

УДК: 616.24-002-053.2-07-08

ДО ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ СЕПСИСУ
У НЕМОВЛЯТ

Л.А. Іванова

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний
університет»
(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Вступ. Тяжкі бактеріальні інфекції та бактеріальний сепсис залишаються однією із самих актуальних проблем сучасної медицини. Стабільно висока летальність та неухильна тенденція до росту захворюваності достатньо часто зумовлені відтермінованою постановкою діагнозу і відповідно несвоєчасним призначенням лікування. В останні роки у якості біомаркеру для діагностики сепсису широко застосовується С-реактивний білок (СРБ) та інші білки гострої фази запалення. Водночас питання ранньої діагностики гнійно-септичних захворювань у немовлят не можна вважати до кінця вирішеним.

Мета дослідження. Для оптимізації діагностики та лікування генералізованих гнійно-септичних захворювань у дітей вивчити діагностичну та прогностичну цінність клініко-параклінічних показників у хворих грудного віку.

Матеріал та методи. Обстежено 19 дітей грудного віку, що знаходились на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні дітей 1-го року життя ОДКЛ м. Чернівці з приводу генералізованих інфекційно-запальних захворювань. В групу порівняння увійшли 29 малюків з різноманітної соматичною патологією (анемія, енергетично-білкова недостатність, рахіт тощо). Всім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження, що включало крім загальноприйнятих методів, імунологічні тести I-II рівнів, визначення вмісту білків гострої фази запалення.

Результати дослідження.

Встановлено високу специфічність та водночас низьку чутливість лейкоцитозу периферичної крові більше 10,5 Г/л та паличкоядерного нейтрофільного зсуву лейкоцитарної формули більше 12% у підтвердженні сепсису у немовлят. Вміст у сироватці крові імуноглобуліну класу G більше 10,0 г/л також характеризувався високою специфічністю, проте невірогідними показниками клініко-епідемічного ризику. Вміст у сироватці крові хворих на сепсис С-реактивного білка більше 10,0 мг/л реєструвався в 72,0% випадків, вміст у сироватці альфа-1-антитрипсину більше 3,7 г/л – 71,4% спостережень, а концентрація феритину понад 54,0 нг/мл – у 80% дітей. У групі порівняння вказана концентрація білків гострої фази запалення у сироватці крові траплялася відповідно у 35,7; 45,5 і 25,5% ($p < 0,05$). Співвідношення шансів наявності сепсису при вмісті СРБ > 10 мг/мл та феритину $> 54,0$ нг/мл в сироватці крові хворих грудного віку дорівнювало відповідно 4,7 та 12,0 при 95% довірчому інтервалі (ДІІ, 3-17,1 та 0,2-181,0; $\chi^2 = 10,9$ і 10,0), що доводило статистичну вірогідність вказаних параклінічних змін. Встановлено, що жодному з наведених параклінічних показників, взятих окремо, не притаманні одночасно висока чутливість та специфічність у діагностиці сепсису у дітей, що диктує необхідність комплексного діагностичного підходу. Виходячи з одержаних даних, для діагностики сепсису у немовлят нами запропоновано використання діагностичної пари клініко-параклінічних показників: результати спонтанного варіанту НСТ –тесту нейтрофільних гранулоцитів крові, що перевищують 17% формаанпозитивних клітин, і вміст С-реактивного протеїну сироватки 10 мг/мл та більше. Показники діагностичної цінності запропонованого комплексу досліджень такі: специфічність 64,0%, чутливість – 92,0%, передбачувана цінність позитивного результату – 75%, негативного – 88,0%. Атрибутивний ризик наявності септичного процесу у дітей грудного віку при вказаних показниках дорівнював 62,0%, відносний ризик – 5,7, а співвідношення шансів 2.

Висновки.

1. Для діагностики сепсису у дітей грудного віку слід використовувати комплексний підхід, адже жодному з окремо взятих клініко-параклінічних показників не притаманні одночасно високі показники діагностичної цінності та вірогідного ризику наявності у пацієнтів генералізованого гнійно-септичного захворювання.

2. З метою виявлення сепсису у немовлят рекомендується використовувати діагностичний комплекс параклінічних показників: вміст 17,0% і більше формаанпозитивних нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті у поєднанні із показником вмісту С-реактивного білку сироватки крові 10,0 мг та більше.

