

М.М. Кісельова, О.В. Поцюрко, А.В. Комар, Н.В. Камуть Достовірні і сумнівні діагностичні критерії раннього неонатального сепсису

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 68-74; doi 10.15574/PP.2021.86.68

For citation: Kiselyova MM, Potsiurko OV, Komar AV, Kamut NV. (2021). Reliable and questionable diagnostic criteria for early-onset sepsis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 68-74. doi 10.15574/PP.2021.86.68

Неонатальний сепсис є вагомою причиною смертності серед новонароджених, особливо в країнах із низьким і середнім рівнем економічного розвитку. Важливо якнайшвидше розпочати відповідне лікування, оскільки це дає змогу запобігти більшості летальним випадкам сепсису та зменшити частоту залишкових неврологічних уражень унаслідок септичного менингіту.

Наведено огляд сучасних даних літератури щодо принципів діагностики раннього неонатального сепсису; згадано основні етіологічні фактори та шляхи інфікування потенційними збудниками. Проаналізовано та віднесено до сумнівних або достовірних діагностичні критерії раннього неонатального сепсису. Відведено важливу роль оцінці потенційних факторів ризику розвитку септичного процесу, у тому числі даних анамнезу вагітності та пологів, клініко-лабораторних показників дитини після народження. Зауважено неспецифічність більшості клінічних ознак сепсису, проведено їх порівняння з клінічними проявами при менингіті. Проаналізовано важливість бактеріологічного методу виявлення збудника у крові, сечі та спинномозкової рідини, що залишається «золотим» стандартом діагностики неонатального сепсису, та методу мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції. Відмічено необхідність при виявленні сепсису проведення візуальних досліджень, таких як рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії та ультрасонографії голови. Описано діагностичне значення показників розгорнутого аналізу крові, зокрема, окремих його компонентів, та маркерів запального процесу, особливо лейкоцитарного індексу, С-реактивного протеїну, прокальцитоніну. Згадано метод визначення концентрації імуноглобуліну М у сироватці крові, підвищений рівень якого свідчить про внутрішньоутробну інфекцію. Розглянуто діагностичну цінність глутатіону, що є маркером функціонування імунної системи. Зроблено акцент на доцільності застосування Kaiser Permanente калькулятора для виявлення ознак сепсису в перші дні життя новонародженого та обрання оптимальної тактики менеджменту в таких пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: сепсис, новонароджені, діагностика інфекції, неонатальний.

Reliable and questionable diagnostic criteria for early-onset sepsis

M.M. Kiselyova, O.V. Potsiurko, A.V. Komar, N.V. Kamut

Danylo Halytsky National Medical University of Lviv, Ukraine

Neonatal sepsis is a significant cause of mortality among newborns, especially in low and middle income countries with poor economic development. It is important to start the appropriate treatment as soon as possible, as this prevents most deaths from sepsis and reduces the occurrence of residual neurological lesions due to septic meningitis. The article provides an overview of modern literature data on the principles of diagnosis of early neonatal sepsis; mentions the main etiological factors and ways of infection by potential pathogens. Diagnostic criteria for early neonatal sepsis have been analyzed and have been classified as doubtful or credible. An important role is given to the assessment of potential risk factors for the development of the septic process, including data on history of pregnancy and childbirth, clinical and laboratory indicators of the baby after birth. The nonspecificity of most clinical signs of sepsis and their comparison with clinical manifestations in meningitis was carried out. The importance of the bacteriological method of detecting the pathogen in the blood, urine and cerebrospinal fluid was analyzed, which remains the «gold» standard diagnosis of neonatal sepsis, and the method of multiplex polymerase chain reaction. There is a need to detect sepsis through visual examination, such as chest radiography, computed tomography, magnetic resonance imaging and ultrasonography of the head. The diagnostic value of indicators is described with the complete blood cell count and differential, including some of its components, and markers of inflammatory process, especially the immature-to-total (I/T) neutrophil ratio, C-reactive protein, procalcitonin. The article mentions a method of determining the concentration of immunoglobulin M in the serum, the elevated level of which indicates intrauterine infection. The diagnostic value of glutathione is considered, which is a marker of the functioning of the immune system. Emphasis is placed on the expediency of using Kaiser Permanente calculator to detect signs of sepsis in the first days of a newborn's life and the choice of optimal tactics management in such patients.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: sepsis, newborn, diagnosis of infection, neonatal.

