

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ
БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ РАНЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО
ПЕРІОДУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ**

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	2
Вступ	3
Розділ 1. Фактори ризику, етіологічні та патофізіологічні особливості ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей	5
Розділ 2. Частота ранніх бактеріальних інфекцій серед передчасно народжених дітей та особливості клінічного перебігу захворювання	9
Розділ 3. Прогнозування розвитку ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей	15
3.1 Анамнестичні та клінічні фактори розвитку бактеріальних інфекцій раннього неонатального періоду у передчасно народжених дітей	15
3.2 Біомаркери ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей	21
3.3 Предикторна модель розвитку бактеріальних інфекцій у ранньому неонатальному періоді у передчасно народжених дітей	24
Висновки	28
Список використаних літературних джерел	29

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АГ	артеріальна гіпотензія;
АТ	артеріальний тиск;
БЛД	bronхо-легенева дисплазія
ВАП	відкрита артеріальна протока;
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я;
ВШК	внутрішньоплуночковий крововилив;
ВШ	відношення шансів;
ГВ	гестаційний вік;
Гр (+)	грам-позитивна мікрофлора;
Гр (-)	грам-негативна мікрофлора;
ДІ	довірчі інтервали;
ДН	дихальна недостатність;
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота;
ЕНМТ	екстремально низька маса тіла;
ЗПСО	загальний периферичний судинний опір;
КЛС	кисотно-лужний стан;
КР	кесарський розтин;
НЕК	некротичний ентероколіт;
НПЗ	негативне предиктивне значення;
ППЗ	позитивне предиктивне значення;
РДС	респіраторний дистрес-синдром;
САТ	середній артеріальний тиск;
СДР	синдром дихальних розладів;
СРБ	С-реактивний білок;
ССС	серцево-судинна система;
УЗД	ультразвукове дослідження;

ВСТУП

У вітчизняних джерелах вказується, що інфекції перинатального періоду в структурі захворюваності новонароджених займають 3-4 місце, на разі їх дійсна частота особливо у передчасно народжених у нашій країні є невідомою. Це зумовлено відсутністю керівних інструкцій щодо визначення факторів ризику внутрішньоутробних інфекцій та чітких діагностичних критеріїв даної патології у передчасно народжених дітей, недосконалістю і несучасністю бактеріологічних методів, на які традиційно спирається у своїй практиці лікар при діагностуванні інфекційної патології.

Не зважаючи на значні успіхи сучасної медицини, інфекційна патологія в останнє десятиріччя посідає друге місце в загальній структурі захворювань людини. До цих пір невирішеною проблемою залишається малюкова смертність, причиною якої часто є захворювання вірусної та бактеріальної етіології. Серед причин летальності питома вага інфекцій становить 23-25 %, інфекції перинатального періоду та сепсису новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії – приблизно 40-60 % [2].

Метою даного дослідження стало обґрунтування та розроблення діагностичного алгоритму верифікації діагнозу ранніх бактеріальних інфекцій для передчасно народжених дітей шляхом вивчення частоти захворювання серед зазначеного контингенту дітей та особливостей їх перебігу, а також визначення достовірних анамнестичних, клінічних та лабораторних факторів ризику розвитку захворювання.

Матеріали і методи: У дослідження було включено 152 передчасно народжені дитини, із них 121 дитина мала ознаки інфекції (основна група), 31 дитина без ознак інфекцій (контрольна група). Критерії включення: наявність ознак бактеріальних інфекцій у передчасно народженої дитини (ГВ < 37 тижнів), вік до 72 годин, поінформована згода батьків дитини на участь у дослідженні. Критерії виключення – відсутність згоди батьків на дослідження, наявність вроджених вад розвитку. Бактеріальні інфекції діагностували при появі у дитини симптомів інфекції (тахікардія, тахіпное, десатурації, апное,

порушення перфузії, судоми) та лабораторних ознаках інфекції (кількість лейкоцитів більше за 20×10^9 , або менше за 5×10^9 та підвищений рівень С-реактивного білка). Підтвердженням ранніх інфекцій слугувало й визначення у крові грам-негативної або грам-позитивної мікрофлори.

Для ідентифікації факторів ризику, що достовірно асоціюються з розвитком ранніх інфекцій у передчасно народжених спочатку був проведений простий логістичний регресійний аналіз, при якому вивчалися зв'язки між ранніми бактеріальними інфекціями (незалежна варіанта) та одним залежним фактором (ординарним, постійним або дихотомічним). Таким чином, було проаналізовано анамнестичні чинники; медико-демографічні показники (маса, гестаційний вік та стать) заходи первинної реанімації новонароджених (киснева терапія, ШВЛ, введення адреналіну та фізіологічного розчину), інфекційний статус дитини. Статистична обробка одержаних результатів відбувалася за допомогою пакету прикладних програм Office Excel 2007 та STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Техас, США). При нормальному розподіленні даних використовували: середнє значення (M); стандартну похибку середнього значення (m), довірчий інтервал (ДІ) для визначення 95% інтервалу середньої, а при ненормальному розподілі, відповідно – медіану (Me), першу (Q_1) та третю квартилі (Q_3). При нормальному розподілі дані представлені як $M \pm m$ та при ненормальному – як $Me [Q_1 - Q_3]$. Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом відбувалося за двостороннім критерієм Стьюдента, порівняння кількісних показників із ненормальним розподілом при непов'язаних вибірках – за допомогою критерію Манна-Уїтні (критерій U); порівняння відносних величин – за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат) або точного критерію Фішера при малих вибірках ($n < 5$).

РОЗДІЛ 1. ФАКТОРИ РИЗИКУ, ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РАННІХ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Перинатальні інфекції (інфекції перинатального періоду) – це захворювання плода або новонародженого, які виникають внаслідок гематогенної (трансплацентарної), амніальної, висхідної, або низхідної інфекції, яка відбулася у пізньому фетальному періоді (після 22-го тижня гестації) з клінічними проявами захворювання протягом раннього неонатального періоду [1].

Інфекції перинатального періоду у новонароджених поділяються на дві групи, які різняться як за етіологією, так і за часом клінічних проявів:

1) Ранні – інфікування відбувається в пологах або внутрішньоутробно, клінічні прояви з'являються в перші 48-72 години життя;

2) Пізні – інфікування відбувається під час перебування у лікувальному закладі клінічні прояви виникають через 72 години і пізніше після моменту народження.

3) Дуже пізні (більше стосується неонатального сепсису) – розвиваються після 3-х місяців життя в основному у дітей, які народились до 28 тижнів вагітності чи з імунодефіцитом.

Серед факторів ризику виникнення ранніх інфекцій у передчасно народжених слід відзначити наступні материнські перинатальні та акушерські чинники [3]:

- передчасний розрив навколоплідних оболонок, що відбувся ≥ 18 год до народження;

- хоріоамніоніт;

- колонізація матерів гемолітичними стафілококами групи В.

Передчасний розрив навколоплідних оболонок – це акушерське ускладнення, яке трапляється у третині випадків передчасних пологів і є найголовнішим фактором ризику для раннього інфікування передчаснонароджених. Цей стан зустрічається при 25 % пологів, зростаючи

до 32 % серед інфікованих новонароджених, причому антибіотикопрфілактика, яка проводиться згідно статистичних даних у 42 % матерів, не мала впливу на частоту ранніх інфекцій [4-8].

Розрив навколоплідних оболонок без інших ускладнень у терміні більше як 24 години до пологів пов'язаний з 1 %-вим збільшенням частоти неонатального сепсису, однак при хоріонамніоніті, який з ним поєднується, частота неонатальної інфекції зростає в чотири рази.

Багатоцентрове дослідження показало, що клініка хоріонамніоніту і материнська колонізація стрептококом групи В є найбільш важливими предикторами подальшого розвитку неонатальної інфекції після передчасного розриву навколоплідних оболонок [9].

