

УДК 616-053.32:616.98

Черняєвська Ю.І.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ РАНЬОГО СЕПСИСУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

Дитяча міська клінічна лікарня, м. Полтава

*Статтю присвячено вивченню лабораторних діагностичних критеріїв ранніх інфекцій у передчасно народжених дітей – частоті виявлення позитивної культури у різних ізолятах та її складу при бактеріологічному дослідженні, а також аналізу діагностичних характеристик інших біомаркерів розвитку ранніх інфекцій і сепсису з метою оптимізації діагностики даної патології. Було обстежено 152 передчасно народжені дитини, 121 – з ознаками внутрішньоутробного інфікування, 31 без них. У передчасно народжених з внутрішньоутробним інфікуванням етіологічними чинниками ранніх інфекцій є *Staphylococcus epidermidis* (без значного переважання ($n = 238$, $p > 0,05$) та *Enterobacter*, пізніх – переважно *Enterobacter*, з в цілому більшою питомою часткою грам-негативної флори, але частота виявлення позитивних результатів всіх посівів у тому числі і посівів крові низька. В ході дослідження з'ясувалося, що і інші діагностичні тести, окрім рівня С-реактивного білку та кількості моноцитів, достовірно не мають діагностичної цінності. С-реактивний білок має найвищу специфічність та позитивне предикативне значення ($ВШ = 1,07$, $95\%ДІ: 1,48 - 2,03$), а кількість моноцитів меншу чутливість, але більшу специфічність ($ВШ=1,18$, $95\%ДІ: 1,03-1,35$). Критерії встановлення діагнозу ранніх інфекцій і сепсису у передчасно народжених дітей потребують подальшої розробки.*

Ключові слова: передчасно народжені діти, внутрішньоутробне інфікування, ранній неонатальний сепсис, С-реактивний білок, діагностичні маркери.

Роботу виконано в контексті науково-дослідних робіт Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України «Розробити систему діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів для новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів» (державний реєстраційний №0110U 002060).

Вступ

У наш час системи охорони здоров'я багатьох країн світу досягли значних успіхів у боротьбі з інфекційними захворюваннями. Однак, не дивлячись на це, за останнє десятиліття інфекційна патологія вийшла на друге місце в загальній структурі захворювань людини. Серед причин летальності питома вага інфекцій становить 23-25 %, а у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) – приблизно 40-60 %[13]. Неонатальний сепсис відіграє головну роль у кількості несприятливих клінічних наслідків серед дитячого населення, при цьому його частота залишається досить високою і за даними різних авторів становить від 0,5 до 8,0 випадків на 1000 народжених живими [20]. Нещодавні багатоцентрові клінічні дослідження серед дуже маловагових передчасно народжених дітей з інфекціями, демонструють, що частота пневмонії у них становить близько 8,6 %, а ранній неонатальний сепсис – 7 %[28]. У нашій країні протягом останніх років інфекції перинатального періоду, вроджена пневмонія та сепсис займають 3-4 місце в структурі захворюваності та смертності новонароджених. Але дійсна частота зазначеної патології серед

передчасно народжених напевно є більшою. Це зумовлено тим, що досі дискусійним залишається визначення діагнозу сепсису у передчасно народжених дітей [29], так як точність ключових критеріїв сепсису, визначених педіатричним Консенсусом [10], не було досліджено в когорті передчасно народжених дітей. Симптоми і ознаки сепсису у зазначеного контингенту дітей є досить різноманітними, тому деколи лікарю проблематично встановити діагноз, а також його важкість. При цьому частота клінічних симптомів сепсису та частота застосування антибіотикотерапії перебільшує частоту мікробіологічного підтвердження сепсису. Причиною хибно негативних результатів може бути недостатній об'єм крові, взятий для бактеріологічного дослідження, низький рівень бактеріємії після проведення курсу або курсів антибіотиків, низька чутливість існуючих методів бактеріальної діагностики.

У той же час виявлення того чи іншого інфекта у новонародженого ще не означає розвитку інфекційного процесу [3, 4, 8, 13], але, безумовно, навіть поверхнева колонізація певними мікроорганізмами може асоціюватись з розвитком перинатальних ускладнень,

особливо, у передчасно народжених дітей [2, 7, 4, 19].

Зважаючи на відсутність специфічної картини сепсису у передчасно народжених дітей, низьке виявлення у них позитивної культури крові, у світі проводяться дослідження, спрямовані на пошук валідних біомаркерів раннього неонатального сепсису у зазначеній когорті дітей. Вивченню цього питання було присвячено 3370 досліджень, в яких вивчалась діагностична цінність 178 біомаркерів сепсису, але в клінічній практиці широко використовуються тільки два з них – С-реактивний білок (СРБ) та прокальцитоніновий тест (PCT) [22]. Нещодавно проведений мета-аналіз [16] і наступні рандомізовані контрольовані дослідження [17,18] надали суперечливі результати щодо діагностичної цінності саме цих лабораторних показників. Тому актуальним залишається пошук біомаркерів ранніх інфекцій і, перш за все, сепсису у передчасно народжених дітей з метою уніфікації постановки зазначеного діагнозу та своєчасного призначення дітям антибактеріальної терапії.