Достоверные и сомнительные диагностические критерии раннего неонатального сепсиса

М.Н. Кисельова, О.В. Поцюрко, А.В. Комар, Н.В. Камуть

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Неонатальный сепсис является весомой причиной смертности среди новорожденных, особенно в странах с низким и средним уровнем экономического развития. Важно как можно быстрее начать соответствующее лечение, поскольку это позволяет предотвратить большинство летальных исходов сепсиса и уменьшить частоту остаточных неврологических нарушений вследствие септического менингита.

Приведен обзор современных данных литературы по принципам диагностики раннего неонатального сепсиса; наведены основные этиологические факторы и пути инфицирования потенциальными возбудителями. Проанализированы и отнесены к сомнительным или достоверным диагностические критерии раннего неонатального сепсиса. Отведена важная роль оценке потенциальных факторов риска развития септического процесса, включая данные анамнеза беременности и родов, клинические и лабораторные показатели ребенка после рождения. Замечена неспецифичность большинства клинических признаков сепсиса, проведено их сравнение с клиническими проявлениями при менингите. Проанализирована важность бактериологического способа определения возбудителя в крови, моче и спинномозговой жидкости, что остается «золотым» стандартом диагностики неонатального сепсиса, и способа мультиплексной полимеразной цепной реакции. Отмечена необходимость при определении сепсиса проведения визуальных исследований, таких как рентгенографии органов грудной клетки, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и ультрасонографии головы. Описано диагностическое значение показателей развернутого анализа крови, в частности, отдельных его компонентов, и маркеров воспалительного процесса, особенно лейкоцитарного индекса, С-реактивного протеина, прокальцитонина. Акцентировано внимание на способе определения концентрации иммуноглобулина М в сыворотке крови, повышенный уровень которого свидетельствует о внутриутробной инфекции. Рассмотрена диагностическая ценность глутатиона, являющегося маркером функционирования иммунной системы. Сделан акцент на целесообразности применения Kaiser Permanente калькулятора для определения признаков сепсиса в первые дни жизни новорожденного и для выбора оптимальной тактики менеджмента у таких пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: сепсис, новорожденные, диагностика инфекции, неонатальный.

Вступ

У світі щороку близько 4 млн дітей помирають у перші 4 тижні життя, з них 99% смертей трапляються в країнах із низьким і середнім рівнем економічного розвитку [10]. На жаль, до списку таких країн входить Україна. Із загальної кількості смертей новонароджених питома вага випадків, яким можна було б запобігти, становить 75%. Від сепсису помирають щорічно не менше 25% новонароджених. Смертність від неонатального сепсису серед новонароджених може сягати 50% за відсутності лікування [18].

Раннє виявлення ознак септичного процесу в новонароджених і вчасне призначення лікування є запорукою того, що в подальшому більшість доношених новонароджених не матимуть проблем зі здоров'ям, пов'язаних із цим захворюванням. Однак, якщо пропущені ранні ознаки або не враховані інфекційні фактори ризику, збільшується не тільки ймовірність летального завершення сепсису, але й можливий ризик залишкових неврологічних пошкоджень у 15–30% новонароджених із септичним менінгітом [9].

Термін «неонатальний сепсис» вживають для позначення системного запального стану мікробного походження, пов'язаного з гемодинамічними змінами й клінічними проявами.

Частота виникнення неонатального сепсису коливається (від менше 1% до більше ніж 35% живонароджених немовлят) залежно від терміну гестації та часу виникнення (ранній неонатальний сепсис, прояви якого з'явилися у перші 72 год після народження, або пізній неонатальний сепсис, що розвивається у віці ≥ 72 год після народження).

Найчастіше лікарю-неонатологу випадає спостерігати прояви генералізованого інфекційного процесу в новонароджених у 1-шу добу життя, адже у 85% новонароджених із раннім початком сепсису клініко-лабораторні ознаки з'являються протягом перших 24 год життя (середній вік початку — 6 год), у 5% — через 24–48 год, і ще в меншого відсотка дітей — протягом 48–72 год. Найшвидші прояви ознак септичного процесу спостерігаються в недоношених новонароджених. Показники смертності недоношених є вищими серед усіх вікових груп [10].