Гематогенне і трансплацентарне поширення материнської інфекції характерно для передачі деяких вірусних агентів (наприклад, краснуха, цитомегаловірус), найпростіших (наприклад, токсоплазма) і трепонем (наприклад, бліда спірохета). Кілька бактеріальних патогенів (наприклад, *Listeria monocytogenes*, мікобактерії туберкульозу) можуть проникати у плід трансплацентарно, але, як правило, інфікування відбувається під час проходження плоду через колонізовані пологові шляхи. Стрептокок групи В колонізує материнський шлунково-кишковий тракт і пологові шляхи. Приблизно 25 % жінок мають безсимптомний перебіг колонізації стрептококом під час вагітності. Стрептокок групи В є причиною приблизно 50 000 материнських інфекцій на рік у жінок, але тільки 0,36 – 2 новонароджених на 1000 народжених живими інфіковані [10]. Крім того, з масивною колонізацією у терміні гестації 23 – 26 тижнів пов'язані передчасні пологи та низька маса тіла при народженні [11]. Хоча інтенсивність материнської колонізації безпосередньо пов'язана з ризиком інвазивного захворювання у новонароджених, багато матерів з низьким рівнем обмінення народжують дітей з високим рівнем інфікування. Навколоплідні води, забруднені меконієм або першородною змазкою, є поживним середовищем і сприяють зростанню ризику інфікування стрептококами та кишковою

паличкою. Незначна кількість мікроорганізмів у склепінні піхви здатна швидко розмножуватися після передчасного вилиття навколоплідних вод, що сприяє цьому парадоксу. Мікроорганізми, зазвичай, досягають кровотоку плоду в результаті аспірації або проковтування забрудненої амніотичної рідини, що призводить до бактеріємії. Висхідний шлях інфікування підтверджують такі явища, як висока ймовірність неонатальних інфекцій у матерів з передчасним вилиттям навколоплідних вод, запаленням придатків (амніоніт частіше асоціюється з неонатальним сепсисом, ніж плацентит), підвищення ризику появи інфекції у близнюка, який знаходиться ближче до пологових шляхів, а також той факт, що бактеріологічні характеристики неонатального сепсису співпадають з такими флори піхви матері.

Тривалість безводного проміжку та ймовірність неонатальної інфекції перебувають у зворотній залежності від гестаційного віку. Таким чином, чим більш недоношене немовля та чим більший проміжок між розривом навколоплідних оболонок і пологами, тим вища ймовірність неонатального сепсису [12, 13].

Крім передчасного розриву навколоплідних оболонок є і інші фактори, які збільшують ризик неонатального сепсису для передчасно народжених дітей. Передчасно народжені часто вимагають проведення інвазивних процедур, таких як катетеризація пупкової вени та інтубація трахеї. У таких немовлят поряд з загально відомою бактеріальною флорою може відбуватись інфікування цитомегаловірусом (CMV), вірусом простого герпесу (HSV), вірусом гепатиту В (HBV), токсоплазмою, мікобактеріями туберкульозу, кампілобактеріями, а також різними видами лістерій [3, 14,15].

Деякі дослідження вказують на те, що антибіотикопрофілактика в пологах призвела до зниження рівня захворюваності серед передчаснонароджених на сепсис, викликаний стрептококом групи В, але ж одночасно зростає частота грам-негативного сепсису, і загальний рівень захворюваності на неонатальний сепсис не змінюється [10, 16-18].

Інвазія збудника до організму передчасно народженого призводить до складної взаємодії інфекційного агента та макроорганізму, що може мати різні сценарії у своєму розвитку – від збиткової активації до стану імунодефіциту, аутодеструктивних процесів. Оригінальна гіпотеза патогенезу сепсису, згідно до якої причиною несприятливих наслідків при сепсисі є агресивність імунної активації у всіх несприятливих наслідках, протиставлена новим фактам, які показують, що виникнення патологічних змін при септичному стані найкраще пояснюється мітохондріальною і клітинною дисфункцією [19].

Система імунного захисту новонародженого формується в процесі ембріогенезу та в постанатальному періоді: центральні органи імунітету, імунокомпетентні клітини, система інтерферонів, комплементу, макрофагів, головна система гістосумісності. Хоча плід до моменту пологів має сформовану лімфатичну тканину, тимус і кістковий мозок, для новонародженого, особливо для передчасно народженого, характерним є імунодефіцитний стан, що зумовлений більш низькою активністю та якісними змінами нейтрофілів, макрофагів та клітин ендотелію, відмінностями профілю цитокінів, низькою активністю системи комплементу.

РОЗДІЛ 2. ЧАСТОТА РАННІХ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ СЕРЕД ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

На тлі величезних досягнень в таких сферах перинатології як догляд, харчування, лікування та профілактика дихальної недостатності і легеневої гіпертензії частота бактеріальних інфекцій залишається досить високою і не має тенденції до зменшення. За даними ВООЗ ранній неонатальний сепсис трапляється у 2,6 разів частіше, ніж пізній. Бактеріальні інфекції раннього неонатального періоду у передчасно народжених проявляються у вигляді бактеріємії, пневмонії, менінгіту та інфекцій сечовивідних шляхів. Смертність від ранніх інфекцій становить 40 %, перевищує таку у неінфікованих передчасно народжених в 3 рази. Сепсис і пневмонія – найголовніші прояви інфекції у перші 28 діб життя передчасно народженого, які несуть за собою високий ризик смертності та інвалідизації, зокрема 750 тис – 1,2 млн щорічних смертей новонароджених у світі [2]. Головну роль в кількості несприятливих клінічних результатів відіграє неонатальний сепсис, його частота, за даними різних авторів, становить від 0,5 до 8,0 на 1000 народжених живими [3]. Найбільш висока його частота спостерігається у країнах з низьким економічним рівнем, а також у дітей з низькою вагою при народженні (НМТ), з асфіксією в пологах (низькою оцінкою за шкалою Апгар), а також у немовлят чоловічої статі. Деякі багатоцентрові клінічні дослідження, що проводилися нещодавно серед дуже мало вагових передчаснонароджених з інфекціями, вказують на частоту пневмонії близько 8,6 %, раннього неонатального сепсису – 7 % [20]. Хоча антибіотикопрфілактика в пологах знизилася рівень ранньої інфекції, викликаній стрептококом групи В, досі цей вид збудника залишається головною причиною неонатального сепсису. Деякі дослідження вказують на зростання рівня раннього неонатального сепсису серед новонароджених з дуже низькою масою тіла, викликаного грам-негативними бактеріями групи кишкової палички [10].

Приблизно 21 мільйон вагітних жінок у світі колонізовані стрептококами групи В (близько 18%), цей збудник є провідною причиною сепсису новонароджених, хоча кишкова паличка також нещодавно стала однією з головних етіологічних причин. Разом вони складають приблизно 70% випадків раннього неонатального сепсису. У 2018 році сепсис став причиною 375 000 летальних випадків у неонатальному періоді, що складає 15% від усіх випадків неонатальної смертності [21 – 23].

Досі немає узгодженості щодо ключових клінічних критеріїв раннього неонатальних інфекцій у передчасно народжених дітей, до того ж симптоми і ознаки сепсису у зазначеного контингенту дітей є досить різноманітними, важко правильно і своєчасно встановити діагноз, а також оцінити ступінь важкості [24]. У цих випадках лікар стикається з суперечливою дилемою у прийнятті рішень. З одного боку, є прагнення до мінімізації непотрібного призначення антибіотиків, а з іншого боку, є переконливі докази того, що своєчасне і коректне введення антибіотиків рятує життя [25]. Передчасно народжені діти є дуже гетерогенною когортою за особливостями перебігу антенатального, інтранатального періодів і періоду ранньої адаптації. Знання достовірних факторів ризику, а також біомаркерів сепсису можуть стати інформаційною основою для забезпечення процесу прийняття рішень у цій ситуації.

