

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

Р.Х. Гизатуллин, П.И. Миронов

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа

Одним из ключевых вопросов борьбы с сепсисом является раннее выявление его предикторов. *Цель работы* — выявление предикторов развития сепсиса новорожденных.

Методы. Дизайн — ретроспективное, наблюдательное, одноцентровое исследование. В разработку включено 163 новорожденных с сепсисом, погибло 34. Для оценки информативности исследуемых клинико-лабораторных переменных признаков была использована мера Кульбака. За функцию отклика был взят исход заболевания: выжил или умер.

Результаты. Проведен анализ информативности клинико-лабораторных показателей новорожденных относительно риска развития летального исхода.

Вывод. К предикторам развития раннего неонатального сепсиса относятся показатели числа тромбоцитов крови, уровня общего белка крови, массы тела и количества нейтрофилов крови. Рассчитаны также их пороговые критические значения.

- **Ключевые слова:** сепсис, новорожденные, ранние предикторы

Для корреспонденции: Миронов Петр Иванович — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета, Уфа; e-mail: mironovpi@mail.ru

Для цитирования: Гизатуллин Р.Х., Миронов П.И. Клинические предикторы неонатального сепсиса. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;4:38–41.

CLINICAL PREDICTORS OF NEONATAL SEPSIS

R.Kh. Gizatullin, P.I. Mironov

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

One of the key issues in the fight against sepsis is the early detection of its predictors. *The aim of the work* is to identify predictors the development of neonatal sepsis.

Methods. Design-retrospective, observational, single-center. The development included 163 newborns with sepsis, 34 died. The Kulbak measure was used to assess the informativeness of the studied clinical and laboratory variables. The function of response was taken as the outcome of the disease: survived or died.

Results. The analysis of the informative value of clinical and laboratory parameters in newborns on the risk of development of lethal outcome.

Conclusion. The predictors of early neonatal sepsis include indicators of the number of blood platelets, total blood protein, body weight and the number of blood neutrophils. Their critical threshold values are also calculated.

- **Keywords:** sepsis, newborns, early predictors

For correspondence: Mironov Petr Ivanovich — Dr. Med. Sci., professor of the department of anesthesiology Bashkir State Medical University, Ufa; e-mail: mironovpi@mail.ru

For citation: Gizatullin R.Kh., Mironov P.I. Clinical predictors of neonatal sepsis. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018;4:38–41.

DOI: 10.21320/1818-474X-2018-4-38-41



До последнего времени неонатальный сепсис, как и у взрослых, определялся, как инфекция в присутствии по меньшей мере двух признаков синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [1]. Однако многочисленные исследования у взрослых и детей показали низкую специфичность такого подхода и нередкую компенсаторную направленность ССВР, особенно в периоде новорожденности [2]. В последнем его определении («Сепсис-3») [3] подчеркивается, что сепсис отличается от неосложненной инфекции наличием угрожающей жизни органной дисфункции (ОД) вследствие дисрегуляции ответа макроорганизма на инфекцию.

Критерии сепсиса в консенсусе «Сепсис-3» были предложены только для взрослой популяции. Идеально сепсис и септический шок у детей должны быть диагностированы по клиническим признакам: гипо- или гипертермия, изменения ментального статуса, нарушения капиллярного заполнения — но эти признаки так же неспецифичны, как и ССВР [1].

Одним из ключевых вопросов борьбы с сепсисом является как можно более раннее его распознавание, то есть выявление инфекции и значимых предикторов ОД. В клинической практике чрезвычайно важно выделить пациентов с риском развития сепсиса, чтобы начать лечение еще до наступле-

ния ОД. В недавнем исследовании Schlapbach J.L. et al. указано на целесообразность применения для ранней диагностики сепсиса у детей адаптированных возраст-зависимых критериев qSOFA [4]. Однако данный подход только что начал валидизироваться применительно к педиатрической популяции [5], и общепринятых критериев типа qSOFA в детском возрасте пока не существует.

Однако в неонатальной практике возможность использования вариаций частоты дыхания, систолического артериального давления и ментального статуса в качестве ранних предикторов сепсиса представляется весьма сомнительной. Ранее в работах Д.О. Иванова и соавт. и Ю.М. Голубцовой и Д.Н. Дегтярева в качестве предикторов раннего неонатального сепсиса предлагалась комплексная оценка ряда гематологических и метаболических параметров (число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, уровень общего белка) и, соответственно, массы тела ребенка [6, 7].

Известно, что критические состояния новорожденных характеризуются органной дисфункцией и полиорганной недостаточностью, лечение которых требует неотложных агрессивных лечебных мероприятий. Изменения клинико-лабораторных и физиологических показателей в критических состояниях рассматриваются и интерпретируются зачастую изолированно друг от друга. Очень важно своевременное принятие клинических и организационных решений при лечении пациентов в критических состояниях. Использование метода информативности [8] для определения пороговых значений факторов и наиболее информативных признаков позволяет определить точки прилегания терапии.