Через неспецифічність низки клініко-лабораторних симптомів, що можуть маскувати септичний процес, критеріями орієнтації лікаря на початок діагностичного пошуку ознак раннього неонатального сепсису, передусім має бути

оцінка потенційних факторів ризику, у тому числі даних материнського анамнезу перебігу вагітності, пологів, а також аналіз клініко-лабораторних показників дитини після народження. Важливо не забувати про поняття динамічного перинатального ризику, ступінь якого може змінюватися не по триместрах вагітності, а в разі появи тих факторів, які безпосередньо чи опосередковано пов'язані з розвитком септичного процесу в новонародженій дитини. До серйозних прогностичних факторів ризику розвитку раннього неонатального сепсису належить обтяжений інфекційний анамнез матері під час вагітності і пологів. Етіологічними факторами раннього сепсису зазвичай є мікроорганізми, набуті від матері [19,20]. Відразу після народження організм новонародженої дитини колонізується різноманітними мікроорганізмами із зовнішнього середовища та материнського організму. На процес мікробної колонізації кишечника впливають спосіб і вид вигодовування, застосування антибіотиків матір'ю під час вагітності і пологів, дитиною з дихальними розладами відразу після народження або з проявами внутрішньоутробної інфекції, що порушують колонізацію слизових травного каналу представниками нормальної мікрофлори, знижуючи природний захист дитини від інфекції, регуляторний вплив на бар'єрну кишкову функцію, формування толерантності до їжі, всмоктування поживних речовин й забезпечення організму дитини енергією. Корисні (коменсальні) мікроорганізми — джерело сигналів до імунної системи, що сприяють її нормальному розвитку та впливають на напрям і якість наступної імунної відповіді [18].

Інфікування дитини потенційними збудниками раннього неонатального сепсису може відбуватися гематогенним, трансплацентарним поширенням мікроорганізмів від інфікованої матері або, частіше, висхідним шляхом із шийки матки. Організми, що колонізують сечостатеві шляхи матері, можуть потрапляти до новонародженого під час його проходження колонізованими пологовими шляхами при пологах. Мікроорганізми, що є етіологічними причинами раннього неонатального сепсису, такі [9]: *Group B Streptococcus (GBS)* • *Escherichia coli*; *Coagulase-negative Staphylococcus* • *Haemophilus influenzae* • *Listeria monocytogenes*.

Першість серед збудників раннього неонатального сепсису посідають стрептококи групи В, визначення яких із квітня 2021 року входить до стандартного пакету гарантованих Націо-

Таблиця

Фактори ризику раннього неонатального сепсису	
<ul style="list-style-type: none"> • Колонізація матері стафілококами групи В (особливо в умовах неадекватного профілактичного лікування) • Передчасний розрив плодкових оболонок • Дологоловий розрив оболонок • Тривале підтікання навкологлідних вод • Передчасні пологи • Тривалість безводного проміжку ≥ 18 год • Інфекція сечових шляхів матері • Хоріоамніоніт • Материнська лихоманка $\geq 38^\circ\text{C}$ ($100,4^\circ\text{F}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Низька оцінка за шкалою Апгар (<6 за 1 або 5 хв) • Відхилення в допологовому супроводі • Погане харчування матері • Низький соціально-економічний статус • Аборти в анамнезі • Зловживання наркотичними речовинами матері • Мала вага при народженні • Ускладнені пологи • Асфіксія при народженні • Синдром аспірації меконію • Вроджені аномалії

нальною службою здоров'я України послуг супроводу вагітних [14] та кишкова паличка, тоді як коагулазонегативні стафілококи домінують при пізньому неонатальному сепсисі. Серед інших збудників сепсису часто зустрічаються лістерії, золотистий стафілокок, вірус простого герпесу, цитомегаловірус і грибки.

Отже, неонатолог не може підозрювати ранній неонатальний сепсис, занурюватись у діагностичний пошук без урахування факторів ризику його виникнення. Якщо йдеться про ризик розвитку раннього неонатального сепсису, то слід враховувати можливість наявності таких факторів (табл.).

Фактори ризику, пов'язані з сепсисом новонароджених, відображають рівень стресу й хвороби, які переживає внутрішньоутробна дитина в пологах, а також небезпеки середовища матки, що оточує плід перед пологами. Найпоширеніші фактори ризику пов'язані з раннім неонатальним сепсисом.

Більшість клінічних ознак септичного процесу не можна вважати специфічними, оскільки вони характерні і для респіраторного дистрес-синдрому новонародженого (РДСН), і для метаболічних розладів, внутрішньочерепних крововиливів, пологових травм тощо.