Клінічні особливості включають неспецифічні симптоми сепсису [26-27], симптоми з боку серцево-судинної системи – кардіоваскулярні (тахікардія/брадікардія, гіпотензія) та погана перфузія [28 – 29], респіраторні симптоми (апное, ціаноз, тахіпное, потреба у респіраторній підтримці, та збільшення кисневої підтримки [30, 31]), нестабільна температура (підвищення або зниження [32]), симптоми з боку ЦНС (летаргія, гіпотонія, та судоми [28, 33]), та проблеми з харчуванням [28]. У деяких дослідженнях неонатальний сепсис визначається тривалістю антимікробного лікування (щонайменше 5 діб або більше) [33, 34]. Вивченню біомаркерів сепсису присвячено 3370 досліджень, в яких вивчалась діагностична цінність 178

біомаркерів сепсису, але широко використовуються тільки два – С-реактивний білок (СРБ) та прокальцитоніновий тест (PCT) [35]. Однак, нещодавно проведений мета-аналіз оскаржує [36] і наступні контрольовані дослідження PCT [37] дали суперечливі результати щодо діагностичної цінності зазначених маркерів. Тому залишається актуальною потреба в пошуку маркерів ранніх інфекцій, і, перш за все, сепсису, у передчасно народжених дітей з метою прогнозування розвитку у них захворювання та своєчасного призначення антибактеріальної терапії. Більшість авторів пропонує лабораторні дані інкорпорувати в клінічний статус дитини, зокрема СРБ [28, 29], загальну кількість лейкоцитів [28, 38, 39], метаболічний ацидоз [28, 39], співвідношення незрілих лімфоцитів до їх загальної кількості [28], нейтропенія [29], тромбоцитопенія [28], гіперглікемія [39] або гіпоглікемія [40]. Але про зовсім інші тенденції свідчать, наприклад, Хорнік С.П. та ін [41, 42], які ретроспективно вивчивши діагностичну цінність загальної кількості лейкоцитів ($5,000/\text{mm}^3$ – $19,000/\text{mm}^3$), абсолютної кількості нейтрофілів ($\geq 1,500/\text{mm}^3$) та співвідношення незрілих нейтрофілів до зрілих (< 0.2) у більш ніж 200 000 передчасно народжених 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 et al [43] зробив висновок, що існують широкі внутрішньо- і міжлабораторні варіації тлумачень для нейтрофілів (15-72 %, SD, 11 %) і для незрілих форм (4-64 %, SD, 11 %). Це дослідження показує величезну мінливість інтерпретації зазначених показників, і, таким чином, пропонує обмежити застосування коефіцієнта співвідношення незрілих форм нейтрофілів до зрілих в якості критерію визначення сепсису.

Зміни у температурі тіла є одним із визначальних критеріїв педіатричного сепсису [32]. Але передчасно народжені діти не в змозі підтримувати нормальну температуру внаслідок фізіологічної незрілості, а не внаслідок сепсису. Підтвердженням цієї думки є дослідження Voora та ін

[44], які продемонстрували, що серед 10092 доношених новонароджених тільки 1 % мав температуру більше ніж 37,8 °С протягом 4 днів після народження, проте лише 10 % з них мали позитивну культуру крові.

Хоча позитивна культура часто вважається "золотим стандартом" визначення інфекції культуро-негативний клінічний сепсис діагностується доволі часто у всіх вікових групах [33]. У дослідженні автор показує, що у новонароджених з підтвердженою інфекцією при розтині, їх передсмертні посіви крові в 14 % випадків були негативними [45]. В іншому дослідженні показано, що у 38 % новонароджених (ГВ менше 34 тижнів) з культуропозитивним бактеріальним менінгітом культура крові була негативною [46]. Крім того, хибно негативний результат культури крові може бути у випадку, коли новонароджені часто мають низьку кількість колоній бактеріємії або їх нульову кількість у випадку недостатнього обсягу крові взятого на дослідження [47]. Тому на тепер вважається, що якщо дитина має негативними кров або інші локуси, але в неї наявні ознаки, що стосуються інфекції, вважається, що у дитини є клінічний сепсис [31].

Інфекції, специфічні для перинатального періоду, бактеріальний сепсис новонароджених та уроджені пневмонії посідають I рангове місце в структурі захворюваності передчасно народжених дітей. Але слід відмітити, що ВУІ можуть шифруватись під іншими діагнозами та не входять в офіційну статистику лікувального закладу і МОЗ, що свідчить про значно більшу частоту даної патології серед зазначеного контингенту дітей.

Клінічний перебіг ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей є різноманітним із залученням багатьох органів та систем організму. Наше дослідження показало, що найчастіше діти потребували застосування ШВЛ після народження, майже у половини дітей відмічалися епізоди артеріальної гіпотензії, харчової інтолерантності, у 23 % дітей – рання жовтяниця, дещо рідше виявлялись судоми, набряки, олігурія та геморагічний синдром, що також підтверджує не специфічність клінічних

проявів ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей (табл. 1).

Таблиця 1

Основні клінічні прояви ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей обстежених груп, n (%)

Прогностичні змінні	Діти з бактеріальними інфекціями n=121	Діти без бактеріальних інфекцій n=31	p
Епізоди артеріальної гіпотензії	50 (41,2)	0	<0,001
Застосування ШВЛ	71 (58,7)	0	<0,001
Олігоурія	8 (6,6)	0	0,141
Харчова інтолерантність	62 (51,4)	0	<0,001
Судоми	9 (7,4)	0	0,117
Набряки	10 (8,3)	0	0,098
Геморагічний синдром	4 (3,3)	0	0,305
Рання жовтяниця	29 (24,0)	3 (9,7)	0,082

Більш детальний аналіз системної гемодинаміки показав, що середнє значення максимальної ЧСС у дітей з ранніми бактеріальними інфекціями та без вказаного захворювання було майже однаковим, проте мінімальний систолічний, діастолічний та середній АТ були достовірно нижчими, ніж аналогічні показники у дітей без ранніх бактеріальних інфекцій (табл. 2). Погодинний діурез, який свідчить про адекватність гемодинаміки, був також достовірно нижчим у дітей з інфекціями, ніж у дітей без інфекцій.

Таблиця 2

Основні показники гемодинаміки у передчасно народжених дітей обстежених груп в 1 добу життя, (M±m)

Прогностичні змінні	Основна група n=121	Контроль на група n=31	ВШ 95% ДІ	p
Максимальна ЧСС (уд/хв)	153,4±1,29	148,9±2,36	1,03(0,99-1,06)	0,107
Мінімальний систолічний АТ (мм.рт.ст)	54,1±0,81	64,3±1,20	0,87 (0,83-0,92)	<0,001
Мінімальний діастолічний АТ (мм.рт.ст)	26,3±0,69	33,1±0,63	0,86 (0,80-0,93)	<0,001
Мінімальний середній АТ (мм.рт.ст)	32,9±0,68	39,9±0,71	0,87(0,81-0,93)	<0,001
Діурез (мл/кг/год)	2,2±0,14	3,4±0,74	0,64(0,4-1,01)	0,05

Таким чином, артеріальна гіпотензія є частим симптомом у передчасно народжених дітей з ранніми бактеріальними інфекціями, що зумовлює пошук патогенетичних механізмів її виникнення.

РОЗДІЛ 3. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ РАННІХ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

3.1 Анамнестичні та клінічні фактори розвитку бактеріальних інфекцій раннього неонатального періоду у передчасно народжених дітей

Для ідентифікації факторів ризику, які достовірно асоціюються з розвитком ранніх інфекцій, визначено групу чинників, що стосуються соматичного стану здоров'я жінки (8 кандидатів), особливостей перебігу антенатального (12 кандидатів) та інтранатального періодів (10 кандидатів), а також медико-демографічних і клінічних факторів (відповідно 4 та 16), що характеризують стан новонародженого відразу після народження та в першу добу життя.

Вивчення зв'язку між факторами, що характеризують соматичний стан жінки, та розвитком ранніх інфекцій у передчасно народжених дітей не виявило жодних асоціацій (табл. 3).

