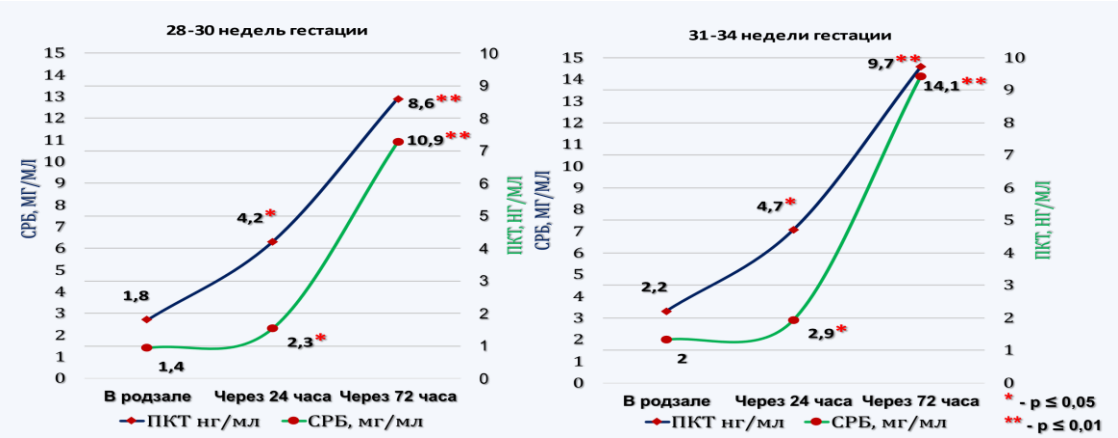

Рис. 5 - Динамика концентрации СРБ и ПКТ у новорожденных с НС в зависимости от гестационного возраста

У новорожденных, родившихся от матерей с верифицированной генитальной и экстрагенитальной патологией значительно повышается риск развития НС. В этой ситуации необходим точный диагностический маркер, позволяющий поставить диагноз «сепсис» в первые часы заболевания.

Как показали результаты обследования уровни ПСП, SAA, ИЛ-18 у новорожденных с НС значимо отличались от аналогичных показателей недоношенных детей, у которых не отмечено проявлений воспаления (табл. 4).

Уровень ПСП у новорожденных основной группы в первые часы заболевания достоверно отличался от показателей у детей контрольной группы: при НС концентра-

ция ПСП колебалась в пределах от 520 до 1152 пг/мл с Me (Q_1- Q_3) равной 810,3 (567-1118) пг/мл; в группе контроля – от 78 до 219 с Me (Q_1- Q_3) равной 147,7 (121,4-158,6) пг/мл (p<0,001), что позволило назначить АБТ в первые сутки заболевания.

Таблица 4 - Сравнительная характеристика концентрации СРБ, ПКТ, сывороточного амилоида А, пресепсина, ИЛ-18 в моче у новорожденных с НС в динамике

Показатели	Новорожденные контрольной группы (n=39)	Новорожденные с НС основной группы (n=122)			p	p^1	p^2
		В родзале	Через 24 часа	Через 72 часа			
СРБ мг/мл Me (Q_1- Q_3)	1,24 (0,9-1,4)	1,52 (1,2-2,09)	2,8 (2,3-3,1)	12,8 (10,4-13,9)	0,49	0,04	0,001
ПКТ нг/мл Me (Q_1- Q_3)	1,5 (1,2-1,6)	2,0 (1,7-2,4)	4,6 (4,1-4,9)	8,6 (7,3-9,2)	0,47	0,05	0,001
Пресепсин пг/мл Me (Q_1- Q_3)	147,7 (121,4-158,6)	810,3 (567,7-118,0)	890,6 (620,6-1209)	579,2 (504,1-655,5)	0,001	0,47	0,001
SAA нг/мл Me (Q_1- Q_3)	603,8 (485,2-796,3)	635,6 (405,4-920,3)	813,2 (613,1-987,3)	947,3 (738,6-1139,0)	0,67	0,0049	0,001
ИЛ-18 пг/мл Me (Q_1- Q_3)	56,92 (42,2-69,5)	54,06 (35,8-72,5)	55,07 (41,9-74,4)	89,49 (64,9-98,6)	0,6	0,97	0,05

Примечание: p – статистическая значимость между новорожденными основной и контрольной групп в родзале (критерий Манна-Уитни); p^1 - статистическая значимость между новорожденными с НС в родзале и через 24 часа (критерий Вилкоксона); p^2- статистическая значимость между новорожденными с НС в родзале и через 72 часа (критерий Вилкоксона).

