

УДК 616.94-053.3-06:616.1/8-008.64]-036.1-07-08
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.59-64

nSOFA - ПРЕДИКТОР ВИРАЗНОСТІ МУЛЬТИОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМУ СЕПСИСІ

Колоскова О. К.¹, Крецу Н. М.¹, Буринюк-Глов'як Х. П.¹, Тіщенко О. С.²

Буковинський державний медичний університет, ¹кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб;

²ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці

Резюме: Вступ. Наявність загрозової для життя мультиорганної дисфункції – предиктор несприятливого наслідку в неонатальній практиці. Тому вкрай актуальною залишається проблема оцінки ступеня ризику та прогнозування летальності при критичних станах із використанням прогностичних інтегральних оцінюючих шкал.

Мета дослідження: проаналізувати оцінку мультиорганної дисфункції у новонароджених за допомогою констеляційної бальної шкали nSOFA протягом 72 годин після поступлення як предиктора несприятливого наслідку при неонатальному сепсисі.

Матеріали та методи. Для реалізації поставленої мети під нашим спостереженням на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці знаходилися 87 новонароджених із діагнозом «Неонатальний сепсис». Залежно від часу маніфестації септичного процесу всі новонароджені були розподілені на дві клінічні групи: до I групи увійшло 25 (28,7 %) новонароджених, яким було виставлено діагноз «Ранній неонатальний сепсис», II групу склали 62 (71,3 %) дітей, яким верифіковано діагноз «Пізній неонатальний сепсис». Оцінка ступеня виразності мультиорганної дисфункції проводилась одразу на момент поступлення та через 72 години перебування за інтегральною бальною шкалою nSOFA.

Результати досліджень. Прояви мультиорганної дисфункції при поступленні спостерігалися у I групі – у 56% новонароджених, а в II групі – у 53,2% ($p > 0,05$).

Тяжкий перебіг септичного процесу у представників II групи підтверджувався поступовим зростанням загального балу мультиорганної дисфункції, згідно зі шкалою nSOFA в діапазоні 3 бали і вище, із 39,4% при поступленні до 57,6% на третю добу стаціонарного лікування (у новонароджених I групи – 57,1% та 28,6% відповідно) із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику.

Висновки. Оцінка за шкалою nSOFA в діапазоні 3 бали і вище в динаміці під час стаціонарного лікування ймовірно підвищує ризик розвитку тяжкого перебігу септичного процесу внаслідок наростання проявів мультиорганної дисфункції із наступним зростанням шансів даної події: ВШ – 3,39, ВР – 1,79, АР = 29,6%.

Ключові слова: новонароджені, неонатальний сепсис, мультиорганна дисфункція.

nSOFA - predictor of multiorgan dysfunction in neonatal sepsis

Koloskova O.K., Kretsu N.M., Buryniuk-Hlovyak H.P., Tishchenko O.S.

Abstract. Introduction. The presence of life-threatening multiorgan dysfunction is a predictor of an adverse outcome in neonatal practice. Therefore, the problem of assessing the degree of risk and predicting mortality in critical conditions using prognostic integral rating scales remains extremely relevant.

The aim is to analyze multiorgan dysfunction score in neonates using the nSOFA constellation score within 72 hours of admission as a predictor of adverse outcome in neonatal sepsis.

Materials and methods: To realize the goal, 87 newborns with a diagnosis of «Neonatal sepsis» were under our observation at the neonatal intensive care unit of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital in Chernivtsi. Depending on the time of manifestation of the septic process, all newborns were divided into two clinical groups: group I included 25 (28,7%) newborns who were diagnosed with «Early-onset neonatal sepsis», group II consisted of 62 (71,3%) children, which verified the diagnosis of «Late-onset neonatal sepsis». The degree of severity of multiorgan dysfunction was assessed immediately at the time of admission and after 72 hours of stay using the nSOFA integrated scoring scale.

Research results. Manifestations of multiorgan dysfunction upon admission were noted in group I - in 56% of newborns, and in group II - in 53.2% ($p > 0,05$). The severe course of the septic process in representatives



of group II was confirmed by a gradual increase in the total score of multiorgan dysfunction according to the nSOFA scale in the range of 3 points and above, from 39,4% at admission to 57,6% on the third day of inpatient treatment (in newborns of group I – 57,1 % and 28,6%, respectively) with corresponding indicators of clinical and epidemiological risk.

