

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”

КАТЕДРА „ДЕТСКИ БОЛЕСТИ“

ПРЕСЛАВА РАДОСЛАВОВА ГАЦЕВА

**Вътреболнични инфекции при новородени –
честота, рискови фактори, етиология,
диагностика и изход**

АВТОРЕФЕРАТ

Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна
степен „Доктор“ Област на висше образование 7. Здравеопазване
и спорт

Професионално направление 7.1. Медицина,
Докторска програма „Педиатрия“

Научни ръководители:

Доц. Д-р Николай Българанов, д.м.

Доц. Д-р Виктория Атанасова, д.м.

ПЛЕВЕН

2025 г.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от разширен катедрен съвет на катедра „Детски болести“ Медицински университет – Плевен, проведен на 22.05.2023 год. и насочен за защита пред научно жури. Дисертационният труд съдържа 175 страници и е структуриран в следните раздели: Въведение, Литературен обзор, Цел и задачи, Пациенти и методи, Резултати, Дискусия, Изводи и Приноси. Илюстриран е с 22 таблици и 43 фигури. Библиографската справка включва 159 източника. Включените в дисертационния труд изследвания са извършени в: Катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“ сектор „Биология“ на Медицински университет – Плевен.

Научното жури е в състав, назначен със Заповед № 1823/01.07.2025 г. на Ректора на МУ – Плевен:

Вътрешни членове за МУ – Плевен:

1. Доц. Д-р Чайка Кирилова Петрова, д.м.
2. Доц. Д-р Никола Калинов Поповски, д.м.
3. Доц. Д-р Венеция Цветкова Боцова, д.м. (резервен член)

Външни членове за МУ – Плевен:

1. Проф. д-р Мая Богданова Кръстева- Вилмош, д.м.
2. Доц. Д-р Лилия Георгиева Вакрилова, д.м.н.
3. Доц. Д-р Ралица Вилсон Георгиева, д.м.
4. Проф. д-р Христо Николов Мумджиев, д.м. (резервен член)

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на страницата на Медицински университет – Плевен (<http://www.mu-pleven.bg>)

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 09.10. 2025 год. от 11:30 ч., в зала „Амброаз Паре“ в Телекомуникационен ендоскопски център, МУ – Плевен.

Съдържание

Тема на дисертационен труд.....	1
Списък на използваните съкращения	5
На кирилица.....	5
На латиница	5
Въведение	9
I. Цел и задачи	11
II. Пациенти и методи	12
1. Клиничен контингент и етапи на проучването.....	12
1.1. Техническа единица и време на наблюдение	12
1.2. Логическа единица за статистическо наблюдение	12
1.3. Дизайн на проучването	13
2. Изследователски методи	19
2.1. Документален метод	19
2.2. Лабораторен метод.....	19
2.3. Статистически метод.....	19
III. Резултати и обсъждане.....	19
1. Резултати и обсъждане по задача 1:.....	20
1.1. Честота на възникване (заболяемост) и сравнителен анализ на основните групи.....	20
1.2. Разпределение по нозологични единици	24
1.3. Причинители на инфекциите	26
2. Резултати и обсъждане по задача 2:.....	29
Да се идентифицират и оценят рисковите фактори за възникване на ВБИ при новородени деца в НИО.	29

2.1.	Сравнителен анализ на основните групи по възможните рискови фактори за възникване на ВБИ	29
2.2.	Множествен бинарен логистичен регресионен анализ на показателите, свързани с възникването на вътреболнична инфекция	40
3.	Резултати и обсъждане по задача 3:.....	55
	Да се оценят началните клинични симптоми на ВБИ и корелацията им с вида на микробиологичния причинител, тежест на протичане и изход. Да се направи оценка на най-честите лабораторни отклонения при диагностициране на ВБИ.	55
3.1.	Симптоми и показатели, свързани само с групата на инфектираните новородени	55
3.2.	Анализ на зависимостта на показателите „тежест на протичане“, „изход от заболяването“ и „продължителност на болничния престой“ от изследваните симптоми	57
3.3.	Оценка на най-честите лабораторни отклонения при диагностициране на нВБИ.	67
3.4.	Анализиране на зависимостта на начина на протичане на инфекцията и изхода от нея, както и на изследваните симптоми от вида на причинителя .	69
4.	Резултати и обсъждане по задача 4:.....	73
4.1.	Разпределение на изследвания контингент по основни групи	75
4.2.	Причинители на инфекция	77
4.3.	Сравнителен анализ на основните групи по стойностите на маркерите за инфекция	77
4.4.	Прагови стойности на маркерите за инфекция	79
5.	Резултати и обсъждане по задача 5:.....	93
IV.	Изводи.....	98
V.	Приноси	101

VI. Приложения.....	103
---------------------	-----

Приложение 1. Списък на научните публикации във връзка с дисертацията:	103
---	-----

Списък на използваните съкращения

На кирилица

НИ	нозокомиални инфекции
ЕТТ	ендотрахеалните тръби
БАЛ	бронхо-алвеоларен лаваж
ВАП	вентилатор-асоциирана пневмония
ВБИ	вътреболнична инфекция
ДИК	дисеминирана интравазална коагулация
ЗИЛ	звено интензивно лечение
ИО	интензивно отделение
КАТ	компютърно аксиална томография
кое/мл	колонияобразуваща единица / милилитър
НЕК	некротизиращ ентероколит
НИ	нозокомиална инфекция
НИО	неонатално интензивно отделение
ЦВК	централен венозен катетър
ЦНС	централна нервна система
ЯМР	ядрено-магнитен резонанс

На латиница

ABUTI	asymptomatic bacteriemic urinary tract infection
-------	--

	(асимптоматична бактериемична уроинфекция)
ASB	asymptomatic bacteriuria (асимптоматична бактериурия)
AUC	площ под кривата
BSI	bloodstream infection (инфекции на кръвообращението)
CD	cluster of differentiation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Център за контрол и превенция на заболяванията)
cfu	colonia-forming unit (колония-формираща единица)
CLABSI	central line associated bloodstream infection (инфекция, свързана с централен катетър)
CoNS	Coagulase-negative staphylococcus (Коагулаза-негативни стафилококи)
CRBSI	catheter-related bloodstream infection (катетър-свързана инфекция на кръвта)
CRI	catheter-related infection (катетър-асоциирани инфекции)
CRP	C-реактивен протеин
CSEP	clinical sepsis (клиничен сепсис)
CVC	central venous catheter (централен венозен катетър)
EOS	early onset sepsis (ранен сепсис / сепсис с ранно начало)

ESM-1	Ендокан
FIP	фокална чревна перфорация
HCAIs	healthcare associated infections (инфекции, свързани със здравни грижи)
HRC	характеристики на сърдечната честота
IL	интерлевкин
I : T index I / T ratio	Съотношение между незрелите към общите неутрофили
LCBI	laboratory confirmed bloodstream infection (лабораторно потвърдена инфекция на кръвообращението)
LOS	late onset sepsis (късен сепсис / сепсис с късно начало)
NBSI	nosocomial bloodstream infection (нозокомиални инфекции на кръвния поток)
NC-CPAP	назална канюла-постоянно позитивно налягане в дихателните пътища
NPV	negative predictive value (отрицателна предиктивна стойност)
OUT	other urinary tract infections (други инфекции на уринарния тракт)
PBSI	primary bloodstream infection (първична инфекция на кръвния поток)
PCR	полимеразна верижна реакция
PCT	