Таблиця 3

Асоціації між окремими факторами, що характеризують соматичний стан жінки та розвитком бактеріальних інфекцій раннього неонатального періоду у передчасно народжених дітей

Прогностичні змінні	Основна група n=121	Контроль на група n=31	ВШ 95% ДІ	p
Вік матері, років (M±m)	27,8±0,41	27,9±0,85	0,99 (0,92-1,08)	0,919
Куріння, n (%)	5 (4,1)	2(6,5)	0,62 (0,16-3,39)	0,586
Серцево-судинні хвороби, n (%)	4 (3,3)	4 (12,9)	0,23 (0,04-1,34)	0,055
Захворювання нирок, n (%)	14 (11,6)	4 (12,9)	0,88 (0,25-3,98)	0,837
Ендокринна патологія, n (%)	12 (9,9)	4 (12,9)	0,74 (0,20-3,41)	0,629

у т.ч.:	3 (9,7)	1 (0,8)	0,51 (0,04-5,79)	0,586
- цукровий діабет				
- захворювання щито-видної залози	5 (4,1)	2 (6,5)	1,3 (0,15-11,59)	0,812
Онкозахворювання, n (%)	5 (4,1)	2 (6,5)	1,3 (0,15-11,59)	0,812

З дванадцяти, обраних нами кандидатів прогностичних змінних антенатального періоду, які, можливо, пов'язані з розвитком ранніх інфекцій, при простому регресійному логістичному аналізі достовірно асоціювались тільки наявність у жінки абортів в анамнезі (ВШ 3,33), тривалість безводного періоду (ВШ 1,02) та передчасне вилиття навколоплідних вод (ВШ 4,37) (табл. 4). При цьому передчасне вилиття навколоплідних вод має більший вплив на розвиток ранніх інфекцій, ніж наявність абортів у анамнезі. Такі результати частково узгоджуються з останніми літературними даними щодо материнських факторів ризику ранніх інфекцій у новонароджених, зокрема визначається, що фактором ризику раннього інфікування є розрив навколоплідних оболонок, тривалість безводного проміжку більше ніж 18 год [9].

Таблиця 4

Асоціації між окремими факторами антенатального періоду та розвитком ранніх інфекцій у передчасно народжених дітей

Прогностичні змінні	Основна група n=121	Контрольна група n=31	ВШ 95% ДІ	p
Аборти в анамнезі, n (%)	40 (33,1)	4 (12,9)	3,33(1,09-10,17)	0,035
Невиношування вагітності, n (%)	19 (15,7)	3 (9,7)	1,74 (0,48-6,30)	0,4
Мертвонародження, n	2 (1,7)	0 (0)	-	0,633

(%)				
Гестоз, n (%)	22 (18,2)	6 (19,4)	0,93 (0,34-2,53)	0,881
Загроза переривання вагітності, n (%)	56 (46,3)	15 (48,4)	0,92 (0,42-2,02)	0,834
Анемія, n (%)	18 (14,9)	5 (16,1)	0,91 (0,31-2,68)	0,862
ФПН, n (%)	35 (28,9)	13 (41,9)	0,56 (0,25-1,27)	0,167
Багатоводдя, n (%)	14 (11,6)	1 (3,2)	3,93 (0,50-31,07)	0,195
Маловоддя, n (%)	12 (9,92)	4 (12,9)	0,74 (0,22-2,49)	0,630
Кольпіт, n (%)	42 (34,71)	8 (25,81)	1,53 (0,63-3,71)	0,349
Тривалість безводного проміжку, год (M±m)	36,73	10,04	1,02 (0,99-1,06)	0,03
Передчасне вилиття навколоплідних вод, n (%)	73 (60,33)	8 (25,81)	4,37 (1,81-10,57)	0,001

Аналізуючи фактори інтранатального ризику (табл. 5), ми визначили, що тривалість II періоду пологів у матерів дітей з ранніми бактеріальними інфекціями була достовірно довшою (ВШ 0,93), ніж у дітей без таких інфекцій. Достовірно частіше асоціювались з розвитком ранніх бактеріальних інфекцій у групі передчасно народжених візуальні зміни в плаценті (ВШ 7,8). На межі статистичної значущості був зв'язок між розвитком бактеріальної інфекції та народженням дитини шляхом операції кесаревого розтину у зв'язку з дистресом плода (ВШ 0,073) і захворюванням матері під час пологів (ВШ 2,47). Результати наших досліджень співпадають з повідомленнями інших авторів, зокрема у керівництві щодо антибактеріальної терапії ранніх інфекцій NICE (2012р.) лікування жінки антибіотиками парентерально в будь-який час під час пологів, а також у 24-годинному проміжку до та після народження дитини вважаються факторами високого ризику розвитку раннього інфікування новонародженого.

Таблиця 5

Асоціації між окремими факторами інтранатального періоду та розвитком ранніх інфекцій у передчасно народжених дітей

Прогностичні змінні	Основна група n=121	Контрольна група n=31	ВШ 95% ДІ	p
Кількість пологів у матері, M±m	1,7±0,14	1,8±0,09	1,23 (0,76-1,99)	0,30
Тривалість I періоду пологів (хвилин), M±m	353,1±24,84	345,8±19,19	0,99 (0,99-1,00)	0,37
Тривалість II періоду пологів (хвилин), M±m	23,9±1,39	31,1±1,83	0,93 (0,86-0,99)	0,037
Відшарування плаценти, n (%)	9 (7,4)	0	-	0,120
Обвиття пуповиною, n (%)	6 (4,9)	0	-	0,248
Кесарський розтин, n (%)	67 (55,4)	13 (41,9)		0,181
Кесарський розтин у зв'язку з рубцем на матці, n (%)	12 (9,9)	3 (9,7)	1,03 (0,27-3,89)	0,968
Кесаревий розтин у зв'язку з дистресом плода, n (%)	40 (33,3)	5 (16,1)	2,57 (0,92-7,19)	0,073
Кесарський розтин у зв'язку з гестозом, n (%)	24 (19,8)	4 (12,9)	1,67 (0,53-5,23)	0,378
Сідничне або ножне передлежання, n (%)	16 (13,2)	3 (9,7)	0,7 (0,19-2,58)	0,596
Багатоплідна вагітність, n (%)	22 (18,2)	6 (19,3)	0,93 (0,34-2,53)	0,881
Хвороба матері під час	39 (32,3)	5 (16,1)	2,47 (0,88-6,92)	0,085

пологів, n (%)				
Візуальні зміни в плаценті, n (%)	25 (20,7)	1 (3,2)	7,8 (1,01-60,10)	0,013
Кесарський розтин у зв'язку з рубцем на матці, n (%)	12 (9,9)	3 (9,7)	1,03 (0,27-3,89)	0,968

До медико-демографічних факторів ризику, які ймовірно мали асоціюватися з розвитком ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей було віднесено такі прогностичні змінні: гестаційний вік, маса тіла при народженні, довжина тіла, окружність голови, стать та фізичний розвиток відповідно до перцентилів шкали фізичного розвитку ВООЗ. Як свідчать результати дослідження (табл. 6), маса тіла та гестаційний вік при народженні достовірно асоціюються з розвитком бактеріальної інфекції (ВШ 0,998 та 036 відповідно). Відповідно довжина та окружність голови, які залежать від гестаційного віку, також пов'язані з розвитком ранніх бактеріальних інфекцій. Проте ні затримка фізичного розвитку, ні стать не впливають на розвиток даного стану в зазначеного контингенту дітей.

Таблиця 6

Асоціації між окремими медико-демографічними факторами та розвитком ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей

Прогностичні змінні	Основна група n=121	Контрольна група n=31	ВШ 95% ДІ	p
Гестаційний вік (тижні), M±m	32,6±0,20	35,2±0,19	0,36 (0,24-0,53)	0,001
Маса при народженні (грами), M±m	1973,0±48,4	2232,0±64,2	0,998 (0,998-0,999)	0,014
Довжина тіла (см), M±m	43,1±0,37	45,4±0,44	0,83 (0,73-0,94)	0,004

Окружність голови (см), M±m	30,5±0,24	32,1±0,28	0,73 (0,59-0,89)	0,003
Стать (хлопчики), n (%)	73 (60,3)	23 (74,2)	1,89 (0,78-4,57)	0,158
Фізичний розвиток менше за 10 перцентиль, n (%)	8 (6,61)	5 (16,13)	0,37 (0,11-1,22)	0,101

Вивчення стану дитини при народженні засвідчило, що діти з основної групи мали достовірно нижчу оцінку за шкалою Апгар, ніж діти групи порівняння як на першій, так і на п'ятій хвилині. Діти з РБІ достовірно частіше потребували заходів первинної реанімації, зокрема оксигенотерапії, інтубації трахеї та ШВЛ (табл. 9).