До неспецифічних (сумнівних) діагностичних ознак раннього неонатального сепсису належать такі клініко-лабораторні відхилення: гіпо-, гіперглікемія, температурна нестабільність (гіпо-, гіпертермія), апное, порушена толерантність до їжі, гіпербілірубінемія. Маніфестація клінічних ознак сепсису в новонароджених схожа з симптомами менінгіту, тому його заперечення є обов'язковим. Проявами менінгіту в новонароджених також можуть бути

гіпертермія, гіпотермія, пригнічення дихання, відмова від вживання їжі, блювання, жовтяниця, летаргія. Важливою діагностичною відмінністю клінічних проявів септичного процесу порівняно з менінгітом може бути артеріальна гіпотензія, а загальне збудження, судом, вип'ячування тім'ячка є частими клінічними проявами менінгіту. Динамічні зміни при послідовних клінічних обстеженнях, аускультатії та пальпації можуть надавати важливу інформацію щодо наявності та прогресування інфекційного процесу, однак їх також ізольовано не можна називати специфічними, тобто точними критеріями діагностики раннього неонатального сепсису.

Отже, керуючись тільки клінічними симптомами, більшість з яких супроводжують патологію специфічну для перинатального періоду, діагностувати наявність сепсису не можна. З іншого боку, трапляються випадки, коли виявляють бактеріємію в немовлят без клінічних ознак сепсису.

Культури крові, сечі та спинномозкової рідини залишаються «золотим» стандартом діагностики неонатального сепсису [4]. Мазок за Грамом може забезпечити раннє виявлення грамнегативних або грампозитивних мікроорганізмів для попередньої ідентифікації. Достатнім об'ємом крові для виявлення мікроорганізмів вважається 1,0 мл (0,5 мл — для визначення анаеробної мікрофлори, 0,5 мл — для анаеробної мікрофлори). Хоча Sherman MP та ін. [21] показали, що 0,5 мл крові, забраних для мікробіологічного дослідження, не асоціюється з достовірно низьким рівнем виявлення бактеріємії. Трахеальний аспірат матиме діагностичну цінність, якщо його забрали на мікробіологічне дослідження після першої спроби інтубації трахеї [23].

Більшість бактеріальних збудників неонатального сепсису — це аеробні та анаеробні культури мікроорганізмів. Анаеробні культури мікроорганізмів спричиняють у новонароджених абсцеси, некротичний ентероколіт, масивний гемоліз або рефрактерну пневмонію. Анаеробні інфекції у 16% спричиняють ранній неонатальний сепсис у дітей з дуже малою масою тіла при народженні [13].

У разі використання мікробіологічних методів дослідження результати бактеріальної культури зазвичай дають змогу виявити збудник інфекції протягом 36–48 год; подальша початкова ідентифікація мікроорганізму відбувається протягом 12–24 год після культивування. Важливо пам'ятати, що одноразові забори матеріалу для мікробіологічних досліджень крові

мають меншу діагностичну цінність порівняно з дослідженням двох зразків матеріалу мікробіологічними методами, забраного з окремих ділянок організму дитини. Однакові види мікроорганізмів виділені з різних зразків дозволяють стверджувати, чи є вони справжньою причиною інфекції чи зараженим зразком біологічного матеріалу [13]. Однак у деяких випадках може спостерігатися мікробна контамінація мікроорганізмами з високими кількісними показниками, тоді для правильного трактування зразків мікробіологічних культур слід проводити повторні дослідження [1]. Зразком матеріалу для мікробіологічного дослідження може бути культура крові з судин пуповини. Цей шлях забору крові добрий тим, що можна забирати більші об'єми крові без занепокоєння, що спричиняється негативний вплив на стан здоров'я новонародженого. Культури сечі є найбільш специфічними для дослідження пізнього початку сепсису.

Стають доступними методи ідентифікації збудника на основі ДНК, які можуть доповнювати результати мікробіологічні культури та надавати швидку діагностичну інформацію [2]. Швидке виявлення збудника за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції може сприяти більш своєчасному вибору цільової антибіотикотерапії за обмеження впливу антибіотиків широкого спектра дії [6]. Через низьку частоту виникнення менінгіту в новонароджених із негативними результатами культури крові неонатологи можуть забрати для культивування спинномозкову рідину лише в немовлят із документально підтвердженим або ймовірним сепсисом. Однак результати низки досліджень показують, що в новонароджених із негативними результатами культури крові та підозрами на сепсис у 38% випадків має місце підтвердження позитивною мікробіологічною культурою менінгіт. Тому в разі підозри на сепсис під час оцінювання захворювання немовляти слід враховувати результати люмбальної пункції. Бактеріологічне дослідження матеріалів із поверхні тіла чи шлункового аспірату не має діагностичної цінності.

