

© Коллектив авторов, 2021
УДК 616.94-053.31.001.891.53
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16084>
ISSN – 2073-8137

РАННИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА – ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ ОНИ ПОМОГАЮТ ВРАЧУ СПАСТИ ЖИЗНЬ?

А. Н. Обедин^{1, 2}, А. Ю. Васильев², Н. В. Зубенко²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Краевой клинический перинатальный центр № 1, Ставрополь,
Российская Федерация

EARLY LABORATORY MARKERS OF NEONATAL SEPSIS – ARE THEY REALLY LIFE-SAVING?

Obedin A. N.^{1, 2}, Vasilyev A. Yu.², Zubenko N. V.²

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² Regional clinical perinatal center № 1, Stavropol, Russian Federation

Обследован 161 ребенок: 122 недоношенных новорожденных 28–34 недель гестационного возраста с неонатальным сепсисом (НС) и 39 новорожденных того же гестационного возраста без симптомов НС. Проводилось клинико-лабораторное обследование, включавшее определение прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ), пресепсина (ПСР), выполнялись бактериологические посевы крови, мазка из зева/эндотрахеальной трубы. В этиологической структуре НС преобладала грамположительная флора (71,8 %), удельный вес грамотрицательных бактерий составил 23,9 %, дрожжеподобных грибов – 4,4 %. Микроорганизмы были чувствительны к наиболее часто используемым у новорожденных антибиотикам: грамположительная флора – к сульфасину, цефеперазону, грамотрицательная – к цефотоксиму, цефеперазону, гентамицину. Установлено повышение концентрации пресепсина более чем в 5,5 раз в первые часы и сутки развития НС, тогда как традиционные маркеры воспаления увеличивались только ко вторым суткам, что позволяет использовать пресепсин как ранний маркер НС у недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, неонатальный сепсис, микробный пейзаж, пресепсин, антибактериальная терапия

We examined 161 children: 122 premature newborns of 28–34 weeks of gestational age with neonatal sepsis (NS) and 39 newborns of the same gestational age without symptoms of NS. A clinical and laboratory examination was carried out, which included the determination of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), presepsin (PSP); bacteriological blood cultures, a smear from the pharynx/endotracheal tube were performed. The etiological structure of NS was dominated by gram-positive flora (71.8 %), the proportion of gram-negative bacteria was 23.9 %, yeast-like fungi – 4.4 %. Microorganisms were sensitive to the most commonly used antibiotics in newborns: gram-positive flora – to sultasin, cefaperazone, gram-negative flora – to cefatoxim, cefaperazone, gentamicin. An increase in presepsin concentration was found to be more than 5.5 times in the first hours and days of NS progression, whereas traditional markers of inflammation increased only by the second day, which makes it possible to use presepsin as an early marker of NS in premature newborns.

Keywords: premature newborns, neonatal sepsis, microbial landscape, presepsin, antibiotic therapy

Для цитирования: Обедин А. Н., Васильев А. Ю., Зубенко Н. В. РАННИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА – ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ ОНИ ПОМОГАЮТ ВРАЧУ СПАСТИ ЖИЗНЬ? *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(4):355-358. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16084>

For citation: Obedin A. N., Vasilyev A. Yu., Zubenko N. V. EARLY LABORATORY MARKERS OF NEONATAL SEPSIS – ARE THEY REALLY LIFE-SAVING? *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(4):355-358. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16084> (In Russ.)

АБТ – антибактериальная терапия
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
НС – неонатальный сепсис
ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПКТ – прокальцитонин

ПСР – пресепсин
СДР – синдром дыхательных расстройств
СРБ – С-реактивный белок
ССВР – синдром системной воспалительной реакции
СРАР (Constant Positive Airway Pressure) – положительное давление в конце выдоха

Неонатальный сепсис (НС) в настоящее время рассматривается как одна из главных причин заболеваемости и смертности новорожденных. Своевременно поставленный диагноз, раннее начало лечения значительно улучшают прогноз пациентов с сепсисом [1]. Часто уровень летальности при НС обусловлен этиологией возбудителя, которым могут быть бактерии, грибки, простейшие и вирусы, причем на долю бактерий приходится более 95 % всех возбудителей [2].

