

УДК 616.94-053.31-07-08-035:612.017.1

О.К. Колоскова¹, У.І. Марусик¹, С.І. Сажин¹, Л.В. Письменна²
Особливості лікувальної тактики за неонатального сепсису залежно від запальної відповіді організму

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна²Чернівецький фаховий медичний коледж, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 77-83. doi 10.15574/SP.2023.134.77

For citation: Koloskova OK, Marusyk UI, Sazhyn SI, Pismenna LV. (2023). Peculiarities of therapeutic tactics in neonatal sepsis depending on the body's inflammatory response. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 77-83. doi 10.15574/SP.2023.134.77.

Мета — провести порівняльний аналіз ефективності етіотропного лікування та підтримувальної терапії хворих на сепсис немовлят з альтернативним вмістом у сироватці крові С-реактивного білка для поліпшення індивідуалізованої терапії цієї когорти пацієнтів.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 56 новонароджених, які хворіють на неонатальний сепсис, у 1, 3 і 7-му добу захворювання. До I групи увійшло 25 хворих на неонатальний сепсис із рівнем у сироватці крові С-реактивного білка <20 мг/л, до II групи — 31 новонароджений із сепсисом у сироватці крові С-реактивного білка >20 мг/л.

Вміст С-реактивного білка в сироватці крові (мг/л) визначено методом імуноферментного аналізу на апараті «StatFax 303 / Plus». Отримані результати проаналізовано методами описової статистики, біостатистики та клінічної епідеміології. Використано точний критерій Фішера (Рф) та критерій Стьюдента; достовірними прийнято результати за $p < 0,05$ із тенденцією до достовірності за $p = 0,05 - 0,1$.

Результати. Встановлено, що у 20,0% новонароджених I групи та в 11,4% хворих II групи (Рф>0,05) змінювалось етіотропне лікування у зв'язку з недостатньою ефективністю попередніх двох курсів. У хворих I групи визначався вищий ризик необхідності в повторному перегляді складу антибіотикотерапії: співвідношення шансів (OR) = 1,9 (95% довірчий інтервал (95% CI): 0,8–4,3), атрибутивний ризик (AR) = 16,0%. Практично всі пацієнти I групи були на кисневій підтримці, ризик реалізації цієї події в них був достовірно вищим порівняно з дітьми II клінічної групи: OR=2,7 (95% CI: 1,2–6,6).

Новонароджені II групи порівняно з малюками I групи менше часу отримували стаціонарне лікування, шанси виписатися зі стаціонару до 20-ї доби в них були вірогідно вищими: OR=5,7 (95% CI: 1,85–17,32). Кращу ефективність стандартного лікування сепсису новонароджених у II групі за частотою виписки зі стаціонару до 20-ї доби показало зниження AR реалізації події, який становив 15,4%.

Висновки. Хворі I групи удвічі частіше отримували третій курс антибіотикотерапії. Немовлята II групи частіше потребували комбінованої антибактеріальної терапії за дещо коротшого курсу, а також швидше одужували з випискою кожного п'ятого немовляти до 20-ї доби. На тлі відносно вищого вмісту в сироватці крові С-реактивного білка стандартне лікування новонароджених було ефективнішим і дало змогу на 79,3% збільшити відносний ризик швидкого одужання, при цьому мінімальна кількість пролікованих хворих становила 1,3.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені, неонатальний сепсис, антибактеріальна терапія.

Peculiarities of therapeutic tactics in neonatal sepsis depending on the body's inflammatory response

O.K. Koloskova¹, U.I. Marusyk¹, S.I. Sazhyn¹, L.V. Pismenna²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine²Chernivtsi Professional Medical College, Ukraine

Purpose — to conduct a comparative analysis of the effectiveness of etiotropic treatment and supporting therapy of infants with neonatal sepsis with an alternative content of C-reactive protein in the blood serum to improve individualized therapy of generalized infectious and inflammatory diseases in the newborn period.

Materials and methods. A comprehensive examination of 56 newborns suffering from neonatal sepsis the 1st, 3rd and 7th days of the disease. The Group I included 25 patients with neonatal sepsis with a serum C-reactive protein level <20 mg/l, and the Group II included 31 newborns with sepsis with a serum C-reactive protein level >20 mg/l.

Determination of the content of C-reactive protein in blood serum (mg/l) was carried out by the method of immunoenzymatic analysis on the «StatFax 303 / Plus» device.