Ключові слова. Сепсис; грудний вік; НСТ-тест нейтрофілів; С-реактивний білок.

Вступ

Тяжкі бактеріальні інфекції та бактеріальний сепсис залишаються однією із самих актуальних проблем сучасної медицини. Стабільно висока летальність та неухильна тенденція до росту захворюваності достатньо часто зумовлені відтермінованою постановкою діагнозу і відповідно несвоєчасним призначенням лікування [2,7]. Основною патогенетичною ланкою сепсису є формування генералізованої запальної відповіді, що

ініціюється мікроорганізмами. Такі «класичні» маркери запалення, як кількість лейкоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарна формула, лейкоцитарний індекс інтоксикації, ШОЕ, мають низьку чутливість та специфічність [8,9]. У зв'язку з цим проблема сучасної та достовірної діагностики сепсису постає доволі гостро. В останні роки у якості біомаркеру для діагностики сепсису широко застосовується С-реактивний білок (СРБ) та інші білки гострої фази запалення [5,8]. Численні літе-

ратурні джерела свідчать про те, що підвищення концентрації СРБ у сироватці крові більше 10 мг/л свідчить про розвиток у новонароджених та дітей раннього віку пневмонії, сепсису або ж бактеріальної кишкової інфекції [1,6,9]. При використанні рівня С-реактивного білку для ранньої діагностики неонатальної септицемії чутливість показника складає від 47% до 100%, специфічність – від 86% до 97% [4]. Водночас питання ранньої діагностики гнійно-септичних захворювань у немовлят не можна вважати до кінця вирішеним.

Мета і завдання дослідження

Мета дослідження – для оптимізації діагностики та лікування генералізованих гнійно-септичних захворювань у дітей вивчити діагностичну та прогностичну цінність клініко-параклінічних показників у хворих грудного віку.

Завдання дослідження:

1. Дослідити діагностичну цінність та показники ризику окремих параклінічних показників у виявленні сепсису у дітей першого року життя.
2. Запропонувати діагностичний комплекс досліджень, що дозволить своєчасно виявляти генералізований інфекційно-запальний процес у немовлят та призначити раціональну антибіотикотерапію.

Матеріал та методи

На базі інфекційного відділення для дітей 1-го року життя обласної дитячої лікарні (м. Чернівці) обстежено 48 пацієнтів грудного віку, які перебували на стаціонарному лікуванні. Всім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження, що включало крім загальноприйнятих методів, імунологічні тести I-II рівнів, визначення вмісту білків гострої фази запалення. Основну клінічну групу сформували 19 дітей грудного віку з верифікованим діагнозом сепсису бактеріальної природи. До групи порівняння увійшли 29 малюків без ознак інфекційно-запального процесу, які знаходились на стаціонарному лікуванні з приводу соматичної патології (анемія, енергетично-білкова недостатність, рахіт тощо). За статтю, віком, тривалістю захворювання групи порівняння були співставимими.

Крім загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних статистичних методів дослідження, для оцінки епідеміологічних особливостей нами використані клініко-епідеміологічні методи з обчисленням показників абсолютного, відносного ризику та статистичною оцінкою їх значимості [10].

Дослідження проведено з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсінської декларації щодо біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом [11], Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.) і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.).

Результати та їх обговорення

При визначенні діагностичної цінності показника лейкоцитозу периферичної крові більше 10,5 Г/л щодо підтвердження сепсису в дітей грудного віку встановлено, що його чутливість склала 35,1%, а специфічність сягала 93,1%, передбачувана цінність позитивного результату – 75,0%, а негативного – 67,0%. Співвідношення шансів наявності сепсису склало 6,23 (95% ДІ 1,1-5,0; $\chi^2=9,7$; $p<0,01$). Пояснити низьку чутливість лейкоцитозу периферичної крові як діагностичного тесту генералізованої бактеріальної інфекції у дітей грудного віку можна пояснити тим, що в 27,1% випадків реєструвались хибнонегативні результати.