Мета дослідження

Оптимізувати діагностику сепсису у передчасно народжених дітей шляхом вивчення частоти виявлення позитивної культури у різних ізолятах та її склад при бактеріологічному дослідженні, а також аналізу діагностичних характеристик низки біомаркерів розвитку сепсису у зазначеного контингенту дітей.

Матеріали і методи

Проведене когортне проспективне дослідження, в яке включено 152 передчасно народжені дитини, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії новонароджених лікувальних закладів Полтавської області упродовж 2012-2014 рр. В основну групу включено 121 передчасно народжену дитину з ознаками клінічного сепсису та у групу порівняння – 31 передчасно народжену дитину без ознак клінічного сепсису. Клінічними ознаками сепсису визначено такі симптоми: наявність у дитини тахікардії, дихальних розладів (тахіпноє, десатурації, апноє, ретракції), порушення перфузії, судом, симптомів шоку [5]. Критерії включення у дослідження: гестаційний вік (ГВ) менше за 37 тижнів, маса при народженні менше за 2500 г та відсутність вроджених вад розвитку. Усім дітям проводилось стандартне клінічне, лабораторне та бактеріологічне обстеження. Усього проведено аналіз результатів 238 посівів, взятих відразу після госпіталізації новонародженого у ВІТ після народження (зів, око, вухо, пупок, кров, анус, трахея). Додатково було оцінено колонізацію

бактеріальною флорою плацент та навколоплідних вод. Матеріал для дослідження з ротоглотки, ока, трахеї, вуха, ануса, пупка брали окремими стерильними тампонами, ватний тампон відразу опускали в стерильну пробірку і відправляли до лабораторії. Дослідження культури крові виконувалось з дотриманням правил асептики і антисептики, шляхом забору з не катетеризованої периферичної вени і негайною інокуляцією в стерильне середовище. Для збору та обробки результатів використовувалася спеціальна комп'ютерна програма ВООЗ WHONET [27]

При нормальному розподілі даних використовували основні статистичні характеристики, а саме: середнє значення (М) для визначення центральної тенденції; стандартне (середньоквадратичне) відхилення (д) для описання варіабельності отриманих результатів; довірчий інтервал (ДІ) – для визначення 95% інтервалу середньої. Категоріальні змінні показані як число випадків і відсотки (n%). Тест Стюдента використовували для порівняння незалежних кількісних вибірок і точний критерій Фішера – для порівняння категоріальних змінних. Для визначення зв'язку між окремими змінними використовували простий та множинний логістичний аналіз, розраховували операційні характеристики діагностичних тестів – чутливість, специфічність, позитивне предикативне значення (ППЗ), негативне предикативне значення (НПЗ) та площу над ROC кривою. Статистичну обробку отриманих даних проведено з використанням пакета ліцензованих прикладних програм STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Техас, США).

Результати дослідження та їх обговорення

Середня вага обстежених дітей становила 2026,9 ±509,13 г, ГВ – 33,14±2,2 тижні; 59,5 % обстежених дітей склали хлопчики, 40,5 % – дівчатка (72/49); 53,72 % (65 із 121) народилися шляхом операції кесарського розтину. Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині становила – 6,35±1,48 балів, на 5 хвилині – 6,98±0,11 балів. При аналізі перинатального анамнезу даної групи дітей було визначено, що у 34,7 % (42 із 121) матерів під час вагітності були прояви кольпиту, у 46,28 % (56 із 121) матерів – загроза переривання вагітності, у 28,1 % (34 із 121) матерів – фето-плацентарна недостатність, у 17,36 % (21 із 121) матерів – гестоз, у 11,57% (14 із 121) матерів – багатоводдя, у 9,92 % матерів – маловоддя (12 із 121), у 60,33 % (73 із 121) матерів – передчасне вилиття навколоплідних вод. Проведення заходів первинної серцево-легеневої реанімації потребувало 53,72 % (65 із 121) немовлят,

зокрема, штучної вентиляції легень (ШВЛ) – 58,68 % (71 із 121) немовлят, інтубації та проведення ШВЛ – 23,14 % (28 із 121). Після госпіталізації у ВІТН для підтримки гемодинаміки 38,84 % (47 із 121) дітям вводився дофамін, та 19,01 % (23 із 121) дітям – добутамін.

Аналіз результатів бактеріального

дослідження у передчасно народжених з клінічними ознаками сепсису показав, що 22,3% (n=238) локусів виявились позитивними (табл.1). При цьому відмічено незначне переважання грам-позитивної мікрофлори (11,3 % [27 з 238]) над грам-негативною (9,2 % [22 з 238], p=0,546).