Conclusion. The score on the nSOFA scale in the range of 3 points and higher in the dynamics during inpatient treatment probably increases the risk of developing a severe course of the septic process due to the increase in manifestations of multiorgan dysfunction with the subsequent increase in the chances of this event: OR – 3,39, RR – 1,79, AR = 29.6%.

Key words: newborns, neonatal sepsis, multiorgan dysfunction.

Вступ

Неонатальний сепсис (НС) і надалі залишається однією з найважливіших причин підвищених рівнів захворюваності та смертності у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) у всьому світі. Так, захворюваність НС у світі становить приблизно 22 новонароджених на 1000 живонароджених і рівень смертності – 11–19 %, залежно від досліджуваної популяції та визначення випадків [1].

Наразі під сепсисом розуміють стан, індукований інфекцією, при цьому визначальними для так званого важкого сепсису є мультиорганна дисфункція (МОД) або гіперперфузія тканин [2]. Хоча клінічні прояви НС, як правило, неспецифічні, проте його швидкий розвиток і потенційна загроза життю вимагають надійних маркерів для раннього його виявлення [3]. Чітко встановлено, що перебіг септичного процесу в новонароджених різко загострюється, а його прогноз погіршується за наявності синдрому МОД [4]. І саме оцінка тяжкості захворювання новонароджених є важливою темою у ВІТН. Зокрема, складною проблемою залишається оцінка тяжкості дисфункції органів у немовлят із дуже низькою вагою при народженні, середня смертність яких становить 11% у розвинених країнах світу [5].

На сьогоднішній день у клінічній практиці не встановлено жодної надійної або валідованої діагностичної оцінки НС [6]. Для прогнозування смертності та важкого перебігу захворювання розроблено низьку оцінюючих систем. Згідно з даними, найбільш часто використовується оновлений індекс клінічного ризику для немовлят (CRIB II) і спрощена версія Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAPPE II). Однак ці схеми базуються на статичних змінних у поєднанні з біохімічними параметрами при надходженні або кількох клінічних змінних незабаром після народження [7,8]. Проте їх здатність у прогнозуванні смертності є неоптимальною, згідно з останніми когортними дослідженнями. Так, артеріальний тиск, насичення киснем крові,

частота серцевих скорочень і частота дихання представляють змінні параметри, включені в моделі великих даних, які використовуються в підході машинного навчання [9]. Добрим потенціалом у неонатальній практиці стосовно передбачення несприятливого наслідку володіє шкала nSOFA, проте її валідність при різних варіантах МОД поки що перебуває у стадії становлення. Деякі автори підкреслюють, що nSOFA потребує подальшого розвитку та включення додаткових параметрів, що дозволять покращити точність прогнозування шкали [10].

Тому й надалі в сучасній неонатальній практиці актуальним залишається проблема верифікації новонароджених із проявами генералізованої інфекції, які мають підвищений ризик смертності на основі об'єктивної оцінки дисфункції органів, що є необхідною умовою для проведення своєчасних терапевтичних заходів.

Мета дослідження

Проаналізувати оцінку мультиорганної дисфункції у новонароджених за допомогою констеляційної бальної шкали nSOFA впродовж 72 годин після поступлення як предиктора несприятливого наслідку при НС.

Матеріали та методи

Для реалізації поставленої мети на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці спостерігалися 87 новонароджених із діагнозом «Неонатальний сепсис». Критеріями входження у дослідження були: діагноз «Неонатальний сепсис»; вік 0–28 днів позаутробного життя; поінформована згода батьків. Критеріями виключення були: інші патологічні стани періоду новонародженості, іншого (неінфекційного) походження. Залежно від часу маніфестації септичного процесу всі новонароджені були розподілені на дві клінічні групи: до I групи увійшло 25 (28,7 %) новонароджених, яким



виставлено діагноз «Ранній неонатальний сепсис» (РНС), II групу склали 62 (71,3 %) дітей, яким верифіковано діагноз «Пізній не-

онатальний сепсис» (ПНС). Загальна характеристика клінічних груп порівняння представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика груп

Показник		I група (n=25)	II група (n=62)	p
Вага при народженні, г		2266,4±174,38	2680,1±122,89	>0,05
Довжина тіла при народженні, см		45,1±1,34	48,3±0,82	<0,05
Стать	хлопчики	13 (52%)	40 (64,5%)	>0,05
	дівчатка	12 (48%)	22 (35,5%)	>0,05
Термін гестації, тиж.		33,9±0,78	35,8±0,44	<0,05
Шлях полого-розрішення кесарів розтин	природним шляхом	13 (52%)	37 (59,7%)	>0,05
		12 (48%)	25 (40,3%)	>0,05
Вік матері, роки		28,7±1,41	29,9±0,78	>0,05
Місце проживання село	місто	7 (28%)	18 (29%)	>0,05
		18 (72%)	44 (71%)	>0,05

Як показано у таблиці, серед новонароджених II клінічної групи хлопчики страждали на сепсис вірогідно частіше. Спосіб полого-розрішення, середній вік матерів хворих новонароджених, місце проживання в групах порівняння значущих відмінностей не мав.