Візуальні дослідження, проведені при верифікації сепсису новонароджених, мають орієнтуватися на патологічні симптоми в новонароджених і включати рентгенографію грудної клітки для оцінки ураження легенів, а також комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію і ультрасонографію голови у випадках менінгіту.

Важливими в діагностиці раннього неонатального сепсису, однак неоднозначними в інтерпретації, є показники розгорнутого загального аналізу крові.

Під час діагностики раннього неонатального сепсису слід враховувати загальну кількість лейкоцитів та їх співвідношення [3,5]. Хоча визначення загальної кількості лейкоцитів є більш чутливим методом за підрахунок тромбоцитів, проте воно залишається неспецифічним і має недостатню діагностичну цінність. Рекомендується виконувати забір крові для підрахунку лейкоцитів не раніше ніж за 6–12 год після народження, щоб уникнути хибних нормальних значень числа лейкоцитів. Нормальна загальна кількість лейкоцитів на початку визначається у 50% новонароджених із позитивним результатом посіву крові. Водночас у неінфікованих новонароджених загальна кількість лейкоцитів може бути поза межами норми, на що впливає стрес під час пологів і ряд інших факторів, у тому числі застосування медикаментів матір'ю під час вагітності або пологів. Слід зазначити, що низька загальна кількість лейкоцитів ($<5 \times 10^9/\text{л}$) має вищу діагностичну цінність для раннього неонатального сепсису за лейкоцитоз ($>20 \times 10^9/\text{л}$) [15]. Вищу діагностичну цінність за загальну кількість лейкоцитів має підрахунок окремих типів лейкоцитів, проте цей метод більше залежить від технічних умов виконання в лабораторії. Визначення загальної кількості нейтрофілів вважається більш чутливим маркером діагностики сепсису за підрахунок загальної кількості лейкоцитів (**поліморфно-ядерні клітини (ПМН) та незрілі форми (відсоток лімфоцитів + моноцитів/ПМН + сегментоядерних)**), хоча загальний коефіцієнт імовірності сепсису залишається низьким. Відхилення в кількості нейтрофілів на момент появи симптомів раннього неонатального сепсису спостерігається лише у двох третин немовлят; тому кількість нейтрофілів не дає належного підтвердження сепсису. Нейтропенія спостерігається також при гіпертонії матері, тяжкій перинатальній асфіксії та перивентрикулярному або внутрішньошлунковому крововиливах.

Більш чутливим маркером запального процесу, за показниками загального аналізу крові, вважається співвідношення незрілих форм нейтрофілів до загальної кількості нейтрофілів — лейкоцитарний індекс. Співвідношення незрілих форм до загальної кількості нейтрофілів (I/T) є найбільш чутливим (60–90%). Перераховуються всі незрілі форми нейтрофілів.

Значення лейкоцитарного індексу не має перевищувати 0,16 для виключення сепсису протягом перших 24 год. У більшості новонароджених це співвідношення падає до 0,12 протягом 60 год від народження. Оскільки підвищене співвідношення незрілих форм до загальної кількості нейтрофілів може спостерігатися під впливом інших причин, їх позитивне прогностичне значення обмежене. Крім того, специфічність співвідношення незрілих форм до загальної кількості нейтрофілів становить лише 50–75%, що обмежує його клінічну корисність.

У 10–60% новонароджених із сепсисом виявляється тромбоцитопенія, однак знижена кількість тромбоцитів вважається сумнівним діагностичним критерієм раннього неонатального сепсису через можливість великої кількості інших причин тромбоцитопенії в неонатальному періоді, а також через запізнюючу появу в загальному аналізі крові. Кількість тромбоцитів у здорового новонародженого рідко буває <100 000/мкл у перші 10 діб життя (показник норми – $\geq 150\ 000$ /мкл). Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів <100 000/мкл) може бути ознакою неонатального сепсису і тривати до 3 тижнів. При сепсисі в новонароджених, через появу новоутворених тромбоцитів, середній об'єм тромбоцитів і ширина розподілу тромбоцитів значно перевищують норму через 2–3 доби життя. Ці заходи можуть допомогти визначити причину тромбоцитопенії [22].