Таким чином, основними факторами ризику розвитку ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей при простому регресійному логістичному аналізі виявились материнські фактори ризику – аборти в анамнезі (ВШ 3,33), передчасне вилиття навколоплідних вод (ВШ 4,37), тривалість безводного проміжку (ВШ 1,02), тривалість II періоду пологів (ВШ 9,93), візуальні зміни в плаценті (ВШ 7,8), та фактори ризику з боку дитини – гестаційний вік (ВШ 0,36) та маса при народженні (ВШ 0,998), оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах (ВШ 0,12 та ВШ 0,28), проведення заходів з первинної реанімації новонароджених (ВШ 16,8), зокрема ШВЛ, інтубації трахеї та оксигенотерапії (табл. 7).

Таблиця 7

Асоціації між факторами ризику, що характеризують стан дитин відразу після народження та розвитком ранніх інфекцій у передчасно народжених дітей

Прогностичні змінні	Основна	Контроль	ВШ 95% ДІ	p
---------------------	---------	----------	-----------	---

	група n=121	ьна група n=31		
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині, M±m	6,1±0,14	7,4±0,09	0,12 (0,05-0,31)	<0,001
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині, M±m	6,8±0,10	7,8±0,13	0,28 (0,16-0,49)	<0,001
Проведення реанімаційних заходів, n (%)	65 (53,7)	2 (6,5)	16,8 (3,84-3,70)	<0,001
у т.ч.:	62(51,2)	1(3,2)	31,53 (4,17-38,6)	<0,001
- оксигенотерапія				
- інтубація трахеї	28(18,4)	0(0)	-	<0,001
- ШВЛ	41 (33,9)	0(0)	-	<0,001

3.2 Біомаркери ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей

У розділі 3.1. показано, що клініка ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей дуже різноманітна та супроводжується залученням в інфекційний процес багатьох органів і систем. Появу більшості симптомів у передчасно народженої дитини з ранніми бактеріальними інфекціями можна пояснити не тільки інфікуванням, але і її морфофункціональною незрілістю, тому основними діагностичними критеріями у постановці діагнозу можуть стати біомаркери – лабораторні та бактеріологічні показники. Метою даного етапу дослідження стало вивчення асоціацій між окремими біомаркерами та розвитком ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей. Нами було визначено 9 лабораторних та 8 бактеріологічних кандидатів, які ймовірно пов'язанні з розвитком ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей.

З усіх лабораторних біомаркерів, які ми вивчали, достовірну значущість мали тільки СРБ, кількість моноцитів та сечовина, тоді як такі

широко відомі маркери (кількість лейкоцитів, питома вага незрілих клітин, низька кількість тромбоцитів) – ні (табл. 8). Про подібні тенденції йдеться і в іноземних джерелах, які на підставі рандомізованих контрольованих досліджень серед передчасно народжених дітей, свідчать про те, що більшість традиційно вживаних лабораторних показників не є корисними для встановлення діагнозу неонатального сепсису в будь-який термін [41-43].

Таблиця 8

Асоціації між окремими лабораторними біомаркерами та розвитком ранніх інфекцій у передчасно народжених дітей на 1 добу життя

Показники	Основна група n=121	Контроль на група n=31	ВШ 95% ДІ	p
Лейкоцити крові (*10 ⁹ /л), M±m	12,7±0,63	11,9±0,5	1,03 (0,95-1,11)	0,304
Абсолютна кількість нейтрофілів (*10 ⁹ /л), M±m	7,3±0,42	7,58±0,39	0,98 (0,89-1,07)	0,711
Відношення незрілих нейтрофілів до зрілих, M±m	0,28±0,04	0,20±0,01	4,74 (0,17-29,94)	0,357
Тромбоцити на 1-2 добу (*10 ⁹ /л), M±m	195,4±3,7	204,0±8,0	0,99 (0,98-1,01)	0,343
Паличкоядерні нейтрофіли (%),M±m	10,5±0,54	10,5±0,58	1,00 (0,93-1,08)	0,964
Моноцити (%),M±m	7,0±0,30	5,3±0,57	1,18 (1,03-1,35)	0,013
Моноцити >6,5%, n (%)	66 (54,6)	8 (25,8)	3,45 (1,43-8,32)	0,004
СРБ (мг/л), M±m	7,1±0,84	4,2±1,10	1,48 (1,07-2,03)	0,06
Глюкоза крові (ммоль/л), M±m	3,6±0,11	3,3±0,12	1,38 (0,85-2,22)	0,05
Глюкоза >2,8 ммоль/л, n (%)	13 (10,7)	1 (3,2)	3,61 (0,45-28,72)	0,225

Сечовина, (ммоль/л), M±m	4,6±0,25	3,8±0,24	1,23(0,69-2,18)	0,04
Креатинін, (мкмоль/л), M±m	83,1±7,09	82,4±17,1	1,00 (0,99-1,01)	0,974

Результати наших досліджень співпадають з даними інших авторів щодо обмеження застосування коефіцієнта співвідношення незрілих форм нейтрофілів до зрілих в якості критерію визначення сепсису у передчасно народжених дітей [43].

Вважається, що позитивна культура крові є критерієм і стандартом визначення інфекції, проте, у нашому дослідженні позитивну культуру крові виявлено лише в 5 із 27 посівів (18,5 %) у дітей з клінічними ознаками сепсису, а позитивні результати в інших локусах – у 53 із 238 посівів (22,3 %), що свідчить про недостатню чутливість зазначеного методу при постановці діагнозу (табл. 9).

Таблиця 9

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

Локуси	Усього	Види мікроорганізмів		
		Гр(+)	Гр(-)	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)

Аналіз видового спектру мікроорганізмів показав, що у локусах дітей, обстежених у I добу життя, переважали: *St. epidermidis* – в 5,04 % (12 з 238)

посівів, *Enterobacter* spp. – 4,6 % (11 з 238), *E. coli* – 2,9 % (7 з 238), *St. aureus* – 2,5 % (6 з 238). Результати наших досліджень співпадають з даними інших авторів, які також вказують на переважання Гр(-) культури у передчасно народжених дітей при первинному бактеріологічному дослідженні. Зокрема, вказано, що у країнах, що розвиваються, з раннім сепсисом новонароджених частіше асоціюються *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* та *Acinetobacter*. З грам-позитивних бактерій найбільш частими є *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* [48].

Враховуючи часте діагностування культуро-негативного сепсису у всіх клінічно-вікових групах в тому числі і у передчасно народжених [31, 47], великий відсоток хибно-негативних результатів посівів крові, пов'язаний з низькою кількістю бактеріальних колоній, зазвичай малим об'ємом крові, взятої на дослідження [47], прийнято доцільним виставляти сепсис клінічно при наявності у дитини ознак інфекції, навіть при негативному бактеріологічному дослідженні [31].

3.3 Предикторна модель розвитку бактеріальних інфекцій у ранньому неонатальному періоді у передчасно народжених дітей

Як було зазначено вище в таблицях, найбільший вплив на розвиток ранніх інфекцій у передчасно народжених дітей мають гестаційний вік, аборти в анамнезі, передчасний розрив оболонок, візуальні зміни плаценти, шкала Апгар на 1 та 5 хвилини та рівень моноцитів більше за 6,5 %. Тому саме ці прогностичні змінні включено в покроковий множинний логістичний регресійний аналіз.