Обстеження та лікування хворих на НС здійснювалося у відповідності до сучасних міжнародних настанов і рекомендацій [11,12]. Оцінка ступеня виразності МОД проводилась одразу на момент поступлення до ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» та через 72 години перебування за інтегральною бальною шкалою nSOFA. Дана констеляційна шкала використовує суму категоріальних балів (загальний діапазон балів 0–15) для об'єктивного опису динамічних змін: 1) потреби в штучній вентиляції легень і потреби в кисні (діапазон балів 0–8), 2) потреби в інотропній підтримці, включаючи використання кортикостероїдів (діапазон балів 0–4) і 3) наявність і виразність ступеня тромбоцитопенії (діапазон балів 0–3).

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2012 р. №523, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладе-

них у Белмонтській доповіді. Протокол обстеження дітей, обсяг обстеження, карта поінформованої згоди затверджені етичною комісією БДМУ (Протокол № 7 від 19.04.2018).

Дослідження проводилося за поінформованої згоди батьків пацієнтів. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної величини (M) та стандартної похибки середньої (m). Показники клініко-епідеміологічного ризику оцінювали за обчисленням відношення шансів події (ВШ) та відносного ризику (ВР) з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), а також показника атрибутивного ризику (АР). Статистичну обробку фактичних даних проводили за допомогою програми StatSoft Statistica v 6.0, при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості «P» при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні вважали при p < 0,05.

Результати досліджень

За даними медичної документації полого-допоміжних закладів, тяжкість порушення загального стану при народженні обстежених новонароджених оцінювалася як важка у 72% новонароджених I групи та у 59,7% випадків у II групі (p>0,05). Важкість стану обумовлювалася наявністю проявів дихальної недостатності II–III ступенів



та нестабільністю гемодинаміки. Показано, що у пологовій залі потребували проведення заходів первинної реанімації новонароджених 72% I групи та 43,5% новонароджених II групи відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, відносно новонароджених II групи ризик даного вагомому постнатального чинника НС вірогідно зростав для представників I групи:

ВШ – 3,33 (95% ДІ 1,85–6,02), ВР – 1,88 (95% ДІ 1,46–2,42), АР=29%.

Одним із важливих прогностичних критеріїв є стан дитини одразу після народження, виражений оцінкою за шкалою Апгар. У таблиці 2 наведені порівняльні показники адаптації новонароджених за оцінкою шкали Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя.

Таблиця 2

Результати оцінки за шкалою Апгар (у балах) стану хворих клінічних груп порівняння ($M \pm m$)

Клінічні групи та підгрупи	Кількість дітей	Оцінка на 1-й хвилині	Оцінка на 5-й хвилині
I група	25	5,8±0,35	6,12±0,50
II група	62	6,25±0,37	6,38±0,96
Pt		>0,05	>0,05

Примітка: Pt – критерій Стьюдента.

Таким чином, новонароджені з пізнім дебютом септичного процесу дещо краще адаптувалися до умов позаутробного життя, ніж новонароджені з РНС, у яких ці процеси були гіршими.

Новонароджені I групи були переведенні ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» на 5,76±0,65 добу після народження, представники II групи – на 4,0±1,26 добу життя ($p > 0,05$). Таким чином, виявлені відмінності відображали необхідність тривалішого періоду стабілізації на етапі пологодопоміжних закладів для подальшого переведу і транспор-

тування дітей із РНС. При поступленні важкий стан констатовано у 96% новонароджених I групи та у 83,4% II групи відповідно ($p < 0,05$). Водночас прояви мультиорганної дисфункції простежувалися у I групи – у 56% новонароджених, а в II групі – у 53,2% ($p > 0,05$).

Саме із розвитком МОД асоціювало погіршення стану новонароджених, поточний стан виразності якої оцінювалася одразу при поступленні та в динаміці через 72 години з використанням бальної шкали nSOFA. На рисунку 1 наведено результати оцінки МОД у групах порівняння при поступленні.