До інших діагностично значущих маркерів запального процесу в організмі новонародженої дитини належить С-реактивний протеїн, прокальцитонін та інші. Рівні С-реактивного протеїну, білка гострої фази, пов'язаного з ураженням тканин, підвищуються в певний момент у 50–90% немовлят із системними бактеріальними інфекціями [8]. Рівень С-реактивного протеїну збільшується внаслідок вторинної продукції макрофагів, Т-клітин, адипоцитів, інтерлейкіну (IL) 6. Особливо це стосується інфекцій з абсцесами або целюлітом глибоких тканин.

Рівень С-реактивного протеїну зазвичай починає підвищуватися протягом 4–6 год від початку інфекційного процесу і перевищує допустимі нормальні значення протягом 24 год після інфікування. Визначення рівня С-реактивного протеїну як допоміжного індикатора неонатального сепсису в новонародженої дитини з підозрою або проявами раннього неонатального сепсису має бути одним з обов'язкових складових компонентів обстеження, а його

повторні визначення застосовуватися для оцінки відповіді дитини на антибіотикотерапію чи прийняття рішення про її тривалість. Пікове значення С-реактивного протеїну спостерігається протягом 2–3 діб і залишається підвищеним до зникнення запалення. Рівень С-реактивного протеїну не є єдиним маркером неонатального сепсису, але він може використовуватися як одиниця в діагностиці сепсису або в якості серійного дослідження для оцінки динаміки інфекційного процесу, реакції на антибіотики, визначення тривалості терапії або виявлення рецидиву інфекції. Таке визначення не рекомендується розглядати окремо, його слід оцінювати в комплексі з іншими аналізами крові.

Як додаткові маркери для діагностики сепсису застосовується визначення рівнів CD11b, CD14, CD64, IL-6, IL-8, IL-10 та гранулоцитоколоніестимулюючого фактора. Їх діагностична цінність зростає за умови проведення повторних оцінок у динаміці, а також у комбінації з іншими дослідженнями. Зазначені показники також корисні у вирішенні потреби призначення антибіотикотерапії та моменту її завершення.

Визначення концентрації імуноглобуліну М (IgM) у сироватці крові може бути корисним для підтвердження внутрішньоутробної інфекції, особливо якщо інфекція наявна протягом певного часу після народження. Підвищений рівень IgM у сироватці з пуповинної крові $\geq 0,2$ г/л свідчить про внутрішньоутробну інфекцію. Клінічна доступність такого дослідження і тривалість виконання аналізу й отримання результатів обмежують практичну корисність рутинного визначення рівня IgM у діагностичному алгоритмі раннього неонатального сепсису.

Ще одним діагностично значущим маркером септичного процесу в новонародженого є рівень прокальцитоніну, що підвищується у крові швидше за рівень С-реактивного протеїну (за 2 год від початку розвитку інфекції, досягаючи максимальних значень протягом 12 год). Однак значення прокальцитоніну можуть бути також підвищеними внаслідок РДСН або в немовлят від матерів із цукровим діабетом, що знижує його діагностичну цінність. Його використання рекомендується в комбінації з іншими гострофазовими білками, такими як С-реактивний протеїн.

Діагностичним і прогностичним маркером функціонування імунної системи вважається глутатіон, що можна розглядати як додатковий цінний діагностичний маркер оцінки перебігу

септичного процесу [16]. Низькі рівні глутатіону можуть бути діагностично важливими маркерами запалення легенів, ретинопатії недоношених, оксопролінурії.

Трипептид, що складається з трьох амінокислот (глутатіону, цистеїну та гліцину), — точний показник оцінки загального стану клітин, відіграє провідну роль у функціонуванні імунної системи. Високочутливим критерієм функціонального стану клітин вважається глутатіоновий статус, оскільки оптимальне функціонування імунної системи відбувається за умови збалансованості імунної системи з глутатіоном. При низькому рівні глутатіону погіршується функція нейтрофілів, відзначається вплив на глутатіонпероксидазну активність, зменшується тривалість життя еозинофілів. Глутатіоном визначається активація і диференціація лімфоцитів, відповідь лімфоцитів на антигени залежить від регенерації запасів глутатіону. Глутатіон поліпшує функціональну активність натуральних кілерів і Т-клітин. Зниження рівня глутатіону негативно позначається на кількості CD8+, CD4+, знижує регуляторну функцію IL-4. Індукований IL-4 IgG збільшує проліферацію В-клітин, підвищує пам'ять і виживання В-клітин.

Рівень глутатіону визначається за оцінкою дефіциту глутатіонсинтетази, методами газової/рідинної хроматографії, маспектрометрії в еритроцитах новонародженого в перші 24 год життя [17].