Как показали наши исследования уровни SAA и ИЛ-18 в первые 24 часа после рождения достоверно не отличались у детей основной и контрольной групп (p>0,05). Показатели СРБ и ПКТ у новорожденных основной и контрольной групп в первые 24 часа после рождения так же не имели достоверных отличий (p>0,05). Через 24 часа отмечено увеличение содержания концентрации SAA в сравнении с данными после рождения, с Me (Q_1- Q_3) равной 813,2 (613,1-987,3) нг/мл, отмечено значительное увеличение содержания СРБ, ПКТ. Уровень ПСП и ИЛ-18 в моче через 24 часа у новорожденных с НС увеличился незначительно, не имея статистически значимых отличий с показателями, полученными сразу после рождения (p>0,05).

Через 72 часа уровень ПСП в основной группе на фоне получаемой эффективной антибактериальной терапии, имел более низкие показатели в сравнении с показателями, полученными сразу после рождения – при Me (Q_1- Q_3) равной 579,2 (504,1-655,5) против Me (Q_1- Q_3) 810,3 (567-1118) (p<0,001). Так же обращает на себя внимание, что содержание SAA у новорожденных с НС через 72 часа после рождения на фоне проводимого лечения повысилось до уровня Me (Q_1- Q_3) 947,3 (738,6-1139,0) нг/мл (p <0,001), уровень ИЛ-18 увеличился в 1,7 раза (p <0,05). Уровни ПКТ, СРБ, SAA и ИЛ-18 имели высокие показатели в сравнении с уровнями, определенными в первые часы после рождения только на третьи сутки после рождения у новорожденных с НС, что показывает более позднее их реагирование на развитие бактериальной инфекции в сравнении с содержанием ПСП.

Значимой связи между гестационным возрастом и уровнями в крови ПСП и SAA, и ИЛ-18 в моче обнаружено не было. Это позволило считать повышение уровня ПСП как ранний маркер неонатального сепсиса у недоношенных детей и как показатель эффективности проводимой антибактериальной терапии, а повышение уровней SAA в крови и ИЛ-18 в моче концу 2 суток, как дополнительный критерий воспалительной реакции, позволяющий увеличить диагностическую точность при постановке

диагноза неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных разного гестационного возраста.

Также обращает на себя внимание более раннее повышение уровня ПСП в группе больных с подтвержденным диагнозом бактериальной инфекции по сравнению с традиционными маркерами воспаления (СРБ, ПКТ), увеличение содержания которого наступало уже при рождении в 5,7 раз по сравнению со недоношенными детьми у которых не выявлен НС ($p<0,001$), в то время как показатели СРБ и ПКТ в первые сутки увеличивались не значительно ($p>0,05$).

При отсутствии у недоношенных новорожденных детей признаков бактериальной инфекции (клинически и лабораторно) незначительное повышение ПСП в первые сутки до 300 нг/мл, сменялось снижением содержания ПСП в концу третьих суток после рождения, при этом уровень его у таких новорожденных не превышал 200 нг/мл. Остальные показатели (СРБ, ПКТ, SAA, ИЛ-18) в контрольной группе недоношенных новорожденных также не имели достоверных отличий через 24 и 72 часа от показателей, полученных в первые часы после рождения. Содержание SAA достоверно увеличивалось через 24 часа ($p <0,01$), а ИЛ-18 в моче через 72 часа ($p <0,05$) развития бактериальной инфекции у новорожденных, что не позволяет предложить их в качестве раннего маркера неонатального сепсиса.

При течении сепсиса, закончившемся у 7 новорожденных летальным исходом (табл. 5) наблюдалось повышение концентрации уровня ПСП в крови, достигая незадолго до летального исхода 2100-2500 пг/мл, с Me (Q_1- Q_3) 2138,2 (1976-2468) пг/мл, SAA – Me (Q_1- Q_3) 1089,3 (842,3-1292,6) нг/мл, ИЛ-18 – Me (Q_1- Q_3) 107,9 (72,4-125,3) пг/мл.