The obtained results were analyzed by methods of descriptive statistics, biostatistics and clinical epidemiology. Fisher's exact test (Рф) and Student's test were used for statistical processing; the results were significant at $p < 0.05$ with a tendency to significance — at $p = 0.05 - 0.1$.

Results. It was established that in 20.0% of newborns of the Group I and in 11.4% of patients of the Group II (Рф>0.05), etiotropic treatment was changed due to insufficient effectiveness of the previous two courses. Patients of the Group I had a higher risk of needing to re-review the composition of antibiotic therapy: odds ratio (OR) = 1.9 (95% confidence interval (95% CI): 0.8–4.3), attributive risk (AR) = 16.0%. Practically all patients of the Group I were on oxygen support, the risk of this event was significantly higher for them compared to children of the Group II: OR=2.7 (95% CI: 1.2–6.6).

Newborns of the Group II compared to babies of the Group I received inpatient treatment for less time, their chances of being discharged from the hospital before the 20th day were probably higher: OR=5.7 (95% CI: 1.85–17.32). The better effectiveness of the standard treatment of sepsis of newborns in the Group II in terms of the frequency of discharge from the hospital up to 20 days is demonstrated by a decrease in the AR of event realization, which is 15.4%.

Conclusions. Patients of the Group I twice as often received the third course of antibiotic therapy. Infants of the Group II more often needed combined antibacterial therapy with a slightly shorter course and also recovered faster with discharge of every fifth baby by the 20th day. Against the background of a relatively higher content of C-reactive protein in blood serum, the standard treatment of newborns is more effective and allows for a 79.3% increase in the relative risk of rapid recovery at the same time, the minimum number of treated patients — 1.3.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. The informed consent of the children's parents was obtained for the conducting the studies. No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: newborns, neonatal sepsis, antibacterial therapy.

Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я підкреслює пріоритетність проблеми сепсису через його величезний вплив на глобальну смертність [15], а також значні віддалені наслідки для розвитку нервової системи дітей [23]. Приблизно 3 млн немовлят у світі уражені септичним процесом, а рівень смертності від нього в цій віковій групі коливається в межах від 11% до 19% [5].

Інфекція та запалення за сепсису є основними факторами ризику несприятливих результатів, зокрема, у недоношених новонароджених [9]. Так, спостереження та експериментальні дослідження вказують на підвищену сприйнятливості як недоношених, так і доношених до незбалансованого і тривалого запалення [19].

Сучасні запальні біомаркери сепсису дають змогу стратифікувати підгрупи пацієнтів, які потребують індивідуального підходу до лікування, а також виступають маркерами відповіді хворих на терапію. Наприклад, розроблено модель біомаркерів ризику (PERSEVERE), яка включає панель сироваткових білків, вимірних протягом 24 год після діагностики сепсису, для оцінювання вихідного ризику смертності хворих дітей із септичним шоком [13].

Тривають спроби найефективнішого обґрунтування вибору та використання антибіотиків за сепсису [1], оскільки неадекватне або невідповідне застосування антибіотиків підвищує ризику ускладнень і побічних ефектів, а також призводить до формування антибактеріальної резистентності [20].

Так, надмірне застосування антибіотиків негативно впливає на мікробіом [22], спричиняє дисфункцію органів, може володіти токсичністю і спровокувати ідіосинкразію. Індивідуальний підхід до дозування й тривалості терапії з урахуванням відповіді організму і концентрації біомаркерів можуть мінімізувати застосування антибіотиків, не збільшуючи шкоду.

На противагу цьому, авторами Кокранівського дослідження [11] не виявлено достатньо доказів, які б підтверджували перевагу будь-якої схеми антибіотикотерапії над іншою за пізнього неонатального сепсису. Водночас у дитячому віці пріоритетним залишається пошук адекватних схем антибіотикотерапії за умов формування мультирезистентних мікроорганізмів [4].

Отже, комплексне лікування хворих на сепсис немовлят потребує, з одного боку, ін-

дивідуалізованого підходу і менеджменту з урахуванням біомаркерів, а з іншого — міждисциплінарного комплексного бачення проблем поліорганної невідповідності [21], у тому числі синдромів гіперзапалення, тяжкого мультисистемного запального синдрому з індивідуальним лікуванням цих складних розладів.

Мета дослідження — провести порівняльний аналіз ефективності етіотропного лікування та підтримувальної терапії хворих на неонатальний сепсис немовлят з альтернативним вмістом у сироватці крові С-реактивного білка для поліпшення індивідуалізованої терапії генералізованих інфекційно-запальних захворювань у періоді новонародженості.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 56 новонароджених, хворих на неонатальний сепсис, у неонатальних відділеннях ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» упродовж 2021–2022 рр.