Чувствительность традиционного микробиологического исследования – посев крови на стерильность находится в пределах 25–67 %, а отсутствие положительного результата не гарантирует отсутствие бактериемии, тогда как срок получения результата от момента взятия анализа составляет иногда более 48 часов [3]. Биомаркеры, которые традиционно используются для постановки диагноза сепсиса – прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок (СРБ), не всегда могут использоваться для ранней и достоверной диагностики неонатального сепсиса, особенно у недоношенных, ввиду физиологического их повышения в первые часы после рождения [4]. Исследования последних лет показали, что пресепсин (sD14-ST) может претендовать на роль раннего маркера сепсиса, а также являться прогностическим маркером эффективности проводимой терапии [5].

Самый важный предиктор благоприятных исходов НС – срок начала антибактериальной терапии (АБТ). Эффективная АБТ, начатая в течение первого часа от появления первых признаков заболевания, позволяет сократить смертность новорожденных вдвое, в то время как каждый час промедления начала терапии в течение первых 6 часов снижает выживаемость на 7,6 % [6].

Цель исследования: изучить современную структуру микроорганизмов при бактериальной инфекции у новорожденных, доказать значимость пресепсина у ранней диагностики неонатального сепсиса.

Материал и методы. Было обследовано 122 недоношенных ребенка со сроком гестации 28–34 недели, находившихся на лечении в краевом клиническом перинатальном центре № 1 в 2016–2020 гг. с подозрением на инфекционный процесс (основная группа), родившихся от матерей с верифицированной генитальной и экстрагенитальной инфекционной патологией и потребовавших оказания реанимационного пособия в родильном зале или в первый час жизни, которым в последующем на основании клинико-лабораторных показателей был выставлен диагноз НС.

Вторую группу (39 новорожденных) составили недоношенные того же срока гестации, у которых не отмечено в последующем воспалительных заболеваний (контрольная группа).

Микробиологические исследования новорожденных включали в себя бактериологический посев крови, мазка из зева/эндотрахеальной трубы, ПЦР. Проводилась верификация выделенного возбудителя, определение чувствительности к антимикробным препаратам. Посев исследуемого материала производился на несколько питательных сред для обеспечения возможности роста максимально большему числу возбудителей: двойную среду, состоящую из 1,7–2 % питательного агара и полужидкой среды, приготовленной на питательном бульоне с добавлением глюкозы и агара, и среду для контроля стерильности – стандартную тиогликолевую среду. Для получения достоверных результатов производился забор крови у недоношенных новорожденных в количестве 1 мл двукратно в первые (до начала АБТ) и третьи сутки жизни.

Всем недоношенным проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование, которое включало анализ крови с подсчетом нейтрофильного индекса по стандартной методике (в первые и третьи сутки жизни), биохимический анализ крови и гемостазиограмму (в первые и третьи сутки жизни), ПКТ, СРБ, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства на ультразвуковом сканере Aloka (Япония), применялись конвексный датчик с частотой 3,5–5 МГц и линейный датчик с частотой сканирования 7–10 МГц. УЗИ проводились по стандартным методикам, рентгенологическое исследование органов грудной клетки в первые сутки жизни, далее – по показаниям.

Определение пресепсина при рождении, в динамике через 24 и 72 часа проводилось на иммунохемилюминесцентном экспресс-анализаторе PATHFAST (Япония).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ STATISTICA 16.0. Симметричность распределения проверялась путем вычисления коэффициента Колмогорова – Смирнова. При распределении, отличавшемся от нормального, данные представляли в виде медианы Me и значений квартилей (Q₁; Q₃), соответствующих значению 25 и 75 перцентилем. Значимость различий между сравниваемыми группами оценивали с использованием непараметрических критериев Манна – Уитни для независимых групп и Вилкоксона – для зависимых выборок. Различия считались значимыми при p < 0,05.