Таблиця 1.

Мікробіологічна характеристика результатів бактеріологічного дослідження передчасно народжених, отриманих до 72 години життя, n/%

Локуси	Усього	Типи мікрофлори		
		грам- позитивна	грам- негативна	кандіди
Кров	5 (18,5)	5(18,5)	-	-
Трахея	5 (15,2)	4(12,1)	1 (3,03)	-
Зів	18(23,7)	10(13,2)	7 (9,2)	1 (1,3)
Шлунок	8 (17,8)	2 (4,4)	5 (11,1)	1 (2,2)
Анус	12 (37,5)	1 (3,1)	9 (28,1)	2 (6,3)
Пупок	2 (20)	2 (20)	-	-
Око	1 (9,1)	1 (9,1)	-	-
Вухо	2 (50)	2 (50)	-	-
Усього	53 (22,3)	27 (11,3)	22 (9,2)	4 (1,7)

За результатами бактеріологічного обстеження плацент і навколоплідних вод визначено їх колонізацію в 29% (n=31) випадках, з переважанням грам-позитивної флори (22,6 % [7 з 31]) над грам-негативною (3,2 % [1 з 31], p=0,05) та мікст-флорою (3,2 % [1 з 31], p=0,05).

Таким чином, у передчасно народжених дітей з клінічними ознаками сепсису при первинному бактеріологічному дослідженні позитивні результати виявлено лише у 53 (22,3%) локусах, а позитивну культуру крові – в 5 (18,5%) дітей, що свідчить про низьку інформативність

бактеріологічного дослідження при постановці діагнозу сепсис у передчасно народжених дітей. Про низьку частоту виявлення позитивної культури крові новонароджених свідчать й інші автори [28].

Аналіз видового спектру мікроорганізмів показав, що у локусах дітей, обстежених до 72 годин життя, переважали: *St. epidermidis* – в 5,04% (12 з 238) посівів, *Enterobacter sp.* – 4, 6 % (11 з 238), *E. coli* – 2,9 % (7 з 238), *St. aureus* – 2,5% (6 з 238).

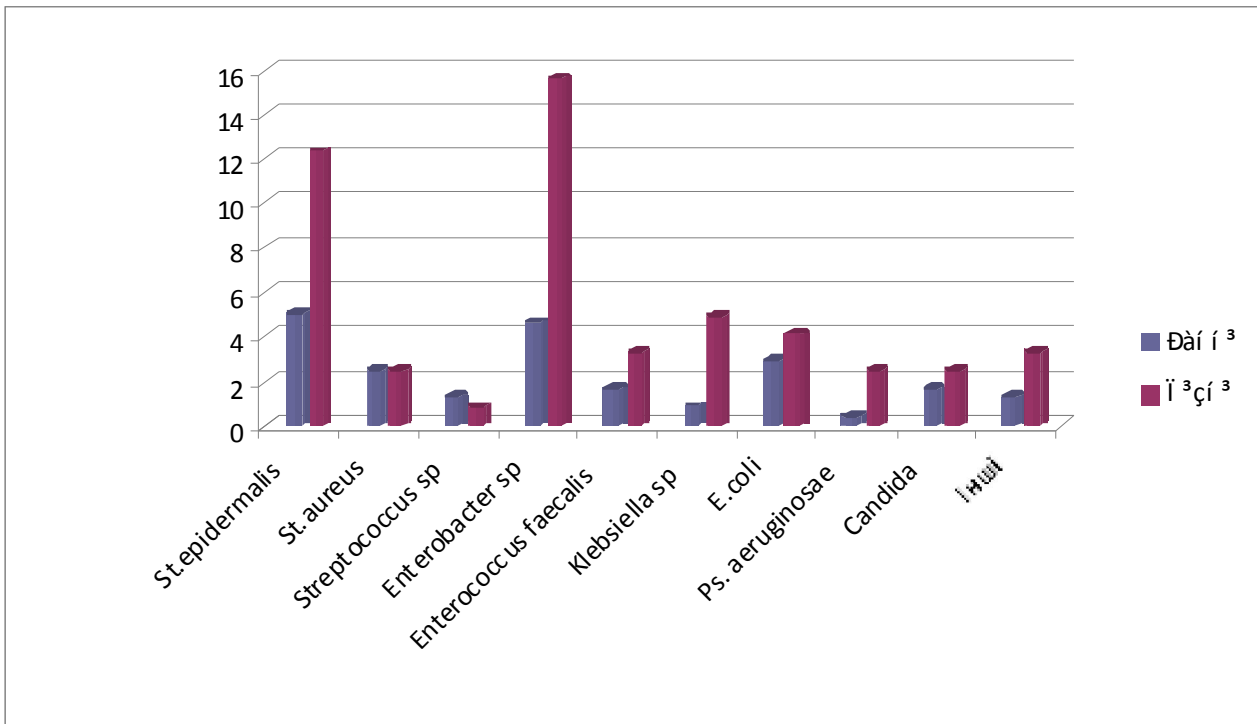


Рисунок 1. Видовий склад мікрофлори при первинному бактеріологічному дослідженні передчасно народжених дітей