Групоформувальною ознакою виступав середньогруповий показник сироваткового вмісту С-реактивного білка.

Так, до першої (I) клінічної групи залучено 25 хворих на неонатальний сепсис із рівнем у сироватці крові С-реактивного білка <20 мг/л (середньогруповий показник — $8,8 \pm 0,41$ мг/л); до другої (II) клінічної групи — 31 новонародженого із сепсисом у сироватці крові С-реактивного білка >20 мг/л (середньогруповий показник — $29,7 \pm 1,89$ мг/л; $p < 0,05$).

Діагностування і лікування неонатального сепсису здійснено згідно з рекомендаціями провідних неонатологів України [17] з урахуванням міжнародних рекомендацій [3].

Комплексне обстеження дітей проведено в неонатальних відділеннях після встановлення діагнозу сепсис у 1, 3 і 7-му добу захворювання та проведення інтенсивної терапії.

Вміст С-реактивного білка в сироватці крові (мг/л) визначено методом імуноферментного аналізу на апараті «StatFax 303 / Plus» із використанням реагентів «СРБ ІФА — БЕСТ високочутливий» у лабораторії КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці.

Отримані результати дослідження проаналізовано за допомогою комп'ютерних пакетів «Statistica 6.0» та «Excel» із використанням методів описової статистики. Вірогідні відмінності між абсолютними числами визначено за критерієм Стьюдента (P), між відносними по-

Таблиця 1

Характеристика дітей груп спостереження

Клінічна група	Абс. кількість пацієнтів	Проживання в місті, %	Хлопчики, %	Задовільний соціальний статус, %	Зареєстрований шлюб, %
I група	25	80,0	52,0	75,0	76,1
II група	31	57,1	62,8	80,0	87,8
P	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ

Примітка: НВ — немає відмінностей.

Таблиця 2

Відносна частка пацієнтів груп порівняння, які отримували комбіновану стартову етіотропну терапію (%)

Комбінація антибактеріальних препаратів	I група	II група	Pф
Амінопеніциліни з аміноглікозидами	80,0±8,0	83,9±6,6	>0,05
Цефалоспорины з аміноглікозидами	16,0±7,3	12,9±6,0	>0,05

казниками — за критерієм Фішера (Pф). Діагностичнутапрогностичнуцінності окремих клініко-параклінічних показників, а також ризики реалізації події визначено з позиції біостатистики та клінічної епідеміології з обчисленням співвідношення шансів (OR), відносного ризику (RR), атрибутивного ризику (AR), зниженням AR і RR реалізації події, мінімальної кількості хворих, яких слід пролікувати для отримання одного позитивного результату, із зазначенням 95% довірчого інтервалу (95% CI).

Обстеження проведено з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Загальну характеристику дітей груп порівняння наведено в таблиці 1.

Частка доношених немовлят із неонатальним сепсисом у I клінічній групі становила 16,0% проти 11,3% — у II клінічній групі (P>0,05). Частка немовлят із раннім неонатальним сепсисом збігалася в обох клінічних групах і сягала 40,0%.

Попри відсутність суттєвих відмінностей за частотою передчасних пологів, серед пацієнтів II клінічної групи переважали глибоко недоношені діти, народжені в терміні гестації до 32 тижнів, частка яких становила 68,5% проти 48,0% (Pф>0,05) немовлят I групи. Частка немовлят, народжених у терміні гестації до 28 тижнів, у групах спостереження дорівнювала відповідно 31,4% і 20,0% (Pф>0,05). Незважаючи на відсутність статистично достовірних відмінностей за терміном гестації немовлят

у групах порівняння, слід звернути увагу, що у хворих на сепсис новонароджених, які народилися до 32 тижнів, зростає ризик низької концентрації С-реактивного білка в сироватці крові як маркера генералізованого інфекційно-запального процесу: OR=2,4 (95% CI: 1,3–4,2), RR=1,6 (95% CI: 1,2–2,0), AR=20%.

Переважно діти народилися в головному передлежанні (68,0% і 68,5% випадків, відповідно) (Pф>0,05). Половина (52,0%) немовлят I клінічної групи народилися за допомогою операції кесаревого розтину, у II клінічній групі цей показник становив 40,0% (Pф>0,05). У кожній п'ятій (20%) жінки I клінічної групи кесарів розтин проводився у зв'язку з відшаруванням плаценти порівняно з 8,6% (Pф>0,05) матерів II групи.