Таблица 5 - Концентрации пресепсина, сывороточного амилоида А, ИЛ-18 у новорожденных с НС при неблагоприятном исходе заболевания

Показатели	Новорожденные с НС основной группы (n=122)		p
	При благоприятном исходе (n=115)	При неблагоприятном исходе (n=7)	
Пресепсин пг/мл Me (Q_1- Q_3)	840,6 (570,6-1009)	2183,9 (1976-2368)	0,001
SAA нг/мл Me (Q_1- Q_3)	947,3 (738,6-1139,0)	1089,3 (842,3-1292,6)	0,05
ИЛ-18 (в моче) пг/мл Me (Q_1- Q_3)	81,9 (77,6-84,7)	107,9 (72,4-125,3)	0,05

Примечание: p – статистическая значимость между новорожденными основной группы с благоприятным и неблагоприятным исходом (критерий Манна-Уитни)

Полученные данные позволяют предложить использование высоких уровней пресепсина (выше 2000 пг/мл) как предиктора неблагоприятного исхода течения НС у недоношенных детей. Выявлены также высокие уровни SAA в сыворотке крови и ИЛ-18 в моче при неблагоприятном исходе заболевания, что позволяет предложить использование данных показателей в качестве дополнительных критериев неблагоприятного течения неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных.

При улучшении состояния пациентов (нормализация температуры, уменьшение симптомов интоксикации, положительная динамика массы тела, улучшение цвета кожных покровов) уровень ПСП достоверно снижался ($p <0,01$), уровни SAA и ИЛ-18 имели тенденцию к снижению ($p=0,06$). Снижение уровня ПСП может служить объективным показателем благоприятного исхода заболевания, и маркером эффективности проводимой антибактериальной терапии.

Анализ зависимости между концентрацией ПСП и клиническими признаками НС (повышение или понижение температуры, цвет кожных покровов, тахикадия, тахип-

ноэ, срыгивания, вздутие живота), в первые часы заболевания, позволил установить сильную положительную корреляционную связь (r=0,78; p<0,001). Коэффициент корреляции между показателями прироста ПСП и клиническими признаками НС к концу первых суток и на третьи сутки после рождения у пациентов составил r=0,67 (p=0,01), r=0,65 (p=0,01) соответственно.

Коррелятивная связь между приростом SAA и признаками сепсиса в первые часы заболевания была средняя положительная (r=0,56; p=0,05), между приростом ИЛ-18 и признаками сепсиса в первые часы заболевания была слабой положительной и не имела значимых отличий (r=0,33 p>0,05; соответственно). На третьи сутки заболевания корреляция между приростом SAA и признаками сепсиса была высоко достоверной и составила r= 0,83 (p <0,001), показателями содержания ИЛ-18 и признаками сепсиса составила r= 0,77 (p<0,001). Корреляция между показателями прироста ПСП и ИЛ-18 в моче в первые сутки после рождения у новорожденных составила r=0,45 (p=0,03), между показателями прироста ПСП и SAA в эти же сроки также не имела значимых величин r=0,31 (p>0,05). Корреляционный анализ между приростом ПСП и SAA к концу первых и на третьи сутки заболевания не дал значимых результатов (r = 0,07, p = 0,49; r = 0,02, p = 0,93). Анализ роста уровня ПСП и показателей ИЛ-18 в моче в эти же сроки дал аналогичные результаты (r = 0,13, p = 0,54; r= 0,08, p=0,73). Из данных исследования следует, что использование показателей SAA и ИЛ-18 в моче для ранней диагностики НС не целесообразно.

Полученные данные свидетельствуют, что ПСП является наиболее чувствительным и специфичным маркером НС у недоношенных детей по сравнению со стандартными маркерами (СРБ, ПКТ), а также SAA и ИЛ-18.

Динамика маркера ПСП в целом соответствовала динамике традиционных маркеров воспалительной реакции (СРБ, ПКТ), вызванной бактериальными агентами, и в случае подтверждения бактериальной инфекции данный показатель существенно превышал рекомендуемые нормальные значения на протяжении всего срока терапии недоношенных новорожденных детей. В случае эффективности проводимого лечения уровень ПСП снижался, повторяя в целом динамику изменения других маркеров воспаления (СРБ, ПКТ, SAA, ИЛ-18), при этом его снижение наступало уже к третьим суткам эффективной АБТ.