Також низькочутливим (чутливість - 42,1%), та водночас високоспецифічним (специфічність – 93,1%) тестом у підтвердженні сепсису у немовлят виявився показник паличкоядерних і більш молодих форм нейтрофільних гранулоцитів крові у лейкограмі більше 12%. При цьому передбачувана цінність позитивного результату тесту склала 80,0%, а негативного – 71,0% при співвідношенні шансів наявності сепсису у хворого 9,8 (95% ДІ 1,8-53,7; $\chi^2=19,2$; $p<0,01$). Кількість хибнонегативних результатів при оцінці зсуву лейкоцитарної формули вліво становила 22,9%.

Показники діагностичної цінності вмісту імуноглобуліну G більше 10,0 г/л у сироватці крові, що підтверджували бактеріальну інфекцію, були такими: чутливість тесту – 21,4%, специфічність – 91,6%, передбачувана цінність позитивного результату – 60,0%, негативного – 66,7%. Показники ризику наявності сепсису при вказаному вмісті у сироватці крові імуноглобуліну G виявилися наступними - атрибутивний ризик -26,7%, співвідношення шансів - 3,0 (95% ДІ 0,4-2,7; $\chi^2=2,5$; $p>0,05$).

Низька специфічність притаманна результатам спонтанного НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів крові у підтвердженні генералізованої бактеріальної інфекції, що пояснюється наявністю у 44,4% випадків хибнопозитивних результатів, а хибнонегативні результати тесту реєструвались у кожної другої дитини, що вказувало на помірну чутливість цього показника.

Встановлено, що вміст у сироватці крові хворих на сепсис С-реактивного білка більше 10,0 мг/л реєструвався в 72,0% випадків, а в групі порівняння цей показник склав 35,7% ($p<0,05$). В основній групі вміст альфа-1-антитрипсину в сироватці крові більше 3,7 г/л реєструвався у 71,4% хворих, а концентрація феритину понад 54,0 нг/мл – у 80% дітей. У групі порівняння вказана концентрація білків гострої фази запалення у сироватці крові траплялася відповідно у 45,5 і 25,5% ($p<0,05$) пацієнтів. Показники діагностичної цінності підвищеного вмісту гострофазових білків у сироватці крові у підтвердженні сепсису в дітей грудного віку наведені в таблиці.

Таблиця 1

**Діагностична цінність білків гострої фази запалення
у підтвердженні сепсису в дітей клінічних груп порівняння**

| Білки гострої фази запалення | Чутливість, % | Специфічність, % | Передбачувана цінність | |
|-------------------------------|---------------|------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | | позитивного результату, % | Негативного результату, % |
| СРБ >10,0 мг/мл | 72,2 | 64,2 | 56,5 | 78,2 |
| Альфа-1-антитрипсин > 3,7 г/л | 71,4 | 54,5 | 50,0 | 75,0 |
| Феритин > 54,0 нг/мл | 80,0 | 75,0 | 50,0 | 85,7 |

Співвідношення шансів наявності сепсису при вмісті СРБ >10,0 мг/мл в сироватці крові хворих грудного віку дорівнювало 4,7 (ДІ1,3-17,1; $\chi^2=10,9$). При вмісті феритину > 54,0 нг/мл в сироватці крові немовлят співвідношення шансів наявності генералізованого інфекційно-запального процесу становило 12,0 при 95% довірчому інтервалі (ДІ 0,2-181,0; $\chi^2=10,0$), що доводило статистичну вірогідність вказаних параклінічних показників. Проте показники ризику наявності генералізованої бактеріальної інфекції при концентрації в сироватці крові альфа-1-антитрипсину > 3,7 г/л виявилися статистично невірогідними: атрибутивний ризик -26,7%, співвідношення шансів - 3,0 (95% ДІ 0,4-2,7; $\chi^2=2,5$; $p>0,05$).

Виходячи з отриманих даних, для виявлення сепсису в дітей грудного віку нами запропоновано використання діагностичної пари клініко-параклінічних показників: результати спонтанного варіанту НСТ - тесту нейтрофільних гранулоцитів крові, що перевищують 17,0% формазанпозитивних клітин, і вміст С-реактивного протеїну сироватки 10,0 мг/мл та більше. Показники діагностичної цінності запропонованого комплексу досліджень такі: специфічність 64,0%, чутливість – 92,0%, передбачувана цінність позитивного результату – 75%, негативного – 88,0%. Аtribuтивний ризик наявності септичного процесу у дітей грудного віку при вказаних показниках дорівнював 62,0%, відносний ризик – 5,7, а співвідношення шансів 21,0.