Отже, за основними клінічними характеристиками групи порівняння були зіставними.

Лікування неонатального сепсису спрямоване на ерадикацію інфекційної причини захворювання та корекцію пов'язаної із запаленням мультисистемної дисфункції шляхом підтримки дихання, кровообігу, усунення метаболічних порушень і проблем із терморегуляцією та харчуванням [14].

Встановлено, що стартове етіотропне лікування в клінічних групах порівняння принципово не відрізнялося. Відносну кількість немовлят груп порівняння, які отримували комбіновану стартову етіотропну терапію, наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, у новонароджених за альтернативного вмісту С-реактивного білка в сироватці крові не відмічалось відмінностей у складі стартової емпіричної антибактеріальної терапії, призначеної з приводу неонатального сепсису, та вона повністю відповідала сучасним уявленням про спектр найпоширеніших збудників [7].

Так само не спостерігалось статистично достовірних розбіжностей за призначенням

стартової комбінованої антибіотикотерапії недоношеним дітям. Так, у передчасно народжених дітей I клінічної групи комбінація амінопеніцилінів з аміноглікозидами використовувалася у 90% випадків, а у II групі – у 85,7% ($P > 0,05$).

Під час дослідження не виявлено впливу виразності запальної реакції організму на відповідь пацієнтів на призначену терапію, оскільки переважна частка дітей (96,0% – у I клінічній групі проти 96,8% – у II клінічній групі, $P > 0,05$) потребувала заміни стартового етіотропного лікування, яке тривало відповідно $5,2 \pm 1,3$ доби і $5,0 \pm 1,2$ доби ($P > 0,05$).

Наступний курс антибактеріальної терапії передбачав заміну амінопеніцилінів на цефалоспорины III покоління з продовженням комбінованого введення з аміноглікозидами у $79,2 \pm 8,35\%$ хворих I клінічної групи та у $83,9 \pm 6,8\%$ дітей II клінічної групи ($P > 0,05$). Ця комбінація наразі рекомендована для випадків невідомого збудника у хворих на менінгіт [14]. Серед недоношених дітей I клінічної групи така заміна стартового етіотропного лікування відбувалася у 82,4% випадків, а серед передчасно народжених немовлят II клінічної групи – у 88,8% спостережень ($P > 0,05$).

Отже, відповідь на стартову антибактеріальну терапію і тактика наступного протимікробного лікування не залежали ні від терміну гестації, ні від рівня С-реактивного білка в сироватці крові. Перехід на монотерапію цефалоспоринами відмічався у $12,5 \pm 6,8\%$ представників I клінічної групи та був удвічі меншим серед хворих II клінічної групи ($6,7 \pm 4,6\%$; $P > 0,05$), що могло свідчити про вплив цього маркера запального процесу на вибір подальшої тактики ведення пацієнтів. Тим паче існують рекомендації, що підставою для такої тактики є менінгіт, спричинений *Neisseria meningitidis* або *Haemophilus influenzae*, та водночас аміноглікозида слід додавати в разі виділення *Enterobacteriaceae* переважно в немовлят до 3-місячного віку [16]. При цьому варто зауважити, що навіть у найпотужніших мікробіологічних лабораторіях, які обслуговують відділення невідкладної допомоги, посів спинномозкової рідини залишається стерильним у 50% пацієнтів із бактеріальним менінгітом [2].

Встановлено, що пацієнти II клінічної групи мали більшу потребу в комбінованій антибактеріальній терапії порівняно з хворими I клінічної групи.

Показано, що середня тривалість другого курсу антибактеріальної терапії становила $11,3 \pm 1,3$ доби в I клінічній групі та $9,6 \pm 1,1$ доби у II клінічній групі ($P > 0,05$), що загалом узгоджується з даними науковців інших країн [6]. Імовірно, тенденція до тривалішого курсу етіотропної терапії в дітей I клінічної групи зумовлювалася швидким переведенням кожного десятого пацієнта на монотерапію антибіотиками. Оскільки зазвичай обґрунтуванням для ухвалення такого рішення виступає концентрація окремих біомаркерів сепсису, зокрема, С-реактивного білка в сироватці крові, у поєднанні з клінічними ознаками, отримані нами дані певною мірою не підтверджують прогностичної значущості С-реактивного білка.