Як представлено у табл. 10 кожний додатковий тиждень гестаційного віку зменшує шанси дитини мати ранні інфекції ($\beta = -1,024$). При цьому площа над ROC кривою становить 0,8661. Додавання в прогностичну модель наступного фактору ризику – передчасний розрив навколоплідних оболонок – збільшує прогностичні характеристики моделі на 1,3%, додавання візуальних змін в плаценті – на 1,7 %, додавання лабораторного критерію

рівень моноцитів – на 1,3 %, низька оцінка за шкалою Апгар – відразу на 3,7 %. Інші змінні (аборти в анамнезі, маса при народженні, оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині, рівень СРБ, хвороба під час пологів, операція кесаревого розтину при дистресі плоду) не призводили до будь-якого поліпшення в прогнозування, тому вони були виключені з остаточної моделі.

Таблиця 10

Розподілення прогностичних змінних у множинній покроковій логістичній регресійній моделі прогнозування розвитку ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей

Змінні	β	m	ВШ	95% ДІ	Площа під ROC кривою	% збільшення площі
Гестаційний вік (в тижнях)	-0,786	0,236	0,455	0,286-0,724	0,8661	-
Передчасний розрив оболонки (так, ні)	0,989	0,609	2,689	0,815-8,871	0,8777	1,3
Візуальні зміни плаценти (так, ні)	1,699	1,410	5,470	0,345-86,746	0,8922	1,7
Рівень моноцитів >6,5% у 1 добу життя (так, ні)	0,944	0,647	2,571	0,722-9,148	0,9036	1,3

Оцінка за шкалою Апгар (у балах) на 1 хвилині	-2,076	0,744	0,125	0,0291-0,538	0,9370	3,7
---	--------	-------	-------	--------------	--------	-----

Як представлено на рис. 1 діагностичні характеристики нашої фінальної моделі були досить високими, а площа під ROC кривою – максимальною.

```

. . estat classification, cutoff(0.8)
Logistic model for Group
Classified |----- True -----| Total
            | D       ~D      |
+          |  99      4       |  103
-          |  19     27      |  46
-----|-----|-----
Total    |  118    31      |  149
Classified + if predicted Pr(D) >= .8
True D defined as Group != 0
-----|-----|-----
Sensitivity          Pr( +| D)   83.90%
Specificity          Pr( -| ~D)   87.10%
Positive predictive value Pr( D| +)   96.12%
Negative predictive value Pr(~D| -)   58.70%
-----|-----|-----
False + rate for true ~D Pr( +|~D)   12.90%
False - rate for true D  Pr( -| D)   16.10%
False + rate for classified + Pr(~D| +)   3.88%
False - rate for classified - Pr( D| -)   41.30%
-----|-----|-----
Correctly classified          84.56%

. Troc
Logistic model for Group
number of observations = 149
area under ROC curve = 0.9370

```

Рис.1 Операційні характеристики прогностичної клінічної моделі розвитку ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей.

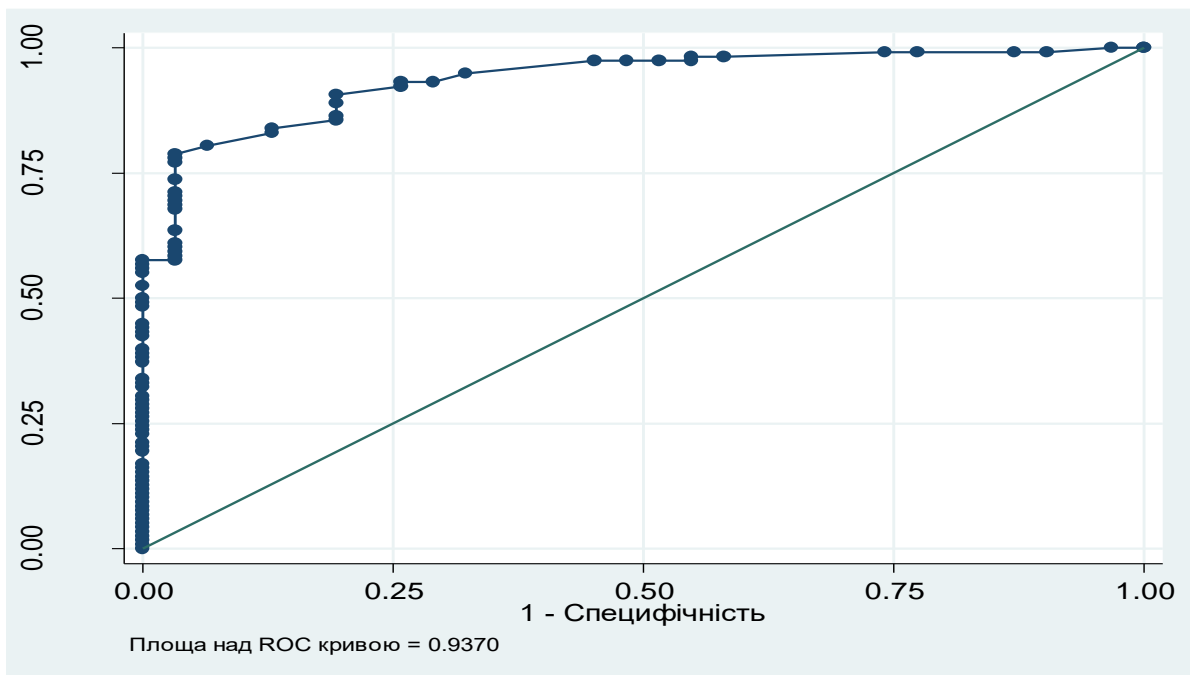


Рис. 2 ROC-крива клінічної прогностичної моделі розвитку ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей

Отже, ранні бактеріальні інфекції залишаються серйозною проблемою передчасно народжених дітей, що підтверджується відсутністю позитивної динаміки у зниженні вказаної патології за останні роки; займанням I рангового місця в структурі смертності та захворюваності зазначеного контингенту дітей. Клінічний перебіг бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей є різноманітним і характеризується залученням багатьох органів та систем організму, зокрема застосування ШВЛ відразу після народження потребували 58,7 % дітей, епізоди артеріальної гіпотензії відмічалися у 41,2 % дітей, харчова інтолерантність – у 51,4 %, рання жовтяниця – у 23 % дітей, дещо рідше спостерігались судоми, набряки, олігурія та геморагічний синдром.

ВИСНОВКИ:

1. Бактеріальні інфекції раннього неонатального періоду залишаються серйозною проблемою передчасно народжених дітей, що підтверджується відсутністю позитивної динаміки у зниженні частоти вказаної патології за останні роки; займанням I рангового місця в структурі смертності та захворюваності зазначеного контингенту дітей.
2. З розвитком бактеріальних інфекцій раннього неонатального періоду у передчасно народжених дітей достовірно асоціюється комплекс перинатальних факторів: аборти в анамнезі (ВШ 3,33), передчасне вилиття навколоплідних вод (ВШ 4,37), тривалість безводного проміжку (ВШ 1,02), тривалість II періоду пологів (ВШ 9,93), візуальні зміни в плаценті (ВШ 7,8), гестаційний вік (ВШ 0,36) та маса при народженні (ВШ 0,998), оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвиликах (ВШ 0,12 та ВШ 0,28), проведення заходів з первинної реанімації новонароджених (ВШ 16,8), зокрема ШВЛ, інтубації трахеї та оксигенотерапії, а також лабораторних показників – кількість моноцитів (ВШ 1,18) та СРБ (ВШ 1,38).
3. Прогностична модель розвитку бактеріальних інфекцій раннього неонатального періоду, яка включала гестаційний вік дитини, передчасний розрив оболонок, візуальні зміни плаценти, рівень моноцитів $>6,5\%$, оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині має високі операційні характеристики, зокрема чутливість $83,9\%$, специфічність $87,1\%$, ППЗ – $96,12\%$, ПНЗ – $58,7\%$ та площу над ROC-кривою – $0,937$. Цю прогностичну модель потенційно можна використовувати з метою предикції бактеріальних інфекцій раннього неонатального періоду у передчасно народжених дітей.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Шуцько Є. Є. Гнійно-септичні захворювання у новонароджених. Неонатальний сепсис / Є. Є. Шуцько, О. О. Костюк, Ю. Ю. Краснова // Педіатрія: Нац. підруч.; під.ред. проф. В.В. Бережного. – К., 2013. – Т.1 – С. 150-167.
2. Stefanovic I. M. Neonatal sepsis / I. M. Stefanovic // Biochemia Medica. – 2011. – Vol. 21, №3 – P. 276-281.
3. 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. – 2009. – Vol. 201, № 1. – P. 38.
4. Weisman L. E. Premature rupture of the membranes: neonatal consequences / L. E. Weisman, G. B. Merenstein // Semin Perinatol. – 1996 – Vol. 20. – P.375-380.
5. Aagard-Tillery K. M. Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management / K. M. Aagard-Tillery, F. S. Nuthalapaty, P. S. Ramsey [et al.] // Am J Perinatol. – 2005. – Vol. 22. – P. 287-297.
6. Menon R. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes / R. Menon, S. J. Fortunato // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2007. – Vol. 21. – P.467-478.
7. Buchanan S. L. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome [електронний ресурс] / S. L. Buchanan, C. A. Crowther, K. M. Levett [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437525> .
8. Choudhury A. M. Determination of risk factors of neonatal pneumonia / A. M. Choudhury, S. Nargis, A. H. Mollah [et al.] // Mymensingh Med J. – 2010. – Vol. 19. – P 323-329.