Таким чином, жодному з параклінічних показників, зокрема і С-реактивному білку, що взяті окремо, не притаманні одночасно висока чут-

ливість та специфічність у діагностиці сепсису в дітей грудного віку, що диктує необхідність комплексного підходу. Запропонований нами комплексний діагностичний підхід у виявленні генералізованих гнійно-септичних захворювань у дітей першого року життя дозволяє своєчасно виділити таких пацієнтів і вирішувати проблему своєчасної і раціональної антибактеріальної терапії, оскільки за таких результатів обстеження статистичний ризик наявності сепсису в дітей є достатньо високим та вірогідним.

Висновки

1. Для діагностики сепсису в дітей грудного віку слід використовувати комплексний підхід, адже жодному з окремо взятих клініко-параклінічних показників не притаманні одночасно високі показники діагностичної цінності та вірогідного ризику наявності у пацієнтів генералізованого гнійно-септичного захворювання.

2. З метою виявлення сепсису в немовлят рекомендується використовувати діагностичний комплекс параклінічних показників: вміст 17,0% і більше формазанпозитивних нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті у поєднанні з показником вмісту С-реактивного білка сироватки крові 10,0 мг та більше.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження діагностичного значення цитокінового профілю сироватки крові в дітей грудного віку, хворих на сепсис та розробка діагностичного алгоритму генералізованих інфекційно-запальних захворювань у немовлят.

Література

1. Безруков Л.О. Диагностическое значение результатов клинико-иммунологического обследования для верификации ранней неонатальной инфекции / Л.А. Безруков, Е.К. Колоскова // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии.- 2013.-Т.4, №3.- С.5-11.
2. Диагностические и прогностические возможности прокальцитонина и С-реактивного белка при различных инфекционно-воспалительных процессах у детей / Е.В. Гиматдинова, Р.М. Хайруллина., М.И.Гарипова М.И. [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10. – С. 280-282.
3. Добрянський Д.О. Сучасні підходи до лікування, діагностики сепсису в новонароджених / Д.О. Добрянський // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.- 2013.- Т.ІІІ, №4 (10).- С.106 - 116.
4. Костюк О.Є. Ранній неонатальний сепсис. Основні напрямки діагностики та лікування // О.Є. Костюк, Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.- 2013.- Т.ІV.-№3 (10).- С.106 - 116.
5. Краснов М.В. Сепсис у дітей раннього віку: сучасні критерії діагнозу та принципи лікування / М.В. Краснов, В.М. Краснов // Практическая медицина.- 2010.-№1 (40).-С.28-39.

6. Тепаев Р.Ф. Клинические рекомендации по диагностике сепсиса у детей / Р.Ф. Тепаев // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т.ХІІ, №2. – С.205-208.
7. Яцык Г. В. Сепсис новорожденных. Современные проблемы диагностики и лечения / Г. В. Яцык, Е. П. Бомбардинова // Практика педиатра. - 2009. - № 2. - С. 6-9.
8. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period / C. Chiesa, F. Natale, R. Pascone [et al.] // Clin Chim Acta.- 2011.– Vol.412, №11-12. – P.1053-1059.
9. Ganatra H.A. International perspective on early-onset neonatal sepsis / H.A. Ganatra, B.J. Stoll, A.K.M. Zaidi // Clin.Perinatol. – 2010. – Vol.37. – P. 501-523.
10. Medical Epidemiology / [Greenberg R.S., Daniels S.R., Flanders W.D. et al.]. – [4th ed.]. – Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. – 196 p.
11. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects: (59th WMA General Assembly, Seoul, October, 2008) [Электронный ресурс] / World Medical Association. – 2008. – Режим доступа: www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА У МЛАДЕНЦЕВ

Л.А. Иванова

Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»
(г. Черновцы, Украина)

Резюме.

Вступление. Тяжелые бактериальные инфекции и бактериальный сепсис остаются одной из самых актуальных проблем современной медицины. Стабильно высокая летальность и неуклонная тенденция к росту заболеваемости достаточно часто обусловлены отсроченной постановкой диагноза и соответственно несвоевременным назначением лечения. В последние годы в качестве биомаркера для диагностики сепсиса широко применяется С-реактивный белок (СРБ) и другие белки острой фазы воспаления. В то же время вопросы ранней диагностики гнойно-септических заболеваний у новорожденных нельзя считать до конца решенными.