Підтвердженням такого припущення стало те, що в кожного п'ятого (20,0%) новонародженого I клінічної групи і лише в 11,4% хворих II клінічної групи ($P > 0,05$) здійснювалася чергова зміна етіотропного лікування у зв'язку з недостатньою ефективністю попередніх двох курсів. Так, у немовлят I клінічної групи визначався вищий ризик необхідності в повторному перегляді складу етіотропної терапії: OR=1,9 (95% CI: 0,8–4,3), RR=1,3 (95% CI: 0,7–2,6), AR=16,0%. Частіше новонародженим II клінічної групи призначалася комбінація препаратів із груп карбапенемів та аміноглікозидів (відповідно $60,0 \pm 12,8\%$ і $75,0 \pm 14,4\%$; $P > 0,05$).

Отримані результати не дають змоги погодитися з думкою авторів [10], які вважають, що підвищення рівня С-реактивного білка за початкового лікування неонатального сепсису, особливо протягом другої доби антимікробної терапії, слід сприймати як показання до заміни початкових антибіотиків, навіть до того, як будуть отримані результати чутливості мікроорганізмів до таких препаратів.

Загальна тривалість етіотропної терапії сепсису в новонароджених I клінічної групи максимально сягала 24 доби, а в пацієнтів II клінічної групи – до 33 діб ($P > 0,05$).

Підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновок, що стартове етіотропне лікування неонатального сепсису в групах новонароджених за альтернативним вмістом С-реактивного білка в сироватці крові не залежить від виразності запальної відповіді організму та терміну гестації немовляти та практично в усіх хворих потребує посилення за рахунок цефалоспоринов III покоління. Водночас пацієнти I клінічної групи мають статистично вищі шанси переходу

на монотерапію цефалоспоринами, проте удвічі частіше отримують третій курс антибактеріальної терапії. Адже до особливостей імунної системи доношених і недоношених новонароджених, які мають підвищену вразливість до інфекції, наразі відносять зниження клітинної активності, недостатньо розвинену систему комплементу, недостатню імунну пам'ять на патогени, а також переважно протизапальні реакції, що власне презентовані низьким вмістом прозапальних маркерів у біосередовищах [7].

Так, за педіатричного сепсису в когорті 103 хворих віком від 1 місяця до 12 років рівень смертності достовірно асоціював зі зниженою прозапальною відповіддю у вигляді рівня С-реактивного білка, а саме: втрати за швидкої відповіді становили 4,5%; за повільної реакції – 5,8%; за відсутності відповіді – 29,4%; а за двофазної відповіді – 42,8% [12].

Водночас отримані результати узгоджуються в цілому з висновками дослідників [18], які зазначають, що рівень С-реактивного білка, а також потреба у вазопресорах і штучній вентиляції легень (ШВЛ) впливають на тактику антибактеріальної терапії неонатального сепсису з раннім початком.

У наведеному дослідженні встановлено, що частка новонароджених, які в комплексному лікуванні сепсису потребували респіраторної підтримки у вигляді додаткової кисневої дотації та кардіоваскулярної протекції вазоактивними препаратами, у групах порівняння вірогідно не відрізнялася (рис. 1).

Високі концентрації С-реактивного білка в сироватці крові хворих на неонатальний сепсис немовлят асоціювалися з меншою потребою в кисневій терапії та призначенні вазоактивних препаратів. Натомість практично всі пацієнти I клінічної групи були на кисневій підтримці порівняно з дітьми II клінічної групи та мали статистично достовірно вищий ризик реалізації цієї події: OR=2,7 (95% CI: 1,2–6,6), RR=1,8 (95% CI: 1,6–2,0), AR=24,0%.

Серед пацієнтів II клінічної групи, які отримували кисневу терапію, інвазивна ШВЛ застосовувалася у 36,0±9,6% випадках, неінвазивний метод вентиляції легень (CPAP) – у 56,0±9,9% ви-