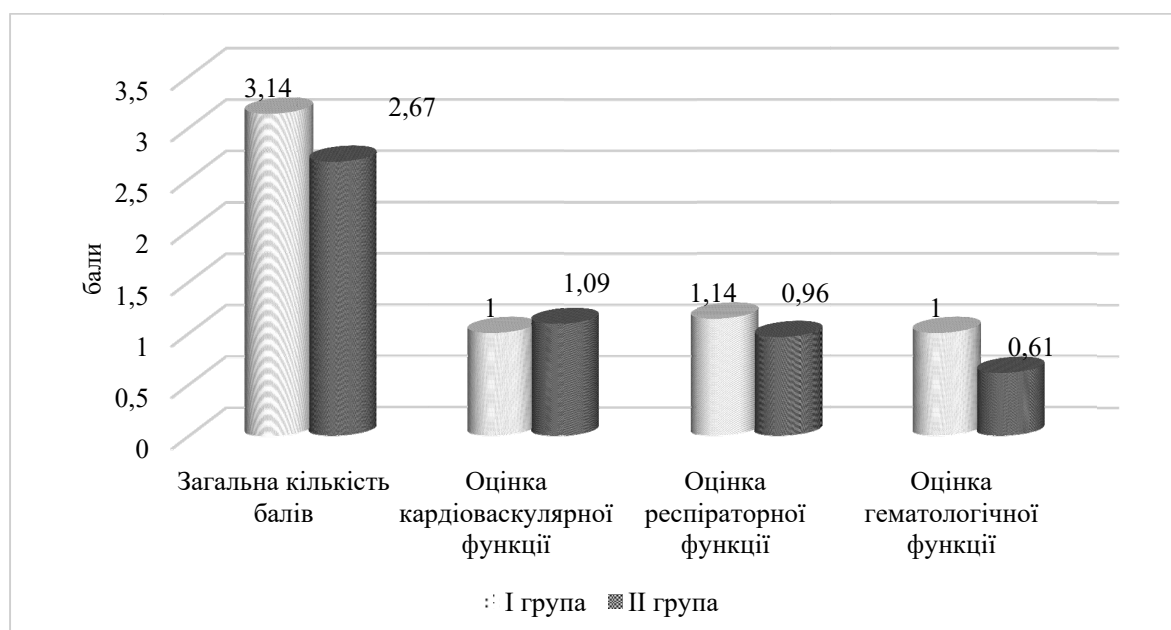


Рис. 1. Результати оцінки виразності МОД за шкалою nSOFA при поступленні (в балах).

Як видно з наведених даних, важкість стану новонароджених при поступленні, згідно з інтегральною констеляційною бальною оцінкою nSOFA, обумовлювалася переважно проявами респіраторного дистресу та кардіоваскулярної дисфункції.

Оцінка виразності МОД у новонароджених клінічних груп порівняння на 3 добу стаціонарного лікування наведена на рисунку 2.