С целью определения вклада ПСП, SAA и ИЛ-18 в развитие НС был проведен регрессионный анализ с оценкой значимости данных маркеров по критерию отношения правдоподобия, рассчитанный с помощью ROC - анализа, в ходе которого получено очень хорошее значение между чувствительностью и специфичностью [AUC = 0,98 (ДИ 95%: 0,956 – 1,000), p <0,001 (пресепсин), AUC = 0,89 (ДИ 95%: 0,806 – 0,977), p <0,001 (SAA), AUC = 0,883 (ДИ 95%: 0,798 – 0,969), p <0,001 (ИЛ-18)] (табл. 6).

Таблица 6- Статистические оценки предикторов НС (ПСП, SAA и ИЛ-18) методом логистического регрессионного анализа

Предиктор	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp(B)	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Пресепсин	9,263	0,001	2,548	1,319	4,628
SAA	7,205	0,003	2,036	1,138	4,219
ИЛ-18	4,118	0,026	1,113	1,018	1,343

Примечания. SAA – сывороточный амилоид А; ИЛ-18 – интерлейкин 18; ДИ – доверительный интервал; Exp (B) – коэффициент риска.

С помощью ROC-анализа установлена высокая чувствительность показателей пресепсина, SAA и ИЛ-18, что позволяет рассматривать их в качестве предикторов развития НС (рис. 6).

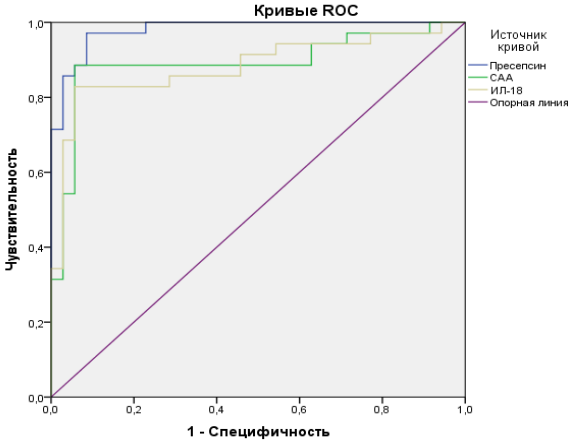

Рисунок 6-Характеристика прогностической ценности предикторов НС (ROC-анализ)

На основании уравнения логистической регрессии вычислены уровни концентрации ПСП, SAA и ИЛ-18 в моче для использования в практической работе с целью установления диагноза НС недоношенным новорожденным:

-Средний риск развития НС – ПСП 520 пг/мл, SAA – 500 нг/мл, ИЛ-18 в моче – 54 пг/мл. Эти пациенты имеют средний риск вероятности наличия НС (46%) или требуют пересмотра диагноза.

-Высокий риск развития НС – ПСП 521-720 пг/мл, SAA – 501-600 нг/мл, ИЛ-18 в моче – 54-60 пг/мл. Эти пациенты имеют высокий риск вероятности наличия НС (78%), необходимо частое наблюдение и обследование.

-Очень высокий риск развития НС – ПСП 721 пг/мл и выше, SAA – 601 нг/мл и выше, ИЛ -18 в моче – 61 и выше пг/мл. Эти пациенты имеют вероятность наличия НС в 97%.

Характеристики прогностической ценности полученной модели представлены на рис. 7. Площадь под ROC-кривой составила 0,976, что свидетельствует о высокой специфичности полученной модели.

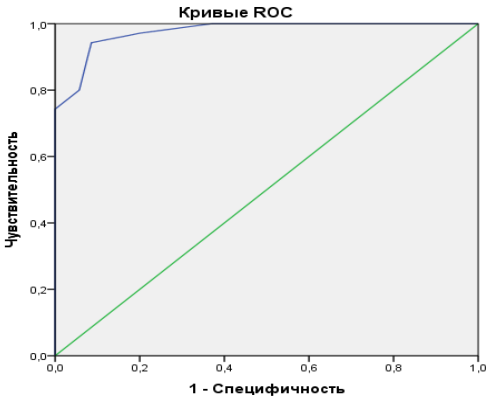

Рис. 7- ROC-анализ прогностической ценности полученной модели

Таким образом, уровни ПСП (выше 520 пг/мл) у недоношенных новорожденных детей можно использовать как диагностический критерий неонатального сепсиса. Высокие значения в крови маркера системного воспаления ПСП – 2000 пг/мл и выше могут служить показателем неблагоприятного исхода заболевания у недоношенных новорожденных с неонатальным сепсисом. При отсутствии подтверждающих