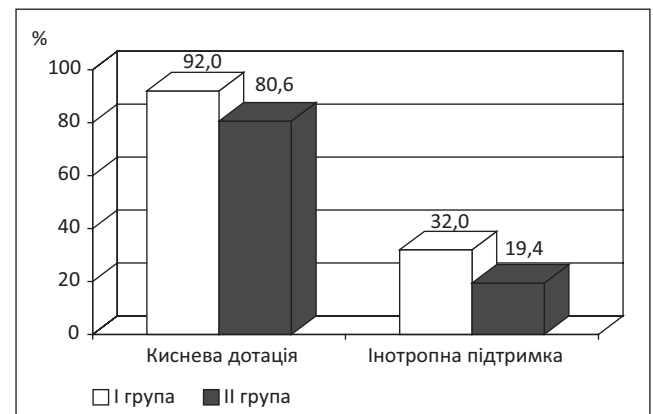
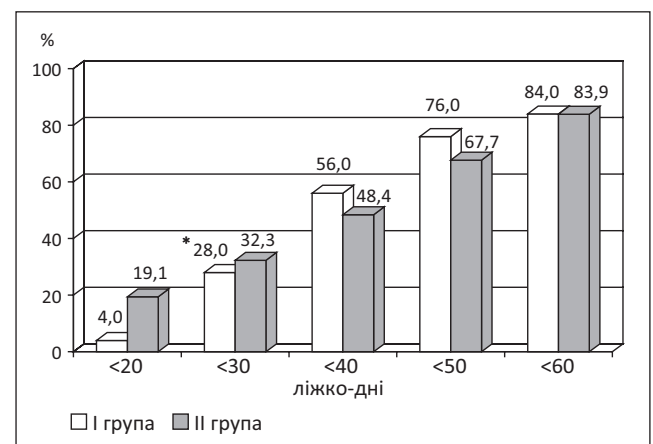


Рис. 1. Особливості підтримувальної терапії в дітей клінічних груп порівняння



Примітка: * – відсоток пацієнтів II клінічної групи, які потребували стаціонарного лікування менше 20 ліжко-днів, був достовірно вищим порівняно з I клінічною групою, $P < 0,05$.

Рис. 2. Порівняльний розподіл часток виписаних зі стаціонару пацієнтів клінічних груп

падків. Натомість серед новонароджених I клінічної групи інтубація для проведення ШВЛ проводилася у 60,9±10,2% немовлят ($P < 0,05$), неінвазивна CPAP-терапія для доставки кисню – у 30,4±9,6% випадків ($P < 0,05$). Показник клініко-епідеміологічного ризику необхідності ШВЛ у дітей I клінічної групи відносно представників II клінічної групи становив: OR=2,8 (95% CI: 1,6–4,9), RR=1,7 (95% CI: 1,2–2,2), AR=24,0%.

Середню тривалість кисневої дотації серед пацієнтів груп порівняння наведено в таблиці 3.

За наведеними даними, тривалість інвазивної ШВЛ у новонароджених II клінічної групи достовірно переважала над аналогічним показником у I клінічній групі. Отримані дані зумовлені, ймовірно, тим, що у II клінічній групі

Таблиця 3

Середня тривалість кисневої дотації хворим груп порівняння (добі)

Методика кисневої підтримки	I клінічна група	II клінічна група	P
Інвазивна ШВЛ	5,8±1,5	18,4±5,3	<0,01
Неінвазивна CPAP-терапія	4,6±1,8	4,0±1,7	>0,05
Вільний потік	1,3±0,3	2,0±0,8	>0,05

Таблиця 4

Ефективність лікування сепсису в новонароджених II клінічної групи порівняно з пацієнтами I клінічної групи з огляду на тривалість стаціонарного лікування

Ліжко-дні	Зниження атрибутивного ризику, %	Зниження відносного ризику, 95% CI	Мінімальна кількість хворих, 95% CI
Менше 20	15,4	79,3 (70,1–86,8%)	1,3 (0,1–6,1%)
Менше 30	4,3	13,2 (7,2–21,5%)	7,6 (3,2–14,7%)

в 1,43 рази переважали новонароджені з терміном гестації менше 28 тижнів, які потребували доволі тривалої кисневої підтримки через незрілість респіраторної системи.

Як засіб інотропної підтримки пацієнтам груп порівняння призначався допамін із середньою тривалістю в I клінічній групі $2,6 \pm 0,5$ доби, а у II клінічній групі – $2,2 \pm 0,6$ доби ($P > 0,05$). Водночас кожний третій хворий I клінічної групи мав ознаки міокардіальної дисфункції на тлі неонатального сепсису з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику реалізації цієї події відносно представників II клінічної групи: OR=2,0 (95% CI: 1,02–3,75), RR=1,4 (95% CI: 1,0–2,22), AR=16,5%.

Середня тривалість лікування в стаціонарі хворих на неонатальний сепсис сягала $43,1 \pm 3,8$ і $41,4 \pm 3,4$ ліжко-дня в пацієнтів I та II клінічних груп, відповідно ($P > 0,05$). Відсотковий розподіл виписаних з одужанням пацієнтів до 20, 30, 40, 50, 60-ї доби після встановлення діагнозу неонатального сепсису наведено на рис. 2.