Целью нашей работы служило выявление предикторов развития раннего сепсиса новорожденных и их пороговых критических значений.

Материалы и методы. Дизайн исследования — ретроспективное, наблюдательное, одноцентровое. Критерии включения: пациенты с ранним неонатальным сепсисом. Количество пролеченных новорожденных в отделении ОРИТН ГКБ № 17 г. Уфы за период с 2014 по 2016 г. составило 630 детей. За указанный период количество новорожденных, госпитализированных с сепсисом, — 163 ребенка (25,96 %). Инфекционный очаг локализовался в легких. Погибло 34 новорожденных (20,9 %).

Проводился контроль биохимических показателей крови (общий белок, альбумин, амилаза крови, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) ферменты, билирубин, глюкоза крови, электролиты); контроль общего анализа крови (уровень гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоформулы). Были вычислены информативность, пороговые значения и диагностические коэффициенты (ДК) вышеуказанных клинико-лабораторных показателей.

Для оценки информативности признаков была использована мера Кульбака [8]. За функцию отклика был взят исход заболевания: выжил или умер.

Мы разбивали данный упорядоченный ряд на интервалы (2-я графа). В следующие две графы (3-я и 4-я)

помещали данные по частоте попадания показателя из групп А и В в каждый интервал. Графы 5 и 6 заполняли значениями относительной частоты в процентах, принимая за 100 % сумму частностей соответственно А и В во всех диапазонах. Чтобы свести к минимуму влияние выбора границ интервалов на результаты, в каждом интервале определяли средневзвешенные (сглаженные) частности методом вычисления взвешенной скользящей средней. При этом учитывали частоту данного признака в четырех соседних диапазонах по формуле:

$$\delta_3 = \frac{\delta_1 + 2\delta_2 + 4\delta_3 + 2\delta_4 + \delta_5}{10}.$$

Для упрощения дальнейших вычислений округляли сглаженные частности в процентах с точностью до 1, кроме тех, величина которых меньше 5 %. В этих случаях округляли с точностью до первого знака после запятой. ДК — это логарифм отношений сглаженных частностей, умноженный на 10 и округленный с точностью до 1. Величина информативности J i -го диапазона j -го признака равна:

$$J(x_j^i) = DK(x_j^i) \frac{1}{2} [P(x_j^i/A) - P(x_j^i/B)],$$

где $DK(x_j^i)$ — диагностический коэффициент i -го диапазона j -го признака; $P(x_j^i/A)$ — вероятность (сглаженная частность) попадания в группу А i -го диапазона j -го признака.

Для составления диагностической таблицы мы вычисляли информативность признака x_j , равную сумме информативностей его диапазонов:

$$J(x_j) = \sum_i J(x_j^i).$$

Четкой границей между областью, где сосредоточены диагностические коэффициенты (ДК) группы А и группы В, являются интервалы, характеризующиеся минимальной информативностью.

Клинико-лабораторные показатели в нашем исследовании были распределены ненормально (критерий Шапиро—Уилка), поэтому для статистического анализа использовали непараметрические тесты. Достоверность различий между группами проверялась при помощи критерия Манна—Уитни. Достоверными считались выводы при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Характеристика пациентов по исследуемым клинико-лабораторным показателям на момент их поступления в отделение реанимации показана в табл. 1.

Необходимо отметить, что по средним значениям всей выборки стандартные клинико-лабораторные показатели соответствуют состоянию, не угрожающему жизни.

Для стартовой оценки статуса новорожденного был проведен анализ информативности клинико-лабораторных показателей новорожденных относительно риска развития летального исхода, наиболее значимые из них представлены в табл. 2.

Таблица 1

**Пределы изменения стандартных клинико-лабораторных показателей у новорожденных при поступлении
в отделение реанимации**

Наименование параметра	Значение параметра			
	Максимальное	Минимальное	Среднее	Стандартное отклонение
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	5,8	3,4	4,86	0,73
Гемоглобин (г/л)	205	105	159,04	27,49
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	39	4,1	11,95	5,78
Гематокрит (%)	55	31	31,89	12,19
Лимфоциты ($\times 10^9/л$)	6,41	0,59	3,42	1,25
Нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	16,83	4,09	7,86	2,73
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	480	210	279,28	60,12
Время свертываемости (мин)	10	1,3	4,53	2,04
Билирубин (ммоль/л)	408	9	125	82,17
Общий белок (г/л)	68	38	53,19	6,72
Глюкоза (ммоль/л)	18	0,9	3,59	2,37
АЛТ (ИЕ/л)	50,6	28,4	39,05	10,32
АСТ (ИЕ/л)	114,4	23,6	51,1	42,54
Креатинин (ммоль/л)	91	49	70	29,69
K ⁺ (ммоль/л)	2,5	8,4	4,79	1,09
Na ⁺ (ммоль/л)	163	130	143,58	7,89
Масса тела (г)	2574	1001	1672	96,2

Таблица 2

**Информативность клинико-лабораторных
показателей у исследуемых детей**

Показатель	Коэффициент информативности
Гематокрит	0,45
Глюкоза	0,5
Количество эритроцитов	0,6
Содержание гемоглобина	0,8
Количество лейкоцитов	0,7
Количество нейтрофилов	1,1
Количество лимфоцитов	0,6
Общий белок	1,7
Количество тромбоцитов	1,8
Масса тела	1,49

При коэффициенте информативности 0,5 и более показатель является информативным, т. е. позволяет различать пациентов в дифференцируемых состояниях.