клинических и лабораторных признаков бактериальной инфекции уровень ПСП у недоношенных новорожденных не превышает 200 нг/мл. Высокие концентрации SAA и ИЛ-18 могут быть использованы в комплексной диагностике НС качестве дополнительных маркеров, наряду с ПСП, СРБ, ПКТ у недоношенных детей как показатели, позволяющие увеличить диагностическую точность в установлении диагноза.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления неонатального сепсиса у недоношенных новорождённых преимущественно неспецифичны и характеризуются сочетанием нескольких очагов инфекции, наиболее часто из которых регистрируется патология дыхательной системы, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта.
2. Уровни С-реактивного белка, прокальцитонина при неонатальном сепсисе у недоношенных новорожденных в первые часы после рождения значимо не отличались от показателей недоношенных детей без воспалительных поражений и повышались через 24 часа после рождения.
3. Рост микроорганизмов при неонатальном сепсисе у недоношенных новорожденных определялся у 60,7% пациентов, в структуре преобладала грамположительная флора (более 2/3 случаев). В более половине случаев (у 53,3%% новорождённых) высеянная микрофлора у пациентов была сходна с микрофлорой, полученной из цервикального канала матерей, обследованных перед родами.
4. Факторами риска развития неонатального сепсиса у недоношенных новорождённых являются заболевания матери (сочетанная экстрагенитальная патология, заболевания урогенитального тракта, хроническая фетоплацентарная недостаточность, частичная отслойка нормально расположенной плаценты, длительный безводный период), а также наличие у новорождённого признаков поражения органов дыхания с необходимостью проведения ИВЛ и метаболических нарушений (ацидоз), находящихся в причинно-следственной связи с инфекционным процессом.
5. Концентрация пресепсина выше 520 пг/мл в сыворотке крови у недоношенных новорождённых в первые часы после рождения является ранним диагностическим маркером неонатального сепсиса, а высокие его значения (2000 пг/мл и выше) свидетельствуют о неблагоприятном исходе заболевания.
6. Повышение содержания сывороточного амилоида А и интерлейкина-18 в моче через 24 часа после рождения может служить дополнительным критерием, увеличивающим диагностическую точность неонатального сепсиса.
7. Снижение уровня пресепсина может служить надежным маркером эффективности проводимой антибактериальной терапии, так как при мониторинге терапии неонатального сепсиса у недоношенных он отражает степень ее эффективности быстрее и надежнее, чем С-реактивный белок и прокальцитонин, сывороточный амилоид А, интерлейкин-18 в моче.
8. Прогностическая модель, основанная на выявлении высокого уровня сывороточного пресепсина, сывороточного амилоида А, интерлейкина-18 в моче, позволяет диагностировать неонатальных сепсис у большинства (78%) недоношенных новорожденных в первые часы заболевания и с точностью 97% предположить риск развития тяжелого течения заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики неонатального сепсиса и прогнозирования тяжести течения заболевания у недоношенных новорожденных, наряду с традиционно приме-

няемыми методами диагностики (определением уровней С-реактивного белка и прокальцитонина), необходимо в первые сутки жизни новорождённого определять в сыворотке крови содержание пресепсина, как раннего маркера синдрома системной воспалительной реакции. Повышение пресепсина выше 520 пг/мл в сыворотке крови у недоношенных новорождённых в первые часы после рождения является ранним диагностическим маркером неонатального сепсиса.

2. Для прогнозирования тяжести течения сепсиса у недоношенных новорожденных следует применять разработанные референсные нормы сывороточного пресепсина, сывороточного амилоида А, интерлейкина-18 в моче, позволяющие достоверно предсказать до 97% случаев тяжелого течения заболевания. Значения пресепсина 2000 пг/мл и выше свидетельствуют о неблагоприятном исходе заболевания.