За наведеними даними очевидно, що новонароджені II клінічної групи менше часу отримували лікування в умовах стаціонару і швидше були виписані. Отже, у хворих II групи порівняно з малюками I клінічної групи вірогідно вищі шанси одужати і виписатися зі стаціонару до 20-ї доби: OR=5,7 (95% CI: 1,85–17,32), RR=1,8 (95% CI: 0,63–5,12), AR=0,36%.

Контраверсійними щодо оцінки наведених результатів видаються отримані іншими авторами свідчення того, що за раннього неонатального сепсису прийняття тактичних рішень на основі С-реактивного білка та клінічних симптомів значно зменшує тривалість призначення антибіотиків і скорочує час перебування в стаціонарі, а отже, зменшує і витрати на лікування доношених немовлят [8]. Можливо, наявність у групах порівняння передчасно народжених, зокрема глибоко недоношених хворих, може бути поясненням такої розбіжності в оцінках.

Насамкінець наведено оцінку ефективності комплексної терапії неонатального сепсису в малюків з альтернативним рівнем С-реактивно-

го білка з урахуванням скорочення терміну стаціонарного лікування (табл. 4).

Наведені в таблиці 4 показники зниження AR та RR підтверджують вірогідно вищу ефективність стандартного лікування сепсису новонароджених у II клінічній групі за частотою виписки зі стаціонару до 20-ї доби. Водночас досягнення позитивного ефекту стандартної етіотропної терапії неонатального сепсису на тлі відносно вищого вмісту в сироватці крові С-реактивного білка до 30-ї доби відмічатиметься в кожного восьмого пацієнта.

Висновки

Стартова комбінація антибактеріальних препаратів за неонатального сепсису представлена комбінацією амінопеніцилінів та аміноглікозидів у 96,0% випадків, вона потребує заміни амінопеніцилінів на цефалоспорины III покоління з продовженням застосування аміноглікозидів незалежно від сироваткової концентрації С-реактивного білка і терміну гестації хворих.

Хворі на неонатальний сепсис із відносно нижчою концентрацією С-реактивного білка в сироватці крові мають статистично вищі шанси переходу на монотерапію цефалоспоринами, удвічі частіше отримують третій курс антибактеріальної терапії, мають вищий ризик потреби у ШВЛ (OR=2,8) і вищий ризик міокардіальної дисфункції (OR=2,0).

Особливостями неонатального сепсису в немовлят із відносно вищою сироватковою концентрацією С-реактивного білка є більша потреба в комбінованій антибактеріальній терапії за дещо коротшого курсу, менша залежність хворих від уведення інотропних препаратів за статистично тривалішої респіраторної підтримки, а також швидкі темпи одужання немовлят із випискою кожного п'ятого до 20-ї доби стаціонарного лікування.

На тлі відносно вищого вмісту в сироватці крові С-реактивного білка стандартне лікування новонароджених є ефективнішим і дає змогу на 79,3% збільшити RR швидкого одужання за мінімальної кількості пролікованих хворих 1,3.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bruns N, Dohna-Schwake C. (2022). Antibiotics in critically ill children—a narrative review on different aspects of a rational approach. *Pediatr. Res.* 91 (2): 440–446. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01878-9>.
- Cohen-Bacrie S, Ninove L, Nougairède A, Charrel R, Richet H, Minodier P et al. (2011). Revolutionizing clinical microbiology laboratory organization in hospitals with in situ point-of-care. *PLoS One.* 6 (7): e22403. doi: [10.1371/journal.pone.0022403](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022403).
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. (2013). Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 41 (2): 580–637. doi: [10.1097/CCM.0b013e31827e83af](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af).
- Flannery DD, Chiotos K, Gerber JS, Puopolo KM. (2022). Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. *Pediatr. Res.* 91 (2): 380–391. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01745-7>.
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. (2018). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine.* 6 (3): 223–230. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8).
- Giannoni E, Dimopoulou V, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A et al. (2022). Analysis of Antibiotic Exposure and Early-Onset Neonatal Sepsis in Europe, North America, and Australia. *JAMA Netw Open.* 5 (11): e2243691. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.43691](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43691).
- Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. (2021). Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care.* 21 (1): 49–60. doi: [10.1097/ANC.0000000000000769](https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000769).
- Gyllensvärd J, Ingemansson F, Hentz E, Studahl M, Elfvin A. (2020). C-reactive protein- and clinical symptoms-guided strategy in term neonates with early-onset sepsis reduced antibiotic use and hospital stay: a quality improvement initiative. *BMC Pediatr.* 20 (1): 531. doi: [10.1186/s12887-020-02426-w](https://doi.org/10.1186/s12887-020-02426-w).
- Humberg A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W et al. (2020). Preterm Birth and Sustained Inflammation: Consequences for the Neonate. *Semin. Immunopathol.* 42: 451–468. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00803-2>.
- Janković B, Pasić S, Marković M, Veljković D, Milčić M. (2001). Koncentracije C-reaktivnog proteina tokom pocetnog lecenja sepse kod novorodjenceta [C-reactive protein concentrations during initial (empiric) treatment of neonatal sepsis]. *Srp Arh Celok Lek.* 129 (1): 17–22. Serbian. PMID: 15637985.
- Korang SK, Safi S, Nava C, Greisen G, Gupta M, Lausten-Thomsen U et al. (2021). Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews:* 5. doi: [10.1002/14651858.CD013836.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013836.pub2).
- Lanziotti VS, Póvoa P, Prata-Barbosa A, Pulcheri LB, Rabello LSCF, Lapa E Silva JR et al. (2018). Patterns of C-reactive protein ratio response to antibiotics in pediatric sepsis: A prospective cohort study. *J Crit Care.* 44: 217–222. doi: [10.1016/j.jccr.2017.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jccr.2017.11.018).
- Molloy EJ, Bearer CF. (2022). Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res.* 91 (2): 267–269. doi: [10.1038/s41390-021-01918-4](https://doi.org/10.1038/s41390-021-01918-4).
- Procianoy RS, Silveira RC. (2020). The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J).* 96 (1): 80–86. doi: [10.1016/j.jped.2019.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.004).
- Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. (2017). Recognizing sepsis as a global health priority — a WHO resolution. *N Engl J Med.* 377 (5): 414–417. doi: [10.1056/NEJMp1707170](https://doi.org/10.1056/NEJMp1707170).
- Sarlangue J, Castella C, Lehours P. (2009). Modalités de l'antibiothérapie (initiale et ultérieure) chez l'enfant d'un à trois mois et de plus de trois mois (examen direct positif et examen direct négatif) [First and second line antibiotic therapy for bacterial meningitis in infants and children]. *Med Mal Infect.* 39 (7–8): 521–530. French. doi: [10.1016/j.medmal.2009.02.031](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2009.02.031).
- Shunko YeYe, editor. (2015). Neonatolohiia. Natsionalnyi pidruchnyk. [Neonatology. National textbook]. Kyiv: 93–138.
- Songer CN, Calip GS, Srinivasan N, Barbosa VM, Pham JT. (2021). Factors influencing antibiotic duration in culture-negative neonatal early-onset sepsis. *Pharmacotherapy.* 41 (2): 148–161. doi: [10.1002/phar.2507](https://doi.org/10.1002/phar.2507).
- Speer CP. (2009). Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 95 (4): 353–361. doi: <https://doi.org/10.1159/000209301>.
- Stocker M, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S et al. (2023). Less is more: Antibiotics at the beginning of life. *Nat Commun.* 14 (1): 2423. doi: [10.1038/s41467-023-38156-7](https://doi.org/10.1038/s41467-023-38156-7).
- Swigart LR, Sanchez-Pinto LN, Nolan BE, Seed PC, Coates BM. (2022). A specialized multi-disciplinary care program for children with sepsis and multiple organ dysfunction-associated immune dysregulation. *Pediatr. Res.* 91 (2): 464–469. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01891-y>.
- Weimer KE, Smith PB, Puia-Dumitrescu M, Aleem S. (2022). Invasive fungal infections in neonates: a review. *Pediatr. Res.* 91 (2): 404–412. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01842-7>.
- Wong HR. (2022). Pediatric sepsis biomarkers for prognostic and predictive enrichment. *Pediatric Research.* 91 (2): 283–288. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01620-5>.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел.: (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>.

Марусик Уляна Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-4789-7367>.

Сажин Сергій Іполитович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-4789-7367>.

Письменна Лариса Володимирівна — викладач вищої кваліфікаційної категорії Чернівецького медичного фахового коледжу. Адреса: м. Чернівці, вул. Героїв Майдану, 60.

Стаття надійшла до редакції 20.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.