Данные табл. 2 указывают на то, что максимальной информационной ценностью относительно риска развития летального исхода у детей с ранним неонатальным сепсисом обладают число тромбоцитов крови, уровень общего белка крови, масса тела и количество нейтрофилов крови.

Затем нами были вычислены пороговые диагностические значения информативности каждого из выделенных

Таблица 3

**Пороговые критические значения наиболее
информативных ранних предикторов сепсиса
новорожденных**

Показатель	Пороговое значение Z(J,1)	Диагностический коэффициент ДК(J)
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	198,0	1,347
Нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	4,2	4,576
Общий белок (г/л)	39,5	3,627
Масса тела (г)	1423	4,576

клинико-лабораторных показателей в зависимости от величины значения диагностического коэффициента для каждой из выделенных переменных (табл. 3). Пороговым значением является показатель на границе отрицательных и положительных ДК(J) с минимальной информативностью интервала — U(J) [8].

Таким образом, нами были рассчитаны наиболее информативные признаки, способные указывать на возможность адверсивного исхода инфекции у новорожденных и их пороговые диагностические значения, на которые следует ориентироваться клиницистам.

В то же время нами не определена их значимость при комплексном анализе данных клинико-лабораторных параметров. И кроме того, наша работа носила ретроспективный характер. Поэтому для более обоснованного

выделения факторов риска неблагоприятного течения критического состояния новорожденного необходимо проведение проспективного и более масштабного исследования.

Необходимо помнить, что понятие «сепсис» — это универсальное определение, представляющее сочетание расстройств, которые манифестируют по-разному и имеют различные риски и исходы в зависимости от возраста ребенка. И выявление более обоснованных предикторов развития сепсиса новорожденных улучшит прогностическую значимость новой дефиниции сепсиса в неонатологии и педиатрии, на что вполне обоснованно указывают S.L Weiss и C.S. Deutschman [9].

Выводы

1. Предикторами развития раннего неонатального сепсиса являются количество тромбоцитов крови, уровень общего белка крови, масса тела и содержание нейтрофилов крови.
2. Значимость выделенных пороговых критических значений предикторов неонатального сепсиса требует дальнейшего клинического подтверждения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Миронов П.И. — научное руководство, редактирование статьи; Гизатуллин Р.Х. — набор и обработка материала, написание статьи.

ORCID авторов

Миронов Петр Иванович — 0000-0002-9016-946

Гизатуллин Раис Хамзасвич — 0000-0001-6170-8668

Литература/References

1. Goldstein B., Giroir B., Randolph A., et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005; 6(1): 2–8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
2. Scott H.F., Deakyn S.J., Woods J.M., Bajaj L. The prevalence and diagnostic utility of systemic inflammatory response syndrome vital signs in a pediatric emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2015; 22: 381–389. DOI: 10.1111/acem.12610.
3. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
4. Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018; 44(2): 179–188. DOI: 10.1007/s00134-017-5021-8.
5. Cheryl P., Srinivas M., Rollin B., et al. Mortality Risk Using a Pediatric Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Varies With Vital Sign Thresholds. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2018; 19(8): e394–e402. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001598.
6. Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В. Неонатальный сепсис. Опыт построения гипотезы. *Детская медицина Северо-Запада.* 2012; 3: 37–45. [Ivanov D.O., Shabalov N.P., Petrenko Ju.V. Neonatal'nyj sepsis. Opyt postroenija gipotezy. Detskaja medicina Severo-Zapada. 2012; 3: 37–45. (In Russ)]
7. Голубцова Ю.М., Дегтярев Д.Н. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению раннего неонатального сепсиса. *Неонатология.* 2014; 2: 15–26. [Golubcova Ju.M., Degtjarev D.N. Sovremennye podhody k profilaktike, diagnostike i lecheniju rannego neonatal'nogo sepsisa. Neonatologija. 2014; 2: 15–26. (In Russ)]
8. Кульбак С. Теория информативности и статистика. М.: Наука, 1967. [Kul'bak S. Teorija informativnosti i statistika. M.: Nauka, 1967. (In Russ)]
9. Weiss S.L., Deutschman C.S. Are septic children really just “septic little adults”? *Intensive Care Med.* 2018; 44: 392–394. DOI: 10.1007/s00134-017-5007-6.

Поступила 29.08.2018