9. Seaward P. G. International multicenter term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. *Premature Rupture of the Membranes* / P. G. Seaward, M. E. Hannah, T. L. Myhr [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol.179(3 Pt 1). – P.635-639.
10. Levine E. M. Intrapartum Antibiotic Prophylaxis Increases the Incidence of Gram-Negative Neonatal Sepsis / E. M. Levine, V. Ghai, J. J. Barton [et al.] // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* – 1999. – Vol. 7, № 4. – P.210-213.
11. 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.* 2011. – Vol. 30, №9. – P. 759-763.
12. Polin R. A. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. The comitee on fetus and newborn and the comitee on infectious disease / R. A. Polin, S. Denson, M. T. Brady// *Pediatrics.* – 2012. –.Pediatrics.– Vol. 129, № 5.–P. 1006-1015.
13. Brady M. T. Prevention and Management of Infants With Suspected or Proven Neonatal Sepsis [Електронний ресурс] / М. Т. Brady, R. А. Polin // *Pediatrics.*– 2013.– Vol.132, № 1.–P.166-168.
14. Singhi S. Guidelines for treatment of septic shock in resource limited environments / S.Singhi, P. Khilnani, R.Lodha [et al.] // *Journal of Pediatrics Infection Diseases.*–2009.–Vol. 4.–P. 173-192.
15. Костюк О. О. Ранній неонатальний сепсис. Основні напрямки діагностики та лікування / О. О. Костюк, Є. Є. Шунько, Ю. Ю. Краснова // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* – 2014. – Т. IV, № 3(13). – С. 104-109.
16. [Gasparović](#) V. E. The role of antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes / V. E. [Gasparović](#), S. G. [Ahmetasević](#), P. [Beljan](#) // *Coll Antropol.* – 2014. – Vol. 38, № 2. – P.653-657.

17. [Chan](#) G. J. The effect of intrapartum antibiotics on early-onset neonatal sepsis in Dhaka, Bangladesh: a propensity score matched analysis / G. J. [Chan](#), E. A. [Stuart](#), M. [Zaman](#), A. A. [Mahmud](#) // [BMC Pediatr.](#) – 2014. – Vol. 17, № 14. – P. 104.
18. Bizzarro M. J. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis / M. J. Bizzarro // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 121, № 4. – P. 689-696.
19. Andrades M. E. Bench-to-bedside review: Sepsis – from the redox point of view / M. E. Andrades, A. Morina, S. Spasić [et al.] // *Crit Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. 230.
20. Wójkowska-Mach J. Early-onset infections of very-low-birth-weight infants in Polish neonatal intensive care units / J. Wójkowska-Mach, M. Borszewska-Kornacka, J. Domańska [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2012. – Vol. 31. – P. 691-695.
21. Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative Working Group. The Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative: a call for collaboration and action by 2030. *Lancet Glob Health.* 2017;5(4):e390-e1.
22. Lawn JE, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J, et al. Group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children: why, what, and how to undertake estimates? *Clin Infect Dis.* 2017;65 (Suppl 2):S89-S99.
23. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics.* 2011;127(5):817- 26
24. 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
25. Kumar A. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock /

- A. Kumar, D. Roberts, K. E. Wood // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1589-1596.
26. Kuhn P. A. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of prophylactic recombinant granulocyte-colony stimulating factor in preterm neonates with neutropenia / P. A. Kuhn, J. Messer, A. Paupe // *J Pediatr.* – 2009. – Vol. 155. – P. 324-330.
27. Dutta S. Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis / S. Dutta, M. M. Levy, J. M. Carlet // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2010. – Vol. 95. – P. 99-103.
28. Auriti C. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis / C. Auriti, E. Fiscarelli, M. P. Ronchetti // *Arch Dis Child Fetal. Neonatal Ed.* – 2012. – Vol. 97. – P. 368-370.
29. Wu T. W. The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis / T. W. Wu, M. Tabangin, R. Kusan // *J Pediatr.* – 2013. – Vol. 162. – P. 67-71.
30. Goldstein B. Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph // *Pediatr Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 6. – P. 2-8.
31. Wynn J. L. Time for a Neonatal-Specific Consensus Definition for Sepsis / J. L. Wynn, H. R. Wong, T. P. Shanley // *Pediatr Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 15, №16. – P.523-528.
32. Wood K. E. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Kumar, D. Roberts, K. E. Wood // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1589-1596.
33. Wynn J. L. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Early sepsis does not increase

- the risk of late sepsis in very low birth weight neonates / J. L. Wynn, N. I. Hansen, A. Das // *J Pediatr.* – 2013. – Vol. 162. – P. 942-948.
34. Mitha A. EPIPAGE Study Group: Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants / A. Mitha, L. Foix-L'Hélias, C. Arnaud // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 132. – P. 372-380.
35. Pierrakos C. Sepsis biomarkers: a review / C. Pierrakos, J. L. Vincent // *Crit Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. 15.
36. 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 // *Lancet Infect Dis.* – 2007. – Vol. 7. – P. 210-217.
37. 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 // *Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 39. – P. 2048-2058.
38. Ng P. C. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants / P. C. Ng, I. L. Ang, R. W. Chiu // *J Clin Invest.* – 2010. – Vol. 120. – P. 2989-3000.
39. Pierrakos C. Sepsis biomarkers: a review / C. Pierrakos, J. L. Vincent // *Crit Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. 15.
40. Madan J. C. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis / J. C. Madan, R. C. Salari, D. Saxena // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2012. – Vol. 97. – P. 456-462.
41. Hornik C. P. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis / C. P. Hornik, D. K. Benjamin, K. C. Becker // *Pediatr Infect Dis.* – 2012. Vol. 31. – P. 799-802.

42. Hornik C. P. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis / C. P. Hornik, D. K. Benjamin, K. C. Becker // *Pediatr Infect Dis J.* – 2012. – Vol. 31. – P. 803-807.
43. Van der Meer W. Does the band cell survive the 21st century / W. Van der Meer, W. Van Gelder, R. de Keijzer // *Eur J Haematol.* – 2006. – Vol. 76. – P. 251-254.
44. Voora S. Fever in full-term newborns in the first four days of life / S. Voora, G. Srinivasan, L. D. Lilien // *Pediatrics.* – 1982. – Vol. 69. – P. 40-44.
45. Squire E. Diagnosis of neonatal bacterial infection: Hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases / E. Squire, B. Favara, J. Todd // *Pediatrics.* – 1979. – Vol. 64. – P. 60-64.
46. Hallman M. Intrauterine infections and the fetus / M. Hallman // *Duodecim.* – 1999. – Vol. 115(14) – P. 1437-1438.
47. Shelonka R. L. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens / R. L. Shelonka, M. K. Chai, B. A. Yoder // *J Pediatr.* – 1996. – Vol. 129. – P. 275-278.
48. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries / T. Duke // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – Vol. 4. – P. 231-233.

Анотація

Актуальність. Не зважаючи на значні успіхи сучасної медицини, інфекційна патологія в останнє десятиріччя посідає друге місце в загальній структурі захворювань людини. До цих пір не вирішеною проблемою залишається малюкова смертність, причиною якої часто є захворювання вірусної та бактеріальної етіології. Серед причин летальності питома вага інфекцій становить 23-25 %, інфекції перинатального періоду та сепсису новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії – приблизно 40-60 %. До сих пір не існує єдиного консенсусу щодо критеріїв інфекцій раннього неонатального періоду і сепсису у передчасно народжених дітей.

Метою даного дослідження стало обґрунтування та розроблення діагностичного алгоритму верифікації діагнозу ранніх бактеріальних інфекцій для передчасно народжених дітей шляхом вивчення частоти захворювання серед зазначеного контингенту дітей та особливостей їх перебігу, а також визначення достовірних анамнестичних, клінічних та лабораторних факторів ризику розвитку захворювання.

Завдання.

1. Провести системно-історичний аналіз наукових джерел щодо сучасних поглядів на частоту, причини, патогенез ранніх бактеріальних інфекцій.
2. Вивчити особливості перебігу ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей.
3. Визначити фактори ризику розвитку захворювань та розробити на їх основі прогностичну модель розвитку ранніх бактеріальних інфекцій для зазначеного контингенту дітей.

Матеріали і методи: У дослідження було включено 152 передчасно народжені дитини, із них 121 дитина мала ознаки інфекції (основна група), 31 дитина без ознак інфекцій (контрольна група). Критерії включення: наявність ознак бактеріальних інфекцій у передчасно народженої дитини (ГВ < 37 тижнів), вік до 72 годин, поінформована згода батьків дитини на участь у дослідженні. Критерії виключення – відсутність згоди батьків на дослідження,

наявність вроджених вад розвитку. Бактеріальні інфекції діагностували при появі у дитини симптомів інфекції (тахікардія, тахіпноє, десатурації, апноє, порушення перфузії, судоми) та лабораторних ознаках інфекції (кількість лейкоцитів більше за 20×10^9 , або менше за 5×10^9 та підвищений рівень С-реактивного білка). Підтвердженням ранніх інфекцій слугувало й визначення у крові грам-негативної або грам-позитивної мікрофлори.

Для ідентифікації факторів ризику, що достовірно асоціюються з розвитком ранніх інфекцій у передчасно народжених спочатку був проведений простий логістичний регресійний аналіз, при якому вивчалися зв'язки між ранніми бактеріальними інфекціями (незалежна варіанта) та одним залежним фактором (ординарним, постійним або дихотомічним). Таким чином, було проаналізовано анамнестичні чинники; медико-демографічні показники (маса, гестаційний вік та стать) заходи первинної реанімації новонароджених (киснева терапія, ШВЛ, введення адреналіну та фізіологічного розчину), інфекційний статус дитини. Статистична обробка одержаних результатів відбувалася за допомогою пакету прикладних програм Office Excel 2007 та STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Техас, США). При нормальному розподіленні даних використовували: середнє значення (M); стандартну похибку середнього значення (m), довірчий інтервал (ДІ) для визначення 95% інтервалу середньої, при нормальному розподілі дані представлені як $M \pm m$ та при ненормальному – як $Me [Q_1 - Q_3]$. Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом відбувалося за двостороннім критерієм Стьюдента, порівняння відносних величин – за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат) або точного критерію Фішера при малих вибірках ($n < 5$).

В ході дослідження було визначено прогностичні змінні, що стосуються соматичного стану здоров'я жінки, особливостей перебігу антенатального та інтранатального періодів, медико-демографічних і клінічних показників, які характеризують стан новонародженого відразу

після народження та в першу добу життя, а також їх інфекційного, бактеріологічного та метаболічного профілю.

Клінічний перебіг інфекцій раннього неонатального періоду у зазначеного контингенту дітей характеризується відсутністю специфічних діагностичних критеріїв та значною різноманітністю із залученням багатьох органів та систем організму. Так, дихальні розлади, що потребували застосування ШВЛ відразу після народження, відмічалися у 58,7 % дітей, епізоди АГ – у 41,2 % дітей, харчова інтолерантність – у 51,4 % дітей, рання жовтяниця – у 23 % дітей, судоми та набряки – 6,6 % та 3,3 % відповідно.

На сьогодні позитивна культура крові вважається критерієм і стандартом визначення інфекції, проте наше дослідження показало, що бактеріологічне дослідження у передчасно народжених дітей має недостатню чутливість при постановці діагнозу, що підтверджується низьким відсотком дітей із клінічними ознаками сепсису, у яких виявлено позитивну культуру крові (18,5 %), та/або мікроорганізми в інших локусах (22,3 %). Причиною цього, на нашу думку, може бути низький рівень бактеріемії після введення антибактеріальних препаратів, низька чутливість існуючих методів бактеріальної діагностики та недостатній об'єм крові, взятий для бактеріологічного дослідження. Аналіз видового спектру мікроорганізмів показав, що у локусах дітей, обстежених у I добу життя, виділено: *St. epidermidis* – в 5,04 % (12 з 238) посівів, *Enterobacter* sp. – у 4,6 % посівів (11 з 238), *E. coli* – у 2,9 % посівів (7 з 238), *St. aureus* – у 2,5 % посівів (6 з 238), *Kl. pneumoniae* – у 0,84 % посівів (2 з 238), *Ps. aeruginosae* – у 0,42 % (1 з 238). Результати наших досліджень збігаються з даними інших авторів щодо переважання *Gr(-)* культури у передчасно народжених дітей при первинному бактеріологічному дослідженні.

При простому регресійному аналізі виявлено достовірні асоціації між розвитком бактеріальних інфекцій раннього неонатального періоду та наявністю абортів у матері в анамнезі (ВШ 3,33), передчасним вилиттям навколоплідних вод (ВШ 4,37), тривалістю безводного періоду (ВШ 1,02),

тривалістю II періоду пологів (ВШ 9,93), візуальними змінами в плаценті (ВШ 7,8), гестаційним віком (ВШ 0,36), масою при народженні (ВШ 0,998), оцінкою за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах (ВШ 0,12 та ВШ 0,28), проведенням заходів із первинної реанімації новонароджених (ВШ 16,8), зокрема ШВЛ, інтубації трахеї та оксигенотерапії. Серед інфекційних факторів ризику достовірний зв'язок виявлено тільки з кількістю моноцитів (ВШ 1,18) та вмістом СРБ (ВШ 1,38).

Прогностична модель розвитку бактеріальних інфекцій раннього неонатального періоду у передчасно народжених дітей, яка включала ГВ дитини, передчасний розрив навколоплідних оболонок, візуальні зміни плаценти, рівень моноцитів $>6,5\%$, оцінку за шкалою Апгар на 1 хв. мала високі операційні характеристики, зокрема чутливість $83,9\%$, специфічність $87,1\%$, ППЗ – $96,12\%$, ПНЗ – $58,7\%$ та площу під ROC-кривою – $0,937$.

Висновки:

1. Бактеріальні інфекції раннього неонатального періоду залишаються серйозною проблемою передчасно народжених дітей, що підтверджується відсутністю позитивної динаміки у зниженні частоти вказаної патології за останні роки
2. З розвитком бактеріальних інфекцій раннього неонатального періоду у передчасно народжених дітей достовірно асоціюється комплекс перинатальних факторів, проведення заходів з первинної реанімації новонароджених, а також лабораторних показників.
3. Прогностична модель розвитку бактеріальних інфекцій раннього неонатального періоду, яка включала гестаційний вік дитини, передчасний розрив оболонок, візуальні зміни плаценти, рівень моноцитів $>6,5\%$, оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині має найкращі операційні характеристики і потенційно може використовуватися з предикативною метою.