3. В случае выявления у беременных условно-патогенных микроорганизмов, потенциально способных вызывать ранний неонатальный сепсис, детям, родившимся от этой беременности необходимо проводить микробиологическое обследование с анализом полученных результатов для определения подхода к проведению антимикробной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Несмотря на значительные успехи в выхаживании недоношенных новорожденных, неонатальный сепсис по-прежнему является одной из основных причин заболеваемости и смертности у новорожденных. Вследствие этого выявление высокочувствительных диагностических биомаркеров сепсиса является приоритетным направлением.

Проведенное изучение уровней современных маркеров воспаления, таких как пресепсин, сывороточный амилоид А, ИЛ-18 для диагностики НС у недоношенных позволяет диагностировать неонатальный сепсис у недоношенных новорожденных в первые часы заболевания.

Полученные данные свидетельствуют о перспективе дальнейшего изучения роли маркеров воспаления пресепсина, сывороточного амилоида А и интерлейкина-18 в процессах воспаления у недоношенных новорожденных, и являются основой для проведения исследования, включающего новые биомаркеры, позволяющего проанализировать взаимоотношения в динамике воспалительного процесса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Диагностическая информативность стандартных и альтернативных маркеров в сыворотке крови новорожденных при раннем неонатальном сепсисе/ Калмыкова А. С., Обедин А. Н., **Васильев А.Ю.,** Волков Е. В.// Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021;16 (1):63-65. DOI – https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16016

2. Маркеры воспаления в ранней диагностике неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных/ **Васильев А.Ю.,** Калмыкова А.С., Обедин А.Н.// Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3.;URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30828 (дата обращения: 26.05.2021).

3. Обедин А.Н., **Васильев А.Ю.** Значимость новых маркеров для диагностики неонатального сепсиса/ Анестезиология и реаниматология. 2021;2:45–49. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202102145

4. **Васильев А.Ю.** Анализ результатов выхаживания новорожденных с хирургической патологией: Материалы Всероссийского молодёжного форума с международным участием «Неделя науки- 2016», Ставрополь, 17-18 ноября 2016, с.284-287

5. **Васильев А.Ю.** Больной с острой дыхательной недостаточностью – непростая проблема в анестезиологии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Периоперационная подготовка как междисциплинарная проблема». РосГМУ, г.Ростов-на-Дону, 2016 год. С. 272-274

6. Обедин А.Н., **Васильев А.Ю.** Новые возможности диагностики сепсиса при хирургических вмешательствах у новорождённых: Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Анестезиологическое обеспечение концепции FAST Track в хирургии» - Северо-Осетинский ГМА, Республика Северная Осетия, г. Владикавказ, 2017 год, С.178-180.

7. **Васильев А.Ю.** Оценка адекватности антибактериальной терапии у новорождённых детей в ОРИТН: Сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской реаниматологии». СтГМУ, г. Ставрополь, 2018, с. 157-160

8. Обедин А.Н., **Васильев А.Ю.** Современные маркеры в диагностике неонатального сепсиса: Сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской реаниматологии». СтГМУ, г. Ставрополь, 2019, с. 179-163

9. Значимость маркеров воспаления для ранней диагностики неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных/ **Васильев А.Ю.,** Калмыкова А. С., Обедин А. Н.// Вестник молодого ученого. 2021; 2: 34-37

10. Патент № 2 755 218 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68 (2006.01), G01N 33/92 (2006.01), G01N 33/573 (2006.01) (2006.01). СПОСОБ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА: № 2021107880: заявл. 24.03.2021: опубл. 14.09.2021 / А.Н. Обедин, А.С. Калмыкова, **А.Ю. Васильев,** Е.В. Волков, Р.О. Цуцаев, Л.А. Яхьяева; заявитель ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. – Бюл. № 26. – 9 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	– антибактериальная терапия
ВЖК	– внутрижелудочковое кровоизлияние
ГВ	– гестационный возраст
ДН	– дыхательная недостаточность
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЛ	– интерлейкин
НС	– неонатальный сепсис
НСГ	– нейросонография
ОРИТН	– отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПКТ	– прокальцитонин
ПСП	– пресепсин
СККПЦ №1	– Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1
СРБ	– С-реактивный белок
УЗИ	– ультразвуковое исследование
CPAP	– Constant Positive Airway Pressure