Виважений підхід до раннього виявлення ознак септичного процесу в перші дні життя новонародженої дитини на основі оцінки існуючого ризику та обрання оптимальної тактики менеджменту пацієнта з раннім неонатальним сепсисом допоможе дотримати і реалізувати на практиці застосування Kaiser Permanente калькулятора [7]. Застосування такого калькулятора має кращий результат скринінгу та менеджменту раннього неонатального сепсису порівняно з використанням рекомендацій керівництва Національного інституту охорони здоров'я та догляду з ризиком раннього неонатального сепсису. За результатами дослідження із залученням 4992 немовлят (повний обсяг даних доступний для аналізу у 3593 (71,9%) немовлят із гестаційним віком ≥ 34 тижні) дій-

шли висновків, що застосування калькулятора для раннього виявлення та оптимального ведення допомогло зменшити призначення антибіотиків новонародженим із ризиком розвитку раннього неонатального сепсису у 3 із 4 випадків і скоротило тривалість перебування немовлят у стаціонарі на понад 50%. Застосування Kaiser Permanente калькулятора дозволило не пропустити жодного випадку раннього неонатального сепсису в дітей з гестаційним віком ≥ 34 тижні, уникнути зайвих втручань порівняно з критеріями Національного інституту охорони здоров'я.

Висновки

Важливе значення в діагностичному пошуку раннього неонатального сепсису має аналіз перинатальних динамічних інфекційних факторів ризику розвитку септичного процесу в новонародженої дитини в перші 72 год життя.

Важливу діагностичну цінність у підтвердженні діагнозу раннього неонатального сепсису має комплексне визначення одночасно кількох показників: загального аналізу крові з підрахунком лейкоцитарного індексу в поєднанні з визначенням рівня С-реактивного протеїну та прокальцитоніну; клінічного стану новонародженого, патологічної симптоматики; урахування результатів візуальних методів досліджень (рентгенографія, нейросонографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія) і мікробіологічних методів дослідження крові, ліквору.

Додатковим діагностичним маркером оцінки перебігу септичного процесу можна вважати глутатіон.