Цель исследования. Для оптимизации диагностики и лечения генерализованных гнойно-септических заболеваний у детей изучить диагностическую и прогностическую ценность клинико-параклинических показателей у больных грудного возраста.

Материал и методы. Обследовано 19 детей грудного возраста, которые находились на стационарном лечении в инфекционном отделении детей 1-го года жизни ОДКБ г. Черновцы по поводу генерализованных инфекционно-воспалительных заболеваний. В группу сравнения вошли 29 детей с различной соматической патологией (анемия, энергетически белковая недостаточность, рахит и т.д.). Всем детям проведено комплексное клинико-параклиническое обследование, включавшее кроме общепринятых методов, иммунологические тесты I-II уровней, определение содержания белков острой фазы воспаления.

Результаты исследования.

Доказана высокая специфичность и одновременно низкая чувствительность лейкоцитоза периферической крови более 10,5 г/л и палочкоядерного нейтрофильного сдвига лейкоцитарной формулы более 12% в подтверждении сепсиса у новорожденных. Содержание в сыворотке крови иммуноглобулина класса G более 10,0 г/л также характеризовалось высокой специфичностью, однако недостоверными показателями клинико-эпидемиологического риска. Содержание в сыворотке крови больных сепсисом С-реактивного белка больше 10,0 мг/л регистрировалось в 72,0% случаев, содержание в сыворотке альфа-1-антитрипсина больше 3,7 г/л - 71,4% наблюдений, а концентрация ферритина более 54,0 нг/мл - у 80% детей. В группе сравнения указанная концентрация белков

ON THE ISSUE OF SEPSIS DIAGNOSTICS IN INFANTS

L.A. Ivanova

Higher education institution in Ukraine
«Bukovinian State
Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

Introduction. Severe bacterial infections and bacterial sepsis remain one of the most topical problems in modern medicine. Stable high lethal outcome and continuous tendency to the growth of sickness rate are often caused by untimely making the diagnosis and administration of treatment respectively. In recent years C-reactive protein (CRP) and other proteins of acute inflammatory phase are used as biomarkers to diagnose sepsis. At the same time the problem of early diagnostics of purulent-septic diseases in infants cannot be considered completely solved.

Objective. To improve diagnostics and treatment of generalized purulent-septic diseases in children, diagnostic and prognostic value of clinical-paraclinical signs in sick infants should be studied.

Materials and methods. 19 infants hospitalized in the infectious department for infants of Chernivtsi Regional Pediatric Clinical Hospital (RPCH) for generalized infectious-inflammatory diseases were examined. The group of comparison included 29 infants with various somatic pathology (anemia, energy-protein insufficiency, rickets etc.). In addition to generally excepted methods all the infants underwent a comprehensive clinical-paraclinical examination including immunologic tests of I-II levels, detection of protein content of acute inflammatory phase.

Results of the study. A high specificity and at the same time low sensitivity of the peripheral blood leukocytosis more than 10,5 g/L and stab neutrophil shifting of leukogram more than 12% to confirm sepsis of infants were found. The content of immunoglobulin G more than 10,0 g/L in the blood serum was characterized by a high specificity as well, although unreliable signs of clinical-epidemic risk. The content of C-reactive protein more than 10,0 mg/L in the blood serum of patients with sepsis was found in 72,0% of cases, the content of α -1-antitrypsin more than 3,7 g/L in the blood serum – in 71,4%, and concentration of ferritin over 54,0 ng/ml – in 80% of children. In the group of comparison the concentration of proteins in acute inflammatory phase was found in 35,7; 45,5 and 25,5% respectively ($p < 0,05$). The correlation of chances of sepsis availability with the content of CRP > 10 mg/ml and ferritin > 54,0 ng/ml in the blood serum of infants was 4,7 and 12,0 respectively with 95% confidence interval (CI 1,3-17,1 and 0,2-181,0; $\chi^2 = 10,9$ and 10,0), which proved statistical reliability of the paraclinical changes indicated.