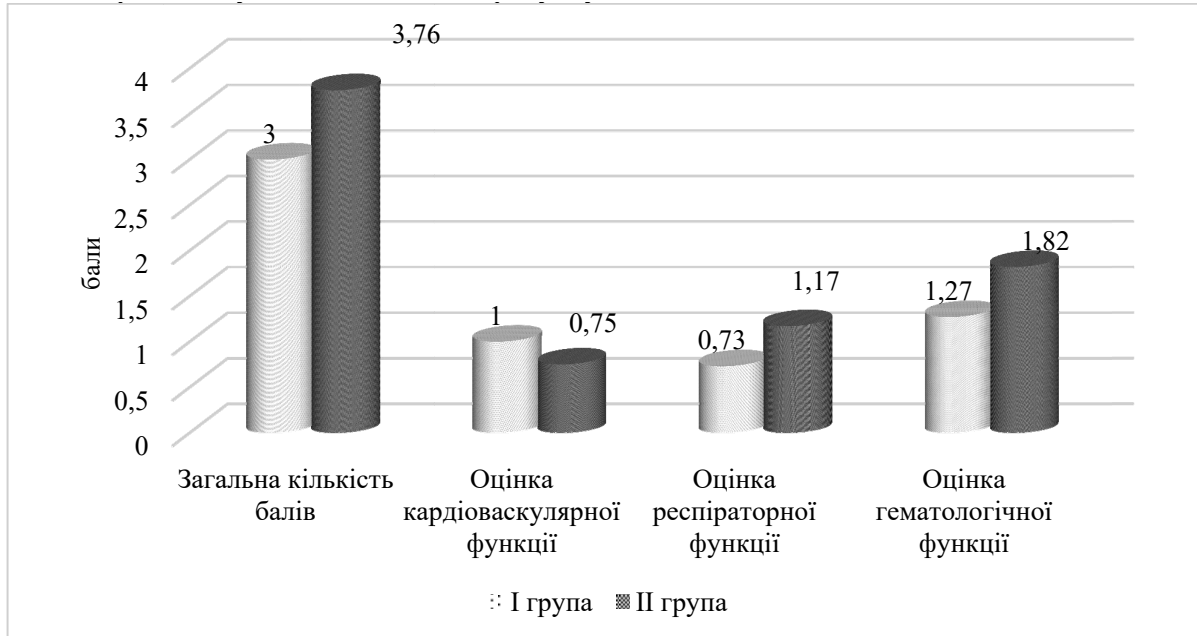


Рис. 2. Результати оцінки виразності МОД за шкалою nSOFA через 72 години після госпіталізації (в балах).

Отже, отримані дані з використанням орієнтовно-ймовірнісної діагностичної шкали nSOFA продемонстрували погіршення стану представників II групи в динаміці переважно за рахунок наростання проявів респіраторного дистресу й гематологічних порушень у вигляді наростання тромбоцитопенії. Переважання за загальним балом і за оцінкою респіраторної та гематологічної компонентів шкали nSOFA ймовірно свідчило про рефрактерність цих хворих до призначеної терапії. Тяжкий перебіг септичного процесу у представників II групи підтверджувався і поступовим зростанням загального балу МОД, згідно зі шкалою nSOFA в діапазоні 3 бали і вище, із 39,4% при поступленні до 57,6% на третю добу стаціонарного лікування (у новонароджених I групи – 57,1% та 28,6% відповідно) із наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВШ – 3,39 (95% ДІ 1,88–6,1), ВР – 1,79 (95% ДІ 1,26–2,55), АР=29,6%.

Висновки

1. Сучасні інтегрально-діагностичні бальні шкали, які використовуються для оцінки виразності МОД, містять сукупність клінічних, лабораторних та інструментальних параметрів, через обмежену доступність яких повсякчас виникають труднощі у використанні їх у неонатальній практиці.

2. Оцінка за шкалою nSOFA в діапазоні 3 бали і вище в динаміці під час стаціонарного лікування ймовірно підвищує ризик розвитку тяжчого перебігу септичного процесу за рахунок наростання проявів МОД із наступним зростанням шансів даної події: ВШ – 3,39, ВР – 1,79, АР=29,6%.

Перспективи для подальших досліджень: своєчасна діагностика проявів мультиорганної дисфункції при неонатальному сепсисі є однією з неодмінних умов раціональної терапії, спрямованої на запобігання летального наслідку серед новонароджених.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.



ЛІТЕРАТУРА

1. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(3):223–30. doi:10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
3. Cao I, Lippmann N, Thome UH. The Value of Perinatal Factors, Blood Biomarkers and Microbiological Colonization Screening in Predicting Neonatal Sepsis. *J Clin Med.* 2022;11(19):5837. Published 2022 Oct 1. doi:10.3390/jcm11195837
4. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol.* 2010; 37(2):439–79. doi:10.1016/j.clp.2010.04.002.
5. Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, Soll RF, Buus-Frank ME, Buzas JS. Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr.* 2017;171:e164396. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4396.
6. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal sepsis. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni.* 2020;54(2):142–58. doi:10.14744/SEMB.2020.00236 .
7. Baker S., Xiang W., Atkinson I. Hybridized Neural Networks for Non-invasive and Continuous Mortality Risk Assessment in Preterm Infants. *Comput. Biol. Med.* 2021;134:104521. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104521.
8. Harsha S.S. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) in Predicting Mortality and Morbidity in NICU. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015;9:SC10–SC12. doi: 10.7860/JCDR/2015/14848.6677.
9. Jaskari J., Myllarinen J., Leskinen M., Rad A.B., Hollmen J., Andersson S., Sarkka S. Machine Learning Methods for Neonatal Mortality and Morbidity Classification. *IEEE Access.* 2020;8:123347–123358. doi: 10.1109/ACCESS.2020.3006710.
10. Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2020;88(1):85–90. PMID: 31394566. PMCID: PMC7007331. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0517-2>
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
12. World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Report by the Secretariat [Internet]. WHO Executive Board; 2017 [cited 2019 Jan 23]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-en.pdf.

Отримано 08.06.2023 р.