Результаты и обсуждение. НС диагностировалось у недоношенных в том случае, если клиническая картина проявлялась синдромом системной воспалительной реакции (ССВР), которая определялась при наличии у ребенка отягощенного анамнеза со стороны матери (преждевременные роды, безводный период более 18 часов, лихорадка в родах, инфекция мочевыводящих путей), очага инфекции и двух или более признаков воспаления – повышение (38 °C и выше) или понижение (ниже 36 °C) температуры тела, число сердечных сокращений более 150 в 1 мин, дыхательных движений более 50 в 1 мин, парциальное напряжение углекислого газа менее 32 мм рт. ст., лейкоцитоз в крови выше 30×10⁹/л в первые сутки или лейкопения (менее 5×10⁹/л), нейтрофилез (более 20 тыс. в первые сутки жизни), нейтрофильный индекс более 3,9.

В первые сутки заболевания АБТ осуществлялась эмпирически согласно протоколу назначения антибактериальной терапии. Дыхательные нарушения, потребовавшие искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) (не позднее 2 часов жизни), наблюдались у 36 детей (29,5 %), неинвазивную респираторную поддержку (СРАР) получали 24 ребенка (19,7 %), пациентов без респираторной терапии было 14 (11,5 %).

Далее АБТ осуществлялась в зависимости от клинических данных, лабораторной динамики, а также от чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам (цефалоспорины 3 поколения, карбапенемы, гликопептиды, оксазолидиноны). Эффективность антибактериальной терапии оценивалась каждые 48 часов.

При посеве крови на стерильность у 122 недоношенных новорожденных с ранним НС рост микроорганизмов определен в 74 пробах, что составило 60,7 %.

В этиологической структуре сепсиса преобладала грамположительная флора – 71,8 % (53), удельный

вес грамотрицательных бактерий составил 23,9 % (17), дрожжеподобных грибов – 4,4 % (3) (табл. 1).

Таблица 1

Структура возбудителей НС у недоношенных новорожденных

Возбудитель	Количество (абс.)	Количество (%)
Грамположительные бактерии (71,8 %)		
<i>S. epidermidis</i>	26	35,1
<i>S. aureus</i>	14	18,8
<i>Enterococcus faecium</i>	7	9,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6	8,4
Грамотрицательные бактерии (22,4 %)		
<i>Escherichia coli</i>	13	17,6
<i>K. pneumoniae</i>	5	6,8
Дрожжеподобные грибы (6,2 %)		
<i>Candida albicans</i>	3	4,4
Всего	74	100

В структуре грамположительной флоры преобладали *S. epidermidis* (35,1 %), *S. aureus* (18,8 %), на *Enterococcus faecium* и *Streptococcus agalactiae* приходилось 9,5 % и 8,4 % соответственно. В структуре грамотрицательных *Escherichia coli* составила 17,6 %, *K. pneumoniae* – 6,8 %, дрожжеподобные грибы выявлены в 4,1 % случаев, бактериально-грибковых ассоциации – в 12,6 %.

Выявленные микроорганизмы были чувствительны к наиболее часто используемым в клинической практике у новорожденных антибиотикам (рис.).

Учитывая, что микробиологические исследования могут быть получены не

ранее чем через 48 часов, а назначение антибактериальной терапии требуется немедленно после постановки диагноза, была предпринята попытка подтвердить диагноз НС с помощью современного биомаркера – пресепсина (sD14-ST).

Как показали результаты исследования, в основной группе концентрация sD14-ST колебалась в пределах от 520 до 1152 пг/мл с Me (25Q–75Q), равной 810,3 (567–1118) пг/мл; в группе контроля – от 78 до 219 с Me (25Q–75Q), равной 147,7 (121,4–158,6) пг/мл ($p < 0,001$) (табл. 2).

