



## ОБ ОТСУТСТВИИ НЕОБХОДИМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫМ ОТ МАТЕРЕЙ С КЛИНИЧЕСКИМ ХОРИОАМНИОНИТОМ

© Е.А. Шеварева<sup>1,2</sup>, Л.А. Федорова<sup>1</sup>, О.В. Невмержицкая<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской перинатальный центр № 1», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Шеварева Е.А., Федорова Л.А., Невмержицкая О.В. Об отсутствии необходимости назначения антибактериальной терапии новорожденным от матерей с клиническим хориоамнионитом // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 5–14. <https://doi.org/10.17816/PED1235-14>

Поступила: 05.04.2021

Одобрена: 17.05.2021

Принята к печати: 23.06.2021

**Введение.** Диагноз роженицы «хориоамнионит» (ХА) предполагает высокий риск развития инфекционных осложнений для матери и плода, что определяет необходимость проведения дополнительного обследования младенцев и решения вопроса о назначении им антибактериальной терапии.

**Материалы и методы.** Обследовано 113 доношенных новорожденных, из них основную группу составили дети, матерям которых был диагностирован хориоамнионит ( $n = 77$ ), группу сравнения – дети, рожденные от здоровых матерей ( $n = 36$ ). Всем детям проводили клинико-лабораторный мониторинг, включая клинический анализ капиллярной крови в первые 24 ч жизни, определение уровня С-реактивного белка (СРБ) венозной крови на третьи сутки жизни, определение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) в пуповинной крови. Бактериологическое исследование новорожденных включало забор материала с кожи заушной складки, отделяемого полости рта, пуповинной крови, а также содержимого трахеобронхиального дерева при проведении респираторной терапии – искусственной вентиляции легких. Воспалительные изменения экстраплацентарных оболочек, базальной пластинки и гладкого хориона, а также поражение пупочного канатика диагностировали при наличии лейкоцитарной инфильтрации.

**Результаты.** Новорожденные дети основной группы чаще имели клинические проявления дыхательных нарушений, требующие респираторной поддержки ( $p = 0,045$ ). Продукция ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 в пуповинной крови у обследуемых новорожденных основной группы была выше, чем в группе сравнения [отношение шансов (ОШ) 8,4; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,0–67,9 и ОШ 7,4; 95 % ДИ: 2,5–21,7 соответственно]. При лабораторном исследовании были выявлены лейкоцитоз ( $>34 \cdot 10^9/\text{л}$ , 6,5 % vs 0 %,  $p > 0,05$ ) и сдвиг лейкоцитарной формулы до юных форм нейтрофилов (45,4 % vs 16,7 %,  $p < 0,05$ ) в периферической крови новорожденных основной группы. Повышение уровня СРБ венозной крови у детей основной группы встречалось в 10,3 раза чаще (95 % ДИ 2,8–37,1), чем у новорожденных группы сравнения. При динамическом клинико-лабораторном мониторинге у 72 детей основной группы (93,5 %) отсутствовали данные о течении инфекционного процесса, вследствие чего они не получили антибактериальную терапию.

**Заключение.** Назначение антибактериальной терапии клинически здоровым доношенным новорожденным детям от матерей с диагнозом «хориоамнионит» можно считать неоправданным. Новорожденные данной группы нуждаются в клинико-лабораторном, динамическом наблюдении с лабораторным контролем, включающим клинический анализ крови и определение уровня СРБ, что является предпочтительной альтернативой назначению антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** клинический хориоамнионит; внутриамниотическая инфекция; антибактериальная терапия.

## ABOUT THE ABSENCE OF THE NEED TO PRESCRIBE ANTIBACTERIAL THERAPY TO NEWBORNS FROM MOTHERS WITH CLINICAL CHORIOAMNIONITIS

© E.A. Shevareva<sup>1,2</sup>, L.A. Fedorova<sup>1</sup>, O.V. Nevmerzhitskaia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution of the City Perinatal Center No. 1, Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Shevareva EA, Fedorova LA, Nevmerzhitskaia OV. About the absence of the need to prescribe antibacterial therapy to newborns from mothers with clinical chorioamnionitis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):5-14. <https://doi.org/10.17816/PED1235-14>

Received: 05.04.2021

Revised: 17.05.2021

Accepted: 23.06.2021

**Background.** The diagnosis of a woman in labor “chorioamnionitis” (CA) implies a high risk of infectious complications for the mother and fetus, which determines the need for additional examination of infants and the decision on the appointment of antibacterial therapy. The purpose of this study was to determine the need for administration of antibiotic therapy to full-term newborns from mothers diagnosed with chorioamnionitis.

**Materials and methods.** 113 full-term newborns were examined, of which the main group consisted of children whose mothers were diagnosed with “chorioamnionitis” ( $n = 77$ ), the comparison group – children born to healthy mothers ( $n = 36$ ). All children performed clinical and laboratory monitoring, including a clinical analysis of capillary blood in the first 24 hours of life; determination of the level of C-reactive protein (CRP) in venous blood on the 3rd day of life. Bacteriological examination of newborns included sampling of material from the ear fold, buccal mucosa, umbilical cord blood, as well as the contents of the tracheobronchial tree (TBD) – during respiratory therapy with mechanical ventilation. Special research methods included studies of the proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6) in umbilical cord blood. Histological CA was diagnosed in the presence of morphological and functional signs of inflammation in the placenta.

**Results.** Newborns of the main group more often developed respiratory disorders requiring respiratory and oxygen therapy ( $p = 0,045$ ). The production of IL-1 $\beta$ , IL-6 in umbilical cord blood in the examined newborns of the main group was higher than in the comparison group [Odds Ratio (OR) 8.4; 95% Confidence Interval (CI): 1.0–67.9; OR 7.4; 95% CI: 2.5–21.7 respectively]. The study of blood samples revealed leukocytosis ( $>34 \cdot 10^9$ ) 6.5% vs 0%,  $p > 0.05$ ) and a shift in the leukocyte count to young forms of neutrophils (45.4% vs 16.7%,  $p < 0.05$ ) in the peripheral blood of infants of the main group. Infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis had increased level of CRP 10.3 times more frequent (95% CI: 2.8–37.1) than in newborns in the comparison group. With dynamic clinical and laboratory monitoring, 72 children of the main group (93.5%) had no data for the course of the infection, as a result of which they did not receive antibiotic therapy.

**Conclusion:** Administration of antibiotic therapy to clinically healthy full-term newborns from mothers diagnosed with chorioamnionitis is unjustified. Infants of this group require clinical laboratory, dynamic observation with laboratory control, including a clinical blood test and determination of the CRP level, which is a preferred alternative to the appointment of antibiotic therapy.

**Keywords:** clinical chorioamnionitis; intra-amniotic infection; antibiotic therapy.

Хориоамнионит (ХА), или внутриамниотическая инфекция (ВАИ), — это острое антенатальное воспаление хориона и/или амниона плаценты, а также пуповины, с инфицированием околоплодной жидкости, возникающее, в основном, в результате восходящей полимикробной (как правило, бактериальной) инфекции и приводящее к разрыву околоплодных оболочек с возможным развитием синдрома фетального воспалительного ответа, преждевременных родов [4, 5, 7, 9, 11, 15, 35, 38].

Диагноз ХА предполагает, что мать и плод подвержены повышенному риску развития инфекционных осложнений, в частности, развитию раннего неонатального сепсиса (РНС). Наличие ХА диктует необходимость проведения дополнительного обследования детей и решения вопроса о назначении им антибактериальной терапии.

Доказано, что вероятность развития сепсиса у новорожденных от матерей с диагностированным ХА обратно пропорциональна гестационному возрасту (ГВ) [10, 16, 29, 34, 36]. По данным литературы, частота РНС при диагностированном ХА варьирует от 1–4 % [17] до 3–20 % [18]. Частота подтвержденного РНС с положительными результатами высева культуры крови у новорожденных с ГВ  $\geq 35$  нед. гестации от матерей с ХА варьирует от 0,47 до 1,24 % [3, 12, 28], тогда как у детей с экстремально низкой массой тела (ЭМНТ) — в 5–10 раз выше [25]. Однако широкое интранатальное применение антибактериальной терапии у рожениц с клиническими признаками ХА, длительным безводным промежутком ( $>18$  ч) привело к значительному снижению РНС.

ХА является определяющим фактором риска развития РНС [1, 26, 28]. Одновременно с этим имеются исследования, в которых показано, что частота РНС остается низкой даже у детей, которые были подвержены влиянию ХА [14, 37]. Клиническая картина сепсиса не имеет специфичных и патогномичных признаков и симптомов, поэтому диагностированный ХА у женщин зачастую сопровождается рутинным назначением антибиотиков клинически здоровым новорожденным. Необоснованно частое назначение антибактериальных препаратов новорожденным приводит к увеличению колонизации бактериями организма ребенка и антибиотикорезистентности. В настоящее время не существует единого мнения о необходимости назначения антимикробных препаратов клинически здоровым доношенным новорожденным от матерей с диагностированным ХА.

Если ранее в 2012 г. Центром по контролю и профилактике заболеваний, Американской академией педиатрии совместно с Комитетом по проблемам плода и новорожденного (США) было рекомендовано всем новорожденным детям от матерей с диагнозом ХА проводить лабораторные исследования (клинический анализ крови, бактериологическое исследование крови) и антибактериальную терапию в течение 48 ч минимум до получения отрицательных результатов исследований [21, 32, 39], то в 2015 г. специалистами Национального института детского здоровья и развития человека (США), Сообщества медицины матери и плода, Американского колледжа акушерства и гинекологии и Американской академии педиатрии не рекомендовано рутинное назначение антибактериальной терапии, а за основу положено динамическое наблюдение за здоровыми доношенными и «поздними» недоношенными новорожденными от матерей с ХА [23, 33, 34]. Современные зарубежные публикации эти рекомендации подтверждают [13, 26, 27].

Наблюдения проведены на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18» (в настоящее время «Городской перинатальный центр № 1»). Лабораторные, включая микробиологические, исследования проводили на базе лаборатории АО «Северо-Западный центр доказательной медицины». Патолого-анатомическое исследование плацент проводили на базе отделения перинатальной патологии № 4 СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро». Для достижения поставленной цели в исследование были включены 130 пар мать – ребенок, из них доношенные новорожденные — 113, и недоношенные (гестационный возраст 22–36 нед.) — 17.

Критерии включения: новорожденные с ГВ  $\geq 37$  нед. от матерей с диагностированным клиническим ХА.

Критерии исключения: новорожденные с ГВ  $< 37$  нед., синдром аспирации мекония/крови, температура тела женщины  $< 37,8$  °С, врожденные пороки развития, генетические аномалии.

Таким образом, основную группу (I) составили 77 доношенных новорожденных (ГВ  $\geq 37$  нед.), матерям которым был диагностирован клинический ХА. Всем роженицам с клиническим ХА проводят антибактериальную терапию, несмотря на отсутствие клинических признаков инфекции. Группу сравнения (II) составили 36 новорожденных детей, родившихся у матерей без клинического ХА (ГВ  $\geq 37$  нед.) с физиологическим течением раннего неонатального периода, которые были выписаны домой на 3–5-е сутки жизни.

Дети основной группы наблюдались и проходили лечение в акушерско-физиологических отделениях и отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18». Дети группы сравнения наблюдались в акушерско-физиологических отделениях СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18».

Критерии клинического ХА, необходимые для постановки диагноза, включали наличие основного (повышение температуры тела у женщины  $\geq 37,8$  °С) и одного или нескольких дополнительных признаков [15, 33]:

- 1) тахикардия матери [частота сердечных сокращений (ЧСС)  $> 100$  в минуту];
- 2) тахикардия плода (ЧСС  $> 160$  в минуту);
- 3) лейкоцитоз матери ( $> 15 \cdot 10^9/\text{л}$ );
- 4) зловонные выделения из половых путей/зловонные околоплодные воды (ОПВ);
- 5) повышение тонуса матки, определяющееся как болезненность при пальпации при отсутствии маточных сокращений;
- 6) С-реактивный белок (СРБ) матери  $\geq 5$  мг/л.

Обследование новорожденных детей (объективный осмотр, лабораторные и микробиологические исследования) проводили в течение всего времени пребывания в родильном доме. Клиническими материалами новорожденных для исследования были клинический анализ капиллярной крови, взятой из пяточной области новорожденных в первые 24 ч жизни; СРБ венозной крови, взятой на третьи сутки жизни у новорожденных; содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) в пуповинной крови; бактериологическое исследование кожи заушной складки, отделяемого полости рта, пуповинной крови, а также содержимого трахеобронхиального дерева новорожденных при проведении респираторной терапии — искусственной вентиляции легких.

При наличии воспалительных изменений в клиническом анализе крови (лейкоцитоз  $>34 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево) проводили контроль клинического анализа крови на вторые сутки жизни. При нормализации клинического анализа крови и отсутствии клинических проявлений инфекции антибактериальную терапию не проводили. При повышенном уровне СРБ на третьи сутки жизни и отсутствии клинических симптомов инфекции контроль СРБ венозной крови осуществлялся на 4–5-е сутки жизни. При удовлетворительном состоянии ребенка и нормализации (или снижении) уровня СРБ — антибактериальную терапию не проводили.

Гистологический ХА диагностировали при наличии лейкоцитарной инфильтрации в экстраплацентарных оболочках, базальной пластинки и гладкого хориона, а также при поражении пупочного канатика.

Антибактериальную терапию проводили доношенным новорожденным детям с диагнозом «врожденная пневмония» согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Врожденная пневмония» [2], а также детям, имеющим хотя бы один клинический признак в сочетании с  $\geq 2$  лабораторными признаками синдрома системного воспалительного ответа в первые 72 ч жизни [6]. Критериями отмены антибактериальной терапии послужили: улучшение клинического состояния и нормализация лабораторных показателей к третьим суткам жизни. Показанием для перевода детей в стационар детских городских больниц был верифицированный диагноз «врожденная пневмония».

Стартовым препаратом антибактериальной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных родильного дома был полусинтетический пенициллин + ингибитор бета-лактамаз широкого спектра действия — Сульфасин®.

Следует отметить, что 89,6 % женщин основной группы ( $n = 69$ ) получали антибиотикопрофилактику в среднем за  $3,95 \pm 5,21$  ч до родоразрешения при диагностировании акушерами-гинекологами ХА. 10,4 % (8/77) женщин с диагностированным ХА начали получать антибиотикотерапию только в послеродовом периоде.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистических пакетов программ IBM SPSS Statistic v. 25. Для качественной оценки частоты признака в исследуемых группах рассчитывали  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Сравнительная характеристика новорожденных обеих групп представлена в табл. 1. Средний ГВ, масса тела и рост при рождении основной группы незначительно отличались от группы сравнения, однако отмечалась меньшая оценка по шкале Апгар в конце 1-й и 5-й минут. По половой принадлежности в основной группе преобладали девочки, а в группе сравнения — мальчики.

Важное значение в оценке состояния новорожденного имеют анамнестические сведения о состоянии здоровья матери, течении беременности, характере родов. У женщин основной группы чаще выявлялась соматическая (анемия, нарушение жирового обмена), гинекологическая и урогенитальная патология. Однако статистическая значимость была достигнута только по эктопии шейки матки в I группе ( $p = 0,002$ ). Заболевания влагалища (вагиноз/вагинит, в том числе ассоциированные с *Ureaplasma urealiticum*) с одинаковой частотой встречались как в I, так и во II группах (55,8 % vs 55,5 %). У матерей I группы в анамнезе чаще встречались преждевременные роды (2,6 % vs 0 %), самопроизвольные выкидыши, внематочные и замершие беременности в сравнении со II группой (16,9 % vs 1,1 %). Женщины с диагностирован-

Таблица 1 / Table 1

Общая характеристика обследованных новорожденных при рождении ( $M \pm SD$ )  
Total characteristics of the examined newborns at birth ( $M \pm SD$ )

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group ( $n = 77$ )	Группа сравнения / Comparison group ( $n = 36$ )
Масса тела при рождении, г / Birth weight, g	$3484,42 \pm 460,54$	$3515 \pm 437$
Рост, см / Growth at birth, cm	$52,23 \pm 2,31$	$52,5 \pm 2,4$
Срок гестации, нед / Gestation period, weeks	$39,76 \pm 1,46$	$40,0 \pm 1,2$
Оценка по шкале Апгар, балл / Apgar score		
на 1-й минуте / 1st minute	$7,2 \pm 0,63$	$8 \pm 0,6$
на 5-й минуте / 5th minute	$8,2 \pm 0,6$	$9 \pm 0,5$

ным клиническим ХА чаще были первородящими (84,4 % vs 69,4 %). Частота патологии течения беременности, включая угрозу прерывания в различные сроки во время настоящей беременности, преэклампсию, преобладала в I группе. Гестационный сахарный диабет, компенсированный диетой, чаще был выявлен у пациенток основной группы (23,4 % vs 16,7 %). Различия между группами по сравнимым критериям патологии течения беременности были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). При анализе интранатальных факторов, связанных с риском реализации инфекционного процесса новорожденных детей, наиболее часто встречался длительный безводный период ( $>18$  ч), по этому признаку была достигнута статистическая значимость между сравниваемыми группами ( $p = 0,000$ ).

При гистологическом исследовании последов ( $n = 95$ ) было установлено, что в 100 % случаев основной группы и в 96,7 % группы сравнения имели воспалительные изменения разной локализации и степени выраженности. В частности, лейкоцитарная инфильтрация внеплацентарных оболочек (мембранит) была выявлена в 75,4 % случаев основной группы ( $n = 49$ ) и 83,3 % — группы сравнения ( $n = 25$ ). Базальная пластинка (ворсинчатый хорион) и гладкий хорион (хориодецидуит, децидуит) в процесс вовлекались реже — в 24,6 % случаев ( $n = 16$ ) I группы и 10 % — во II группе ( $n = 3$ ). Воспалительное поражение пупочного канатика (фуникулит) было отмечено в 49,2 % случаев ( $n = 32$ ) исследуемых последов основной группы и в 0 % случаев — группы сравнения.

Различия по воспалительным признакам в материнской и плодовой частях плаценты между сравниваемыми группами были статистически незначимыми ( $p_{I-II} = 0,386$   $p_{I-II} = 0,098$  соответственно). Однако наличие фуникулита статистически значимо ассоциировалось с клиническим ХА ( $p_{I-II} = 0,000$ ).

Клинические проявления дыхательных нарушений (ДН) развили 8 новорожденных основной группы, из них у 3 детей была диагностирована врожденная пневмония и у 5 детей — транзиторное тахипноэ новорожденного. Респираторную патологию диагностировали на основании клинико-лабораторных показателей и подтверждали рентгенологическим исследованием легких. В группе сравнения клинических проявлений инфекционного процесса не было зарегистрировано. Согласно результатам проведенного анализа были установлены статистически значимые различия по ДН в зависимости от наличия диагностированного клинического ХА матери ( $p = 0,045$ ). Всем детям с признаками ДН проводили респираторную и оксигенотерапию. 2 ребенка (2,6 %) основной группы имели гемодинамические нарушения, нуждающиеся в медикаментозной коррекции инотропными препаратами. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами по частоте встречаемости гемодинамических нарушений выявлено не было ( $p = 0,330$ ).

Клинический ХА ассоциирован с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов. При исследовании цитокинового статуса, а именно ИЛ-1 $\beta$  (референтные пределы 0–50 пг/мл) и ИЛ-6 (референтные пределы до 50 пг/мл), были выявлены колебания уровней воспалительных цитокинов пуповинной крови в сравниваемых группах. В I группе ( $n = 57$ ) среднее значение ИЛ-1 $\beta$  составило  $63,9 \pm 294,29$  пг/мл (min 0; max 2228); во II группе ( $n = 36$ ) —  $10,833 \pm 24,57$  пг/мл (min 0; max 139); среднее значение ИЛ-6 в I группе составило  $344,3 \pm 570,8$  пг/мл (min 1; max 2874), во II группе —  $35,5 \pm 106,8$  пг/мл (min 0; max 607). Содержание исследуемых ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 в пуповинной крови представлено на рис. 1, 2, в табл. 2.

Таблица 2 / Table 2

Повышение показателей медиаторов воспаления пуповинной крови у обследуемых новорожденных  
Increased indices of cord blood inflammation mediators in the examined newborns

Показатель / Indicator	I группа / Group I ( $n = 57$ )	II группа / Group II ( $n = 36$ )	$p_{I-II}$ , value	Отношение шансов; 95 % ДИ / Odds Ratio; 95 % CI
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл / IL-1 $\beta$ pg/ml (N 0–50 пг/мл) (N 0–50pg/ml)	11 (19,3 %)	1 (2,8 %)	<0,05	8,4; 1,0–67,9
ИЛ-6, пг/мл / IL-6 pg/ml (N до 50 пг/мл) (N 0–50 pg/ml)	31 (54,4 %)	5 (13,9 %)	<0,05	7,4; 2,5–21,7

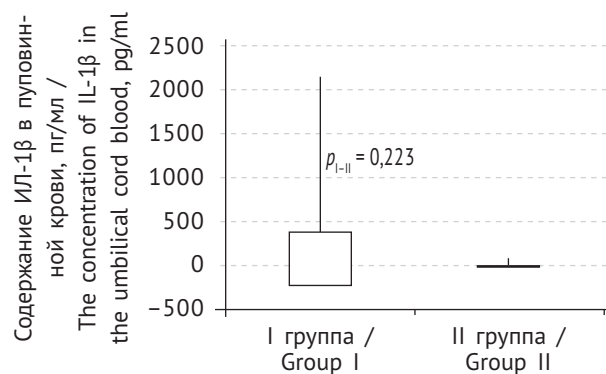


Рис. 1. Содержание ИЛ-1β в пуповинной крови у обследованных новорожденных. Группа I – дети, рожденные у матерей с хориоамнионитом; группа II – группа сравнения (здоровая пара мать – ребенок)

Fig. 1. The concentration of IL-1β in the umbilical cord blood in the examined newborns. Group I – children born to mothers with chorioamnionitis; group II – comparison group (healthy mother – child couple)

Продукция ИЛ-1β, ИЛ-6 в пуповинной крови у обследуемых новорожденных основной группы была выше, чем в группе сравнения [отношение шансов (ОШ) 8,4; 95 % ДИ: 1,0–67,9; ОШ 7,4; 95 % ДИ: 2,5–21,7 соответственно]. Были выявлены достоверные отличия по повышенному уровню провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-6) в пуповинной крови в зависимости от наличия/отсутствия клинического ХА ( $p = 0,021$  и  $p = 0,000$  соответственно).

При исследовании анализов крови были выявлены изменения количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в периферической крови новорожденных, подверженных влиянию ХА.

Лейкоцитоз ( $>34 \cdot 10^9/\text{л}$ ) в периферической крови новорожденных в первые 24 ч жизни был выявлен у 5 (6,5 %) новорожденных детей основной группы, тогда как в группе сравнения уровень лейкоцитов ни у одного ребенка не превышал  $34 \cdot 10^9/\text{л}$ . Лейкопения не была выявлена ни у одного обследованного ребенка.

Нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в первые 24 ч жизни наблюдался в 45,4 % случаев ( $n = 35$ ) в основной группе и в 16,7 % случаев ( $n = 6$ ) — в группе сравнения ( $p = 0,004$ ). При диагнозе матери ХА существенно увеличивался шанс выявления в клиническом анализе периферической крови новорожденных сдвига лейкоцитарной формулы влево в 4,2 раза (95 % ДИ: 1,557–11,154) и повышения уровня моноцитов в 2,1 раз (95 % ДИ: 0,756–6,164).

Детям основной группы, у которых в первые 24 ч жизни в клиническом анализе крови был вы-

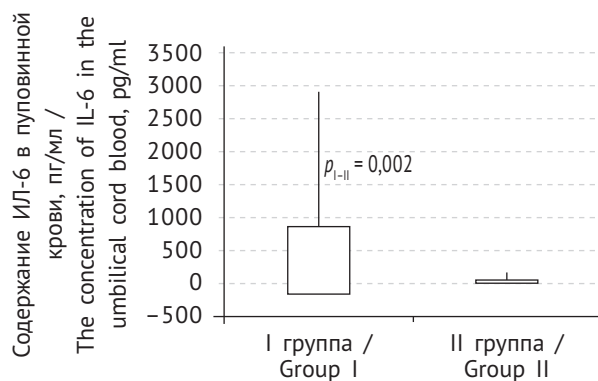


Рис. 2. Содержание ИЛ-6 в пуповинной крови у обследованных новорожденных. Группа I – дети, рожденные у матерей с хориоамнионитом; группа II – группа сравнения (здоровая пара мать – ребенок)

Fig. 2. The concentration of IL-6 in the umbilical cord blood in the examined newborns. Group I – children born to mothers with chorioamnionitis; group II – comparison group (healthy mother – child couple)

явлен лейкоцитоз ( $>34 \cdot 10^9/\text{л}$ ) ( $n = 5$ ) и/или нейтрофилез ( $>61$  %) ( $n = 65$ ) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, проводили контрольное исследование клинического анализа крови на 2-е сутки жизни. При этом при отсутствии у новорожденного клинических проявлений инфекционного процесса антибактериальную терапию не проводили. В результате контрольного анализа периферической крови уровень лейкоцитов нормализовался на 2-е сутки жизни в 100 % случаев ( $n = 5$ ), лейкоцитарная формула нормализовалась у детей на  $2,5 \pm 1,0$  сутки жизни в 88,6 % случаев без назначения противомикробных препаратов.

В группе сравнения лейкоцитоз в анализах крови не выявлен ни у одного ребенка, нейтрофилез отмечен у 31 (86,1 %), сдвиг лейкоцитарной формулы влево — у 6 детей (16,7 %). При контроле клинического анализа крови на 2-е сутки жизни все исследуемые показатели были в пределах возрастных нормальных значений.

При исследовании показателей СРБ (референтные пределы 0–10 мг/л) [20] венозной крови у доношенных новорожденных среднее значение составило в I группе ( $n = 64$ )  $13,6 \pm 13,4$  мг/л (min 0,4; max 66,69), во II группе ( $n = 36$ )  $4,47 \pm 4,15$  мг/л (min 0,3; max 15,6). В результате проведенного анализа были установлены достоверные различия повышенного уровня СРБ венозной крови новорожденных на 3-и сутки жизни в зависимости от наличия/отсутствия клинического ХА их матерей. 31 младенец (48,4 %) основной группы и 3 ребенка из группы сравнения (8,3 %) на 3-и сутки жизни имели повышенный уровень

СРБ в венозной крови, среднее значение которого составило  $24,06 \pm 12,47$  мг/л (min 10,57; max 66,69) и  $14,21 \pm 1,73$  мг/л (min 0,3; max 15,62) соответственно, в связи с чем всем детям проводили контроль исследуемого показателя в возрасте 72–120 ч жизни (ОШ: 10,3; 95 % ДИ 2,8–37,1,  $p = 0,000$ ). Среднее значение СРБ венозной крови на 5-е сутки жизни составило в I группе ( $n = 31$ )  $9,32 \pm 4,08$  мг/л (min 3,76; max 20,76), во II группе ( $n = 3$ ) —  $4,4 \pm 1,0$  (min 3,44; max 5,45).

При бактериологическом исследовании материала кожи заушной складки, отделяемого полости рта и содержимого трахеи во всех сравниваемых группах регистрировалась высокая частота выделенных микроорганизмов. В основной группе отмечалась более высокая частота положительных высевов, однако различия сравниваемых I и II групп по частоте выделенных микроорганизмов с кожи заушной складки и отделяемого полости рта были статистически незначимыми ( $p = 0,738$ ,  $p = 0,158$  соответственно).

Положительные высевы преимущественно представлены грамположительной [*Str. agalactiae* (СГВ), *Enterococcus faecalis*], и в меньшей степени грамотрицательной флорой (*E. coli*). Со всех исследуемых локусов были выделены представители резидентной микрофлоры, представленные преимущественно коагулазоотрицательными стафилококками, прежде всего *Staphylococcus epidermidis*. При бактериологическом исследовании пуповинной крови во всех исследуемых случаях микроорганизмы были выделены со среды обогащения.

Из 77 новорожденных основной группы антибактериальную терапию получили 3 ребенка (3,9 %), показанием к назначению которой послужила диагностированная врожденная пневмония, что является показанием к назначению противомикробных препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Министерством здравоохранения РФ [2]. 5 доношенным новорожденным основной группы было диагностировано транзиторное тахипноэ новорожденного, из них 2 ребенка получили курс антибактериальной терапии в связи с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности в сочетании с лабораторными отклонениями (лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево), что было расценено как высокий риск реализации инфекционного процесса. К третьим суткам жизни в связи с отсутствием клинических симптомов инфекционного процесса и нормализацией лабораторных показателей, антибактериальная терапия была завершена.

Таким образом, у 72 детей (93,5 %) основной группы отсутствовали клинические проявления инфекционного процесса, поэтому антибактериальную терапию не проводили, несмотря на отклонения в клиническом анализе крови в первые 24 ч жизни и повышенный уровень СРБ на 3-и сутки жизни. За этими детьми динамическое наблюдение проводил врач-неонатолог. В группе сравнения ( $n = 36$ ) ни одному ребенку антибактериальная терапия не была назначена ввиду отсутствия анамнестических, клинических и лабораторных показаний.

Домой в удовлетворительном состоянии были выписаны 74 ребенка I группы (96,1 %) и 36 детей (100 %) II группы. 3 ребенка основной группы с диагнозом врожденной пневмонии были переведены в стационары детских городских больниц для дальнейшего лечения.

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что при наличии факторов риска (ХА) для развития инфекционных осложнений у новорожденных только у 3 детей (3,9 %) реализовался выраженный клинико-лабораторный инфекционно-воспалительный процесс, еще у 2 детей (2,6 %) был высокий риск реализации инфекционного процесса (клинические проявления ДН в сочетании с лабораторными отклонениями — лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево), что потребовало назначения антибактериальной терапии в течение 72 ч с последующей отменой. В остальных 72 случаях (93,5 %) клинических проявлений инфекционного процесса выявлено не было. Этим детям проводили лабораторный мониторинг, и они находились под динамическим наблюдением врача-неонатолога без назначения антибактериальной терапии.

Известно, что прогностическая ценность гемограммы у клинически здоровых новорожденных из групп риска низкая вследствие проведения антибиотикопрофилактики женщине в интранатальном периоде [31]. Вероятность развития сепсиса увеличивается только при низких значениях лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов [30]. В нашем исследовании при лабораторном обследовании детей I группы в клиническом анализе крови были выявлены воспалительные изменения в первые 24 ч жизни в виде лейкоцитоза ( $>34 \cdot 10^9/\text{л}$ ) у 6,5 % младенцев ( $n = 5$ ), и нейтрофилеза — 84,4 % ( $n = 65$ ), тогда как во II группе нейтрофилез имели 86,1 % ( $n = 31$ ) новорожденных, а уровень лейкоцитов был в пределах возрастной нормы. При этом ни у одного обследованного ребенка I и II группы не было зафиксировано уровня лейкоцитов  $<5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . При проведении контрольного исследования гемограммы на вторые сутки

жизни показатели нормализовались в 100 % случаев в группе сравнения и в 88,6 % случаев в основной группе без назначения противомикробной терапии. Данные показатели можно интерпретировать как низкий риск реализации септического процесса.

СРБ — один из стандартных показателей при диагностике неонатального сепсиса. Однако повышенный уровень СРБ не всегда следует интерпретировать как маркер инфекционного процесса [24]. Повышенный уровень СРБ венозной крови имел 31 доношенный новорожденный (48,4 %) основной группы и 3 ребенка (8,3 %) из группы сравнения без высокого инфекционного риска. Без назначения антибактериальной терапии показатель нормализовался в 100 % случаев в группе сравнения и в 90,3 % случаев — в основной группе. Учитывая, что у 93,5 % детей I группы и 100 % детей II группы отсутствовали клинические проявления инфекции, повышение уровня СРБ венозной крови у обследованных новорожденных нельзя интерпретировать как маркер инфекционного процесса.

Повышенные показатели медиаторов воспаления в пуповинной крови (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6) как маркеров системного фетального воспалительного ответа были выявлены как в I, так и во II группе (ИЛ-1 $\beta$  19,3 % vs 2,8 %; ИЛ-6 54,4 % vs 13,9 %). Однако нормализация лабораторных данных при отсутствии противомикробной терапии позволила нам интерпретировать полученные результаты как физиологический (транзиторный) неонатальный синдром системного воспалительного ответа. Н.П. Шабалов [8] среди пограничных транзиторных состояний новорожденных выделяет и физиологический неонатальный синдром системного воспалительного ответа, который развивается как стрессорный и уместен при антигенной агрессии — переходе из условий внутриутробной жизни к внеутробной, где происходит первичное заселение «барьеров» при контакте с внешней средой сапрофитной бактериальной флорой.

Учитывая, что роженицы с клиническими признаками ХА в интранатальном периоде получают антибиотикопрофилактику, вероятность развития раннего неонатального сепсиса и врожденной пневмонии у ребенка снижается [19, 22], С. Hershkovich-Shporen и соавт. [22] считают, что рутинное назначение антибактериальной терапии клинически здоровым доношенным новорожденным детям от матерей с диагностированным ХА является неоправданным. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что 72 ребенка (93,5 %) не нуждались в антибактериальной терапии и были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

На основании проведенных наблюдений мы полагаем, что рутинное назначение антибактериальной терапии клинически здоровым доношенным новорожденным детям от матерей с диагнозом ХА является неоправданным. Новорожденные данной группы нуждаются в клинико-лабораторном, динамическом наблюдении с проведением лабораторного контроля, включающего клинический анализ крови и определение уровня СРБ, что представляется предпочтительной альтернативой назначению антибактериальной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация новорожденного в родильном зале // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 5–16. [Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenishnov KV. Cardiopulmonary resuscitation of a newborn in the delivery room. 2019;10(4):5-16. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PED1045-16
2. Клинические рекомендации. Врожденная пневмония. Министерство здравоохранения РФ. 2017. С. 40. [Klinicheskie rekomendatsii. Vrozhdenennaya pnevmoniya. Ministerstvo zdravookhraneniya. Russian Federation. – 2017. – P. 40. (In Russ.)] Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/врожденная-пневмония-кр-рф-2017/16749>. Дата обращения: 02.09.21.
3. Моисеева К. Некоторые результаты оценки динамики заболеваемости новорожденных в организациях родовспоможения // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 40–47. [Moiseeva K. Some results of the assessment of the dynamics of the morbidity of newborns in maternity care organizations. *Medicine and Health Care Organization*. 2019;4(3):40-47 (In Russ.)]
4. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Тапильская Н.И., и др. Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии. Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. [Savicheva AM, Sokolovskiy EV, Tapil'skaya NI, et al. *Infektsionno-vospalitel'nye zabolevaniya v akusherstve i ginekologii. Rukovodstvo dlya vrachev*. Moscow: Geotar-Media; 2016. (In Russ.)]
5. Савичева А.М. Инфекции матери, плода и новорожденного // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 3. – С. 3–8. [Savicheva AM. Infections in mother, fetus and newborn infant. *Pediatrician*. 2014;5(3):3-8. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PED533-8
6. Шабалов Н.П. Неонатология: учеб. пособие: в 2-х т. 6-е изд., испр. и доп. Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 736 с. [Shabalov NP. *Neonatologiya: ucheb. posobie: v 2 t. 6-e izd., ispr. i dop. Vol. 2*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 736 p. (In Russ.)]



7. Шабалов Н.П. Неонатология. В 2-х т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Shabalov NP. Neonatologiya v 2 t. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)]
8. Шабалов Н.П. Общебиологическая проблема: закономерности и последствия перинатального инфицирования человека // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 26–31. [Shabalov NP. Obshchebiologicheskaya problema: zakonmernosti i posledstviya perinatal'nogo infitsirovaniya cheloveka. *Pediatria J Speransky GN*. 2012;91(3):26-31. (In Russ.)]
9. Шабалов Н.П., Шмидт А.А., Гайворонских Д.И., и др. Перинатология. – Санкт-Петербург: СпецЛит. – 2020. – 206 с. [Shabalov NP, Shmidt AA, Gajvoronских DI, et al. Perinatologiya. Saint Peterburg: SpecLit; 2020. 206 p. (In Russ.)]
10. Шеварева Е.А., Иванов Д.О., Невмержицкая О.В., Федорова Л.А. Влияние хориоамнионита матери на заболеваемость новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 1. – С. 75–83. [Shevareva EA, Ivanov DO, Nevmerzchickaya OV, Fedorova LA. The influence of maternal chorioamnionitis on the morbidity of newborns. *Pediatria J Speransky GN*. 2021;100(1):75-83. (In Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-75-83
11. Been JV, RoursIG, Kornelisse RF, et al. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *J Pediatr*. 2010;156(1):10-15. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.07.044
12. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr*. 2015;166(4):1070-1074. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.023
13. Berardi A, Buffagni AM, Rossi C, et al. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(4):358-364. DOI: 10.5409/wjcp.v5.i4.358
14. Braun D, Bromberger P, Ho NJ, Getahun D. Low Rate of Perinatal Sepsis in Term Infants of Mothers with Chorioamnionitis. *Am J Perinatol*. 2016;33(2):143-150. DOI: 10.1055/s-0035-1560045
15. Czikk MJ, McCarthy FP, Murphy KE. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(9):1304-1311. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03574.x
16. Dempsey E, Chen MF, Kokottis T, et al. Outcome of neonates less than 30 weeks gestation with histologic chorioamnionitis. *Am J Perinatol*. 2005;22(3):155-159. DOI: 10.1055/s-2005-865020
17. Edwards M. Postnatal bacterial infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martins neonatal-perinatal medicine: Diseases of the fetus and infants. 9th edition. Saunders Elsevier, 2011. P. 793.
18. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):939-959. DOI: 10.1016/j.pcl.2004.03.009
19. Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Ramamurthy RS. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol*. 1988;72(6):823-828. DOI: 10.1097/00006250-198812000-00001
20. Gibbs RS. Diagnosis of intra-amniotic infection. *Semin Perinatol*. 1977;1(1):71-77.
21. Haque KN. Definitions of blood stream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 Suppl):S45-S49. DOI: 10.1097/01.PCC.0000161946.73305.0A
22. Hershkovich-Shporen C, Ujirauli N, Oren S, et al. Not all newborns born to mothers with clinical chorioamnionitis need to be treated. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(12):1949-1954. DOI: 10.1080/14767058.2019.1651281
23. Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns with a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol*. 2016;128(1):205-206. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001497
24. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36. DOI: 10.1159/000336629
25. Hooven TA, Randis TM, Polin RA. What's the harm? Risks and benefits of evolving rule-out sepsis practices. *J Perinatol*. 2018;38(6):614-622. DOI: 10.1038/s41372-018-0081-3
26. Jan AI, Ramanathan R, Cayabyab RG. Chorioamnionitis and Management of Asymptomatic Infants ≥35 Weeks Without Empiric Antibiotics. *Pediatrics*. 2017;140(1):e20162744. DOI: 10.1542/peds.2016-2744
27. Joshi NS, Gupta A, Allan JM, et al. Clinical Monitoring of Well-Appearing Infants Born to Mothers with Chorioamnionitis. *Pediatrics*. 2018;141(4): e20172056. DOI: 10.1542/peds.2017-2056
28. Kiser C, Nawab U, McKenna K, Aghai ZH. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2014;133(6):992-998. DOI: 10.1542/peds.2013-2927
29. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(5):1314-1319. DOI: 10.1542/peds.2008-0656
30. Newman TB, Puopolo KM, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010;126(5):903-909. DOI: 10.1542/peds.2010-0935
31. Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, et al. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(5):430-434. DOI: 10.1097/01.inf.0000068206.11303.dd

32. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-1015. DOI: 10.1542/peds.2012-0541
33. Raines DA, Wagner A, Salinas A. Intraamniotic infection and Term Neonate. *Neonatal Netw*. 2017;36(6): 385-387. DOI: 1891/0730-0832.36.6.385
34. Randis TM, Polin RA, Saade G. Chorioamnionitis: time for a new approach. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(2): 159-164. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000466
35. Rodrigo FGM, Henriquez GG, Aloy JF, Perez AGA. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. *Neonatology*. 2014;106(3):229-234. DOI: 10.1159/000363127
36. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-456. DOI: 1542/peds.2009-2959
37. Taylor JA, Opel DJ. Choriophobia: a 1-act play. *Pediatrics*. 2012;130(2):342-346. DOI: 10.1542/peds.2012-0106
38. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatology*. 2010;37(2):339-354. DOI: 10.1016/j.clp.2010.02.003
39. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1-36.

◆ Информация об авторах

*Екатерина Александровна Шеварева* – соискатель кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных СПбГБУЗ «Городской перинатальный центр № 1», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Shevareva\_E.A@mail.ru

*Лариса Арзумановна Федорова* – канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: arslarissa@rambler.ru

*Оксана Владимировна Невмержицкая* – канд. мед. наук, заместитель главного врача по неонатологии. СПбГБУЗ «Городской перинатальный центр № 1», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ovnevmer@list.ru

◆ Information about the authors

*Ekaterina A. Shevareva* – applicant for the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; anesthesiologist, neonatologist, Neonatal Intensive Care unit, St. Petersburg State Budgetary Healthcare institution of the City Perinatal Center No. 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Shevareva\_E.A@mail.ru

*Larisa A. Fedorova* – MD, PhD, Associate Professor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg, Russia. E-mail: arslarissa@rambler.ru

*Oksana V. Nevmerzhitskaia* – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Neonatology. St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution of the City Perinatal Center No. 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ovnevmer@list.ru