Труднощі в діагностиці раннього неонатального сепсису на цей час зумовлені насамперед неспецифічністю клінічних симптомів і лабораторних обстежень, що створює необхідність використовувати комплексний підхід і різнобічний аналіз усіх даних, у тому числі потенційних факторів ризику розвитку раннього неонатального сепсису, застосовуючи в діагностичному пошуку Kaiser Permanente калькулятор для раннього виявлення та оптимального менеджменту раннього неонатального сепсису.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Carroll PD, Christensen RD. (2015, Jun 16). New and underutilized uses of umbilical cord blood in neonatal care. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 1: 16. doi 10.1186/s40748-015-0017-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057333/>.
- Chan KY, Lam HS, Cheung HM et al. (2009, Aug). Rapid identification and differentiation of Gram-negative and Gram-positive bacterial blood stream infections by quantitative polymerase chain reaction in preterm infants. *Crit Care Med*. 37 (8): 2441–2447. doi 10.1097/CCM.0b013e3181a554de. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19531943/>.
- Christensen RD, Rothstein G, Hill HR, Hall RT. (1985). Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts. *Pediatr Infect Dis*. 4 (3): 242–245. doi 10.1097/00006454-198505000-00006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3889873/>.
- Delanghe JR, Speeckaert MM. (2015, Dec 7). Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta*. 451 (pt A): 46–64. doi 10.1016/j.cca.2015.01.031. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661089/>.
- Engle WD, Rosenfeld CR. (1984). Neutropenia in high-risk neonates. *J Pediatr*. 105 (6): 982–986. doi 10.1016/s0022-3476(84)80095-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6502353/>.
- Enomoto M, Morioka I, Morisawa T, Yokoyama N, Matsuo M. (2009). A novel diagnostic tool for detecting neonatal infections using multiplex polymerase chain reaction. *Neonatology*. 96 (2): 102–108. doi 10.1159/000208791. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19279393/>.
- Goel N et al. (2020). Screening for early onset neonatal sepsis: NICE guidance-based practice versus projected application of the Kaiser Permanente sepsis risk calculator in the UK population. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 105: F118-F122. doi 10.1136/archdischild-2018-316777. URL: <https://fn.bmj.com/content/105/2/118>.
- Hawk M. (2008). C-reactive protein in neonatal sepsis. *Neonatal Netw*. 27 (2): 117–120. doi 10.1891/0730-0832.27.2.117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18431965/>.
- Klinger G, Levy I, Sirota L et al. (2009). Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 201 (1): 38.e1-6. doi 10.1016/j.ajog.2009.03.006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19380122/>.
- Mehara V, Yadava D, Somania P, Bhatambareb G, Mulyeaand S, Singh K. (2013). Neonatal sepsis in a tertiary care center in central India: microbiological profile, antimicrobial sensitivity pattern and outcome. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 6 (2): 165–172. doi 10.3233/NPM-1367312. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246519/>.
- MOZ Ukrainy. (2007). Pro orhanizatsiiu profilaktyky vnutrishnolikarnianykh infektsii v akusherskykh statsionarakh. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 10.05.2007 № 234. [МОЗ України. (2007). Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10.05.2007 № 234]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0694-07/conv#o35>.
- MOZ Ukrainy. (2010). Pro zatverdzhennia klinichnoho protokolu «Nadannia medychnoi dopomohy novonarozhzenym z neonatalnymy infektsiamy». Proekt nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 03.12.2010. [МОЗ України. (2010). Про затвердження клінічного протоколу «Надання медичної допомоги новонародженим з неонатальними інфекціями». Проект наказу Міністерства охорони здоров'я України від 03.12.2010]. URL: http://babykrok.com.ua/upload/intext/Neonatalogiya/7_inf.pdf.
- Mukhopadhyay S, Puopolo KM. (2017). Clinical and microbiologic characteristics of early-onset sepsis among very low birth weight infants: opportunities for antibiotic stewardship. *Pediatr Infect Dis J*. 36 (5): 477–481. doi 10.1097/INF.0000000000001473. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403049/>.
- Natsionalna sluzhba zdorovia Ukrainy. (2021). Vedennia vahitnosti v ambulatornykh umovakh. Vymohy do paketu posluh za prohramoiu medychnykh harantii Natsionalnoi sluzhby zdorovia Ukrainy na 2021 rik. [Національна служба здоров'я України. (2021). Ведення вагітності в амбулаторних умовах. Вимоги до пакету послуг за програмою медичних гарантій Національної служби здоров'я України на 2021 рік]. URL: <https://nszu.gov.ua/storage/editor/files/121-0103.docx>.
- Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. (2010). Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 126 (5): 903–909. doi 10.1542/peds.2010-0935. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974782/>.
- Pavlovski CJ. (2014). Efficacy of screening immune system function in at-risk newborns. *Australas Med J*. 7 (7): 272–284. doi 10.4066/AMJ.2014.1980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25157267/>.
- Pitt JJ. (2010). Newborn Screening. *Clin Biochem Rev*. 31: 57–68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498829/>.
- Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. (2012). Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 129 (5): 1006–1015. doi 10.1542/peds.2012-0541. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547779/>.
- Polin RA, St Geme JW III. (1992). Neonatal sepsis. *Adv Pediatr Infect Dis*. 7: 25–61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1616686/>.
- Riley LE, Celi AC, Onderdonk AB et al. (2011). Association of epidural-related fever and noninfectious inflammation in term labor. *Obstet Gynecol*. 117 (3): 588–595. doi 10.1097/AOG.0b013e31820b0503. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343762/>.
- Sherman MP, Goetzman BW, Ahlfors CE, Wennberg RP. (1980). Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia. *Pediatrics*. 65 (2): 258–263. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7354971/>.
- Simonsen KA, Anderson—Berry AL, Delair SF, Davies HD. (2014). Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 27 (1): 21–47. doi 10.1128/CMR.00031-. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24396135/>.
- Srinivasan HB, Vidyasagar D. (1998). Endotracheal aspirate cultures in predicting sepsis in ventilated neonates. *Indian J Pediatr*. 65 (1): 79–84. doi 10.1007/BF02849697. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10771949/>.

Відомості про авторів:

Кісельова Марія Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії і неонатології ФОП Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4; тел.: (032) 294-16-24. <https://orcid.org/0000-0001-9227-3011>.

Пощорко Оля Володимирівна — асистент каф. педіатрії і неонатології ФОП Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4.

Комар Альона Вікторівна — асистент каф. педіатрії і неонатології ФОП Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4.

Камуть Наталія Василівна — к.мед.н., доц. педіатрії і неонатології ФОП Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4.

Стаття надійшла до редакції 11.02.2021 р.; прийнята до друку 15.06.2021 р.