Результати наших досліджень співпадають з значну частоту виявлення грам-негативної даними інших авторів, які також вказують на культури у передчасно народжених дітей при

первинному бактеріологічному дослідженні. Зокрема, вказано, що у країнах, що розвиваються, і з раннім сепсисом новонароджених частіше асоціюються *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, ентерококи, лістерії. З грам-позитивних бактерій найбільш частими є золотистий і епідермальний стафілококи, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* [15, 25, 16, 18]. Слід відмітити, що при первинному бактеріологічному дослідженні у 1,7% (4 з 238) локусах виявлено гриби роду *Candida*.

Серед локусних особливостей можна виділити такі: у культурі крові найчастіше виявлявся *St. epidermidis* в 77,8% (7 з 9) позитивних результатів, а у висівів із ока, вуха та пупка – майже виключно стафілококи.

Зважаючи на низьке виявлення позитивної культури крові при первинному обстеженні, ми

проаналізували діагностичні характеристики інших біомаркерів сепсису у передчасно народжених дітей. Для аналізу було обрано лабораторні показники, які найбільш широко застосовуються в щоденній клінічній практиці і є доступними для закладів усіх рівнів надання медичної допомоги – загальну кількість лейкоцитів, тромбоцитів, відсоток незрілих форм лейкоцитів, абсолютну кількість нейтрофілів, індекс співвідношення незрілих форм нейтрофілів до зрілих форм, рівень С-реактивного білку (СРБ) та глюкози. Як свідчать результати дослідження (табл.2), з усіх лабораторних показників доведений достовірний зв'язок між наявністю у дитини клінічних ознак сепсису та підвищенням у неї рівня СРБ або кількості моноцитів, тобто ці лабораторні показники можуть бути валідними біомаркерами клінічного сепсису у передчасно народжених дітей.

Таблиця 3
Асоціації між клінічними ознаками сепсису та лабораторними біомаркерами у передчасно народжених дітей обстежених груп на першу добу життя

Показники	Усього	Діти з клінічними ознаками сепсису	Діти без клінічних ознак сепсису	ВШ 95% ДІ	P*
СРБ (мг/л), м±д	6,94±8,67	7,10±0,84	4,28±1,10	1,48 (1,07-2,03)	0,017
Глюкоза крові (ммоль/л), м±д	3,56±0,096	3,62±0,11	3,28±0,12	1,38 (0,85-2,22)	0,188
Лейкоцити крові (*10 ⁹ /л), м±д	12,59±0,52	12,7±0,63	11,9±0,50	1,03 (0,95-1,11)	0,532
Абсолютна кількість нейтрофілів(*10 ⁹ /л), м±д	7,3±4,24	7,24±0,42	7,58±0,39	0,98 (0,89-1,07)	0,711
Відношення незрілих нейтрофілів до зрілих, м±д	0,262±0,45	0,28±0,04	0,20±0,01	4,74 (0,17-129,94)	0,357
Тромбоцити (*10 ⁹ /л), м±д	196,3±3,42	195,4±3,7	204±8,0	0,99 (0,98-1,01)	0,452
Паличкоядерні нейтрофіли (%), м±д	10,49±0,45	10,5±0,54	10,5±0,58	1,00 (0,93-1,08)	0,975
Моноцити, м±д	6,69±3,34	7,01±0,30	5,32±0,57	1,18 (1,03-1,35)	0,018

* простий логістичний регресійний аналіз

Вивчення діагностичних характеристик зазначених тестів показало, що СРБ має вищу специфічність та ППЗ, проте нижчу специфічність і НПЗ, а кількість моноцитів – дещо меншу чутливість, але більшу

специфічність (табл.4). Площі над ROCкривою при застосуванні окремо СРБ або моноцитів є майже однаковими, але у випадку застосування одночасно двох показників площа над ROCкривою стає вже значно більшою.

Таблиця 4
Операційні характеристики окремих біомаркерів у визначенні раннього неонатального сепсису

Біомаркери	Чутливість, %	Специ-фічність, %	ППЗ, %	НПЗ, %	Площа над ROC
СРБ*	96,4	28,57	95,54	33,33	0,6519
Моноцити*	68,9	57,14	87,23	30,19	0,658
СРБ та моноцити#	97,3	28,57	95,58	40,0	0,7741

* простий логістичний регресійний аналіз

множинний логістичний регресійний аналіз

Таким чином наше дослідження показало, що з усіх біомаркерів, які ми вивчали, достовірну значущість мали тільки СРБ та кількість моноцитів, тоді як такі широковідомі маркери (кількість лейкоцитів, питома вага незрілих клітин, низька кількість тромбоцитів) – ні. Про подібні тенденції свідчать й інші автори [10,11], які, ретроспективно вивчивши діагностичну цінність загальної кількості лейкоцитів (5,000/mm³–19,000/mm³), абсолютної кількості

нейтрофілів (≥ 1,500/mm³) та співвідношення незрілих нейтрофілів до зрілих (< 0,2) у більш ніж 200 000 недоношених та доношених дітей, прийшли до висновку, що зазначені показники не є корисними для ідентифікації дітей з раннім чи пізнім неонатальним сепсисом. Що стосується кількості незрілих форм лейкоцитів, то Van der Meer зі співавтор. [26] зробив висновок, що існують широкі внутрішньо- і міжлабораторні варіації інтерпретації як

загальної кількості нейтрофілів (15-72%, SD, 11%), так і кількості їх незрілих форм (4-64%, SD, 11%), тому автори пропонують обмежити застосування коефіцієнта співвідношення незрілих форм нейтрофілів до зрілих в якості критерію визначення сепсису у передчасно народжених дітей.

Хоча позитивна культура часто вважається "золотим стандартом" визначення інфекції, культуро-негативний клінічний сепсис діагностується доволі часто у всіх вікових групах [29]. У дослідженні Squire E. зі співавтор. показано, що у новонароджених з підтвердженою інфекцією при розтині їх передсмертні посіви крові в 14% випадків були негативними [24]. В іншому дослідженні показано, що у 38% новонароджених (ГВ менше за 34 тижні) з культуро-позитивним бактеріальним менінгітом, культура крові була негативною [9]. Крім того, хибно негативний результат культури крові може бути у випадку, коли новонароджені часто мають низьку кількість колоній бактеріємії або їх відсутність у випадку недостатнього обсягу крові взятого на дослідження [23]. Тому натепер вважається, що якщо дитина при бактеріологічному обстеженні має негативну культуру крові або відсутність мікроорганізмів в інших локусах, але в неї наявні симптоми, що стосуються інфекції, то стан дитини слід розглядати як септичний [29].

Висновки

1. У передчасно народжених дітей з ознаками раннього сепсису позитивна культура у крові виявлялась лише у 18,5% дітей, а в інших локусах – у 22,3 % випадках, що свідчить про низьку діагностичну цінність даного методу при постановці діагнозу ранній сепсис.

2. У передчасно народжених з клінічними ознаками сепсису етіологічними чинниками ранніх інфекцій є *St. epidermidis* – в 5,04% (12 із 238 посівів), *Enterobacter sp.* – 4, 6 % (11 з 238) та *E. coli* – 2,9 % (7 з 238).

3. Вивчення діагностичних характеристик таких поширених лабораторних тестів, як загальна кількість лейкоцитів, тромбоцитів, відсоток незрілих форм, абсолютна кількість нейтрофілів, індекс співвідношення незрілих форм нейтрофілів до зрілих форм, рівень С-реактивного білку (СРБ) та глюкози, показало, що тільки СРБ (ВШ = 1,07, 95%ДІ: 1,48 -2,03) та моноцити (ВШ=1,18, 95%ДІ: 1,03-1,35) мають достовірний зв'язок з клінічним сепсисом у передчасно народжених дітей з високими операційними характеристиками. Одночасне застосування цих двох біомаркерів у постановці сепсису має значно більшу площу над ROC кривою(0,77), ніж при використанні тільки одного лабораторного показника (відповідні ROC-0,6519, 0,658).

4. Оскільки більшість загальноприйнятих у клінічній практиці лабораторно-діагностичних

тестів (бактеріальні посіви, загальна кількість лейкоцитів, загальна кількість нейтрофілів, загальна кількість тромбоцитів, співвідношення кількості незрілих форм нейтрофілів до зрілих форм, глюкоза крові) не мають діагностичної цінності щодо встановлення ранніх інфекцій, в тому числі і сепсису, у передчасно народжених, актуальними на даний час є подальші дослідження, спрямовані на визначення чітких клінічних та лабораторних критеріїв для постановки діагнозу ранній неонатальний сепсис у даній когорті дітей.

Перспектива подальшої діяльності

Розробка анамнестичних, клінічних та лабораторних критеріїв діагностики ранніх та пізніх інфекцій у передчасно народжених дітей

Література

1. Гриноу А. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / А. Гриноу, Д. Осборн, Ш. Сазерленд. – [Пер. с англ.]. – М.: Медицина, 2000. – 287 с.
2. Орджоникидзе Н.В. Цитомегаловирусная инфекция и беременность / Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюник // Акуш и гин. – 2002. – № 3. – С. 59-63.
3. Пустотина О.А. Клинические, морфологические и цитологические критерии диагностики внутриутробной инфекции и прогнозирования инфекционных осложнений у матери и новорожденного : автореф. дис. канд. мед. Наук / О.А. Пустотина. – М., 1999 – 22 с.
4. Чабаидзе Ж.Л. Варианты инфицирования новорожденных детей герпесвирусами / Ж.Л. Чабаидзе, А.В. Сычев, М.С. Ефимов // Вопр. практ. педиатр. – 2006. – Т. 1, № 4. – С. 67.
5. Antibiotics for neonatal infection [Electronic resource] // NICE National institute for health care and excellence: NICE quality standard [QS75], December 2014. – Acces mode : <https://www.nice.org.uk/guidance/qs75/chapter/quality-statement-2-clinical-assessment-for-earlyonset-neonatal-infection>
6. Bouadma L. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial/ PRORATA trial group / L. Bouadma, C.E. Luyt [et al.] // Lancet. – 2010. – V. 375. – P. 463-474.
7. Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet [et al.] // Intensive Care Med. – 2008. – V. 34. – P. 17-60.
8. Fanafoff R.J. Martin. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant / R.G. Martin Fanafoff // Mosby. – 2002. – P. 1732.
9. Garges H.P. Neonatal meningitis: What is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? / H.P. Garges, M.A. Moody, C.M. Cotten [et al.] // Pediatrics. – 2006. – V. 117. – P. 1094-1100.
10. Hallman M. Intrauterine infections and the fetus / M. Hallman // Duodecim. – 1999. – V. 115 (14). – P. 1437-1438.
11. Hornik C.P. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis / C.P. Hornik, D.K. Benjamin, K.C. Becker [et al.] // Pediatr Infect DisJ. – 2012. – V. 31. – P. 803-807.
12. Hornik C.P. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis / C.P. Hornik, D.K. Benjamin, K.C. Becker [et al.] // Pediatr Infect DisJ. – 2012. – V. 31. – P. 799-802.
13. Iva Mihatov Stefanovic. Neonatal sepsis / Iva Mihatov Stefanovic // Biochemia Medica. – 2011. – V. 21 (3). – P. 276-281.
14. Jensen J.U. Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group: Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial / J.U. Jensen, L. Hein, B. Lundgren [et al.] // Crit CareMed. – 2011. – V. 39. – P. 2048-2058.
15. Klinger G. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants/ G. Klinger, I. Levy, L. Sirota [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – Jul 2009. – V. 201 (1). – P. 38.e1-6.2.
16. Lin F.Y. Assessment of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Early-onset Group B Streptococcal Disease / F.Y. Lin, L.E. Weisman, P. Azimi [et al.] // Pediatr Infect Dis. – J. Sep 2011. – V. 30 (9). – P. 759-763.
17. MacLean A.B. Urinary tract infection in pregnancy / A.B. MacLean // Int J Antimicrob Agents. – 2001. – V. 17 (4). – P. 273-277.
18. Morales W.J. Change in antibiotic resistance of group B streptococcus: impact on intrapartum management / W.J. Morales, S.S. Dickey, P. Bornick [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – Aug 1999. – V. 181 (2). – P. 310.

19. Nagata E. Nosocomial infection in neonatal intensive care unit incidence and risk factor / E. Nagata // *Am J Infect Control.* – 2002. – V. 17 (8). – P. 716-722.
20. Nissen M.D. Congenital and neonatal pneumonia / M.D. Nissen // *PediatrRespir Rev.* – 2007. – V. 8. – P. 195-203.
21. Tang B.M. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis / B.M. Tang, G.D. Eslick, J.C. Craig [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2007. – V. 7. – P. 210-217.
22. Pierrakos C. Sepsis biomarkers: a review / C. Pierrakos, J.L. Vincent // *Crit Care.* – 2010. – V. 14. – R. 15.
23. Schelonka R.L. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens / R.L. Schelonka, M.K. Chai, B.A. Yoder [et al.] // *J Pediatr.* – 1996 – V. 129. – P. 275-278.
24. Squire E. Diagnosis of neonatal bacterial infection: Hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases / E. Squire, B. Favara, J. Todd // *Pediatrics.* – 1979. – V. 64. – P. 60-64.
25. Van den Hoogen A. Long-Term Trends in the Epidemiology of Neonatal Sepsis and Antibiotic Susceptibility of Causative Agents/ A. Van den Hoogen, L.J. Gerards, M.A. Verboon-Macielek [et al.] // *Neonatology.* – Jul. 2 2009. – V. 97 (1). – P. 22-28.
26. Van der Meer W. Does the band cell survive the 21st century? / W. Van der Meer, W. Van Gelder, R. de Keijzer [et al.] // *Eur JHaematol.* – 2006. – V. 76 – P. 251-254.
27. WHONET supporting global surveillance of infectious diseases [Electronic resource] / WHO Collaborating Centre for Surveillance of Antimicrobial Resistance Boston, Massachusetts, June 2006. – Access mode : <http://www.whonet.org/dnn/Software/Tutorials/WHONETGettingStarted/tabid/105/language/en-US/Default.aspx>
28. Wyjkowska-Mach J. Early-onset infections of very-low-birth-weight infants in Polish neonatal intensive care units / J. Wyjkowska-Mach, M. Borszewska-Kornacka, J. Domacska [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2012. – V. 31. – P. 691-695.
29. Wynn J.L. Time for a Neonatal-Specific Consensus Definition for Sepsis / J.L. Wynn, H.R. Wong, T.P. Shanley [et al.] // *PediatrCrit Care Med.* – 2014. – V. 15 (6). – P. 523-528.
- parameters? / H.P. Garges, M.A. Moody, C.M. Cotten [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – V. 117. – P. 1094-1100.
10. Hallman M. Intrauterine infections and the fetus / M. Hallman // *Duodecim.* – 1999. – V. 115 (14). – P. 1437-1438.
11. Hornik C.P. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis / C.P. Hornik, D.K. Benjamin, K.C. Becker [et al.] // *Pediatr Infect DisJ.* – 2012. – V. 31. – P. 803-807.
12. Hornik C.P. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis / C.P. Hornik, D.K. Benjamin, K.C. Becker [et al.] // *Pediatr Infect DisJ.* – 2012. – V. 31. – P. 799-802.
13. Stefanovic Iva Mihatov. Neonatal sepsis / Iva Mihatov Stefanovic // *Biochemia Medica.* – 2011. – V. 21(3). – P. 276-281.
14. Jensen J.U. Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group: Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial / J.U. Jensen, L. Hein, B. Lundgren [et al.] // *Crit CareMed.* – 2011. – V. 39. – P. 2048-2058.
15. Klingler G. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants / G. Klingler, I. Levy, L. Sirota [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – Jul 2009. – V. 201 (1). – P. 38.e1-6.2.
16. Lin F.Y. Assessment of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Early-onset Group B Streptococcal Disease/ F.Y. Lin, L.E.Weisman, P. Azimi [et al.] // *Pediatr Infect Dis.* – J. Sep 2011. – V.30(9). – P. 759-763.
17. MacLean A.B. Urinary tract infection in pregnancy / A.B. MacLean // *Int J Antimicrob Agents.* – 2001. – V.17(4). – P. 273-277.
18. Morales W.J. Change in antibiotic resistance of group B streptococcus: impact on intrapartum management / W.J. Morales, S.S. Dickey, P. Bornick [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – Aug 1999. – V. 181 (2). – P.310.
19. Nagata E. Nosocomial infection in neonatal intensive care unit incidence and risk factor / E. Nagata // *Am J Infect Control.* – 2002. – V. 17 (8). – P. 716-722.
20. Nissen M.D. Congenital and neonatal pneumonia / M.D. Nissen // *PediatrRespir Rev.* – 2007. – V.8. – P.195-203.
21. Tang B.M. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis / B.M. Tang, G.D. Eslick, J.C. Craig [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2007. – V. 7. – P. 210-217.

References

1. Grinou A. Vrozhdenyie, perinatalnyie i neonatalnyie infektsii / A. Grinou, D.Osborn, Sh. Sazerlend. – [Per. s angl.]. – M. : Meditsina, 2000. – 287 s.
2. Ordzhonikidze N.V. Tsitomegalovirusnaya infektsiya i beremennost / N.V. Ordzhonikidze, V.L. Tyutyunik // *Akush i gin.* – 2002. – № 3. – S. 59-63.
3. Pustotina O.A. Klinicheskie, morfologicheskie i tsitologicheskie kriterii diagnostiki vnutritrobnoy infektsii i prognozirovaniya infektsionnyih oslozhneniy u materi i novorozhdennogo : avtoref. dis. kand. med. nauk / O.A. Pustotina. – M., 1999 – 22 s.
4. Chabaidze Zh.L. Varianty infitsirovaniya novorozhdennyih detey gerpesvirusami / Zh.L. Chabaidze, A.V. Sychev, M.S. Efimov // *Vopr. prakt. pediatri.* – 2006. – T. 1, № 4. – S. 67.
5. Antibiotics for neonatal infection [Electronic resource] // NICE National institute for health care and excellence: NICE quality standart [QS75], December 2014. – Access mode : <https://www.nice.org.uk/guidance/qs75/chapter/quality-statement-2-clinical-assessment-for-earlyonset-neonatal-infection>
6. Bouadma L. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial/ PRORATA trial group / L. Bouadma, C.E. Luyt [et al.] // *Lancet.* – 2010. – V. 375. – P. 463-474.
7. Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2008. – V. 34. – P. 17-60.
8. Fanaoff R.J. Martin. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant / Martin R.G. Fanaoff // Mosby. – 2002. – P. 1732.
9. Garges H.P. Neonatal meningitis: What is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid
22. Pierrakos C. Sepsis biomarkers: a review / C. Pierrakos, J.L. Vincent // *Crit Care.* – 2010. – V. 14. – R. 15.
23. Schelonka R.L. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens/ R.L. Schelonka, M.K. Chai, B.A. Yoder [et al.] // *J. Pediatr.* – 1996 – V. 129. – P. 275-278.
24. Squire E. Diagnosis of neonatal bacterial infection: Hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases / E. Squire, B. Favara, J. Todd // *Pediatrics.* – 1979. V.64. – P. 60-64.
25. Van den Hoogen A. Long-Term Trends in the Epidemiology of Neonatal Sepsis and Antibiotic Susceptibility of Causative Agents / A. Van den Hoogen, L.J. Gerards, M.A. Verboon-Macielek [et al.] // *Neonatology.* – Jul 2 2009. – V. 97 (1). – P. 22-28.
26. Van der Meer W. Does the band cell survive the 21st century? / W. Van der Meer, W. Van Gelder, R. de Keijzer [et al.] // *Eur JHaematol.* – 2006. – V. 76 – P. 251-254.
27. WHONET supporting global surveillance of infectious diseases [Electronic resource]/WHO Collaborating Centre for Surveillance of Antimicrobial Resistance Boston, Massachusetts, June 2006. – Access mode : <http://www.whonet.org/dnn/Software/Tutorials/WHONETGettingStarted/tabid/105/language/en-US/Default.aspx>
28. Wyjkowska-Mach J. Early-onset infections of very-low-birth-weight infants in Polish neonatal intensive care units/ J. Wyjkowska-Mach, M. Borszewska-Kornacka, J. Domacska [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2012. – V. 31. – P. 691-695.
29. Wynn J.L. Time for a Neonatal-Specific Consensus Definition for Sepsis / J.L. Wynn, H.R. Wong, T.P. Shanley [et al.] // *PediatrCrit Care Med.* – 2014. – V. 15 (6) – P. 523-528.

Реферат

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО СЕПСИСА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Чернявская Ю.И.

Ключевые слова: преждевременно рождённые дети, внутриутробное инфицирование, ранний неонатальный сепсис, C-реактивный белок, диагностические маркеры.

Статья посвящена изучению лабораторно-диагностических критериев ранних инфекций у преждевременно рождённых детей – частоте обнаружения положительной бактериальной культуры и её составу при бактериологическом исследовании, а также анализу диагностических характеристик других биомаркеров развития ранних инфекций и сепсиса с целью оптимизации диагностики данной патологии. Было обследовано 152 преждевременно рождённых ребёнка, 121 – с признаками внутриутробного инфицирования, 31 – без них. У преждевременно рождённых детей с внутриутробным инфицированием в роли этиологических факторов ранних инфекций выступают *St. epidermidis* (без значительного преобладания (n= 238, p> 0,05) и *Enterobacter*, но частота выявления

положительных результатов всех посевов ,в том числе и бактериальных культур крови, низкая. В ходе исследования оказалось, что и другие диагностические тесты, кроме уровня С- реактивного белка и количества моноцитов, достоверно не имеют диагностической ценности. С-реактивный белок имеет наибольшую специфичность и уровень положительного предикативного значения (ОШ = 1,07, 95%ДИ: 1,48 -2,03), а количество моноцитов меньшую чувствительность, но большую специфичность (ОШ=1,18, 95%ДИ: 1,03-1,35). Критерии постановки диагноза ранних инфекций и сепсиса у преждевременно рождённых детей требуют дальнейшей разработки.

Summary

IMPROVEMENT OF LABORATORY DIAGNOSIS OF EARLY SEPSIS IN PRETERM INFANTS

Chernyavska Yu.I.

Key words: premature neonates, intrauterine infection, early neonatal sepsis, C-reactive protein, diagnostic markers.

The paper is devoted to studying the laboratory diagnostic criteria of early infections in prematurely newborns and namely to the frequency of detection of positive bacterial culture and its composition in the bacteriological examination and diagnostic analysis of the characteristics of other biomarkers of early infections and sepsis in order to improve the diagnosis of this disease. The study involved 152 premature newborns, 121 of them had signs of intrauterine infection, and 31 who had no signs. Premature neonates with intrauterine infection were revealed to have *St. epidermidis* (without significant predominance (n = 238, p <0.05) and *Enterobacter* as etiological factors of early infections, but the incidence of positive results of all cultures, including bacterial blood cultures, was low. During the study it was found out that other diagnostic tests, except of C-reactive protein level and the number of monocytes had no significant diagnostic value. C-reactive protein had the highest level of specificity and positive predictive value (OR = 1.07, 95% CI: 1.48 -2.03) and a number of monocytes had lower sensitivity but higher specificity (OR = 1.18, 95% CI: 1,03-1,35). The criteria for the diagnosis of early infections and sepsis in premature newborns require further in-depth development.