Такие показатели, как СРБ и ПКТ, в первые часы после рождения не имели статистически значимых отличий у новорожденных основной и контрольной групп ($p \geq 0,05$). Только через 24 часа отмечено увеличение содержания концентрации ПКТ в сравнении с данными после рождения в среднем до 4,6 нг/мл (25Q–75Q равнялись 4,1–4,9) у пациентов основной группы, при уровне в группе контроля – $1,5 \pm 0,18$ нг/мл. Также в эти сроки отмечено значительное увеличение содержания СРБ ($p \leq 0,01$), что свидетельствует о более позднем ответе этих показателей на воспаление.

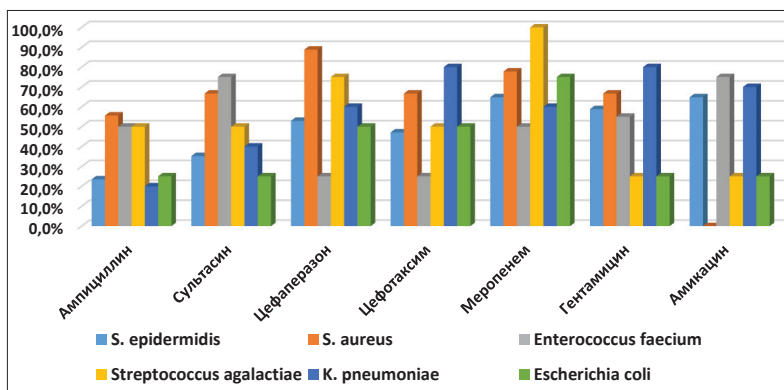


Рис. Чувствительность основных возбудителей НС у новорожденных (% чувствительных штаммов)

Таблица 2

Распределение концентрации СРБ, ПКТ, ПСП у новорожденных 2 группы в динамике Me (25Q–75Q)

Показатель	Контрольная группа (n=42)	Основная группа (n=30)			p	p ¹	p ²
		В родзале	Через 24 часа	Через 72 часа			
СРБ, мг/мл	1,24 (0,9–1,4)	1,52 (1,2–2,09)	2,8 (2,3–3,1)	12,8 (10,4–13,9)	0,49	0,04	0,001
ПКТ, нг/мл	1,5 (1,2–1,6)	2,0 (1,7–2,4)	4,6 (4,1–4,9)	8,6 (7,3–9,2)	0,47	0,05	0,001
ПСП, пг/мл	147,7 (121,4–158,6)	810,3 (567,7–1118,0)	840,6 (570,6–1009)	559,2 (504,1–655,5)	0,001	0,47	0,001

Примечание: p – статистическая значимость между основной и контрольной группами (критерий Манна – Уитни); p¹ – статистическая значимость между недоношенными основной группы в родзале и через 24 часа (критерий Вилкоксона); p² – статистическая значимость между недоношенными основной группы в родзале и через 72 часа (критерий Вилкоксона).

Ориентируясь на высокие показатели пресепсина, недоношенным основной группы АБТ была назначена в первые часы после рождения. Через 72 часа уровень ПСП в этой группе имел более низкие показатели в сравнении с полученными сразу после рождения – при Me (25Q–75Q), равной 559,2 (504,1–655,5), против Me (25Q–75Q) 810,3 (567–1118) ($p < 0,001$), что может служить прогностически благоприятным показателем исхода заболевания, а также маркером эффективности АБТ. При неблагоприятном исходе заболевания уровень пресепсина в динамике повышался, достигая незадолго до летального исхода 2200 нг/мл.

Заключение. Таким образом, в этиологической структуре бактериальной инфекции у недоношенных преобладала грамположительная флора. Выявленные микроорганизмы были чувствительны к наиболее часто используемым в клинической практике у новорожденных антибиотикам: грамположительная флора – к сульфасину, цефалерозону, грамотрицательная – к цефотаксиму, цефалерозону, гентамицину, что, вероятно, связано с антибактериальной терапией во время осложненного течения беременности у матерей этих детей и должно учитываться при назначении эмпирической антибактериальной терапии недоношенным детям.

Для ранней диагностики неонатального сепсиса возможно использование пресепсина как раннего маркера неонатального сепсиса, уровень которого при последующем подтверждении бактериальной инфекции повышается в среднем на 24 часа раньше, чем традиционных маркеров воспаления (СРБ, ПКТ),

а снижение его содержания может служить показателем благоприятного исхода заболевания и надежным маркером эффективности проводимой антибактериальной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Самсыгина Г. А. Неонатальный сепсис: руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Samsygina G. A. Neonatal'nyj sepsis: rukovodstvo. 2-e izd. M.: GEOTAR-Media, 2020. (In Russ.)].
2. Peters C., Murthy S., Brant R., Kissoon N., Görges M. Mortality risk using a pediatric quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment varies with vital sign thresholds. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2018;19(8):e394-e402. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001598>
3. Клингенберг К., Корнелиссе Р., Буонокоре Д., Майер Р., Стокер М. Ранний неонатальный сепсис с отрицательными культурами: на перекрестке между эффективным лечением сепсиса и стратегией антибактериальной терапии. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2020;8:1(27):95-106. [Klingenberg K., Kornelisse R., Buonokore D., Majer R., Stoker M. Rannij neonatal'nyj sepsis s otricateľ'nymi kul'turami: na perekrestke mezhdru effektivnym lecheniem sepsisa i strategiej antibakterial'noj terapii. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* – *Neonatology: news, opinions, training.* 2020;8:1(27):95-106. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>
4. Вельков В. В. Неонатальный сепсис: гемокультуры и биомаркеры проблемы и перспективы. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2017;96(1):123-134. [Vel'kov V. V. Neonatal'nyi sepsis: gemokul'tury i biomarkery problemy i perspektivy. *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo.* – *Pediatrics. Journal named af-*
5. Кукес В. Г., Маринин В. Ф., Олефир Ю. В., Ших Е. В., Прокофьев А. Б. [и др.]. Пресепсин – новый биологический маркер в диагностике и контроле эффективности лечения сепсиса. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018;13(4):273-276. [Kukes V. G., Marinin V. F., Olefir Yu. V., Shikh E. V., Prokof'ev A. B. [et al.]. Presepsin – novyi biologicheskii marker v diagnostike i kontrole effektivnosti lecheniya sepsisa. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* – *Medical News of North Caucasus.* 2018;13(4):273-276. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13107>
6. Александрович Ю. С., Боронина И. В., Пшениснов К. В., Попова И. Н. Концентрация прокальцитонина как критерий отмены антибактериальной терапии при подозрении на ранний неонатальный сепсис у поздних недоношенных и доношенных новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(1):44-52. [Aleksandrovich Yu. S., Boronina I. V., Pshenisnov K. V., Popova I. N. Kontsentratsiya prokal'tsitonina kak kriterii otmeny antibakterial'noi terapii pri podozrenii na rannii neonatal'nyi sepsisu pozdnykh nedonoshennykh i donoshennykh novorozhdennykh. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* – *Neonatology: news, opinions, training.* 2019;7(1):44-52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-11006>

Сведения об авторах:

Обедин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи; тел.: 89034169771; e-mail: volander@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Васильев Андрей Юрьевич, врач-анестезиолог-реаниматолог; тел.: 89097677464; e-mail: vasilevandrey94@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8840-2113>

Зубенко Наталья Вячеславовна, врач-акушер-гинеколог, главный врач; тел.: (8652)257159; e-mail: zubenko.N.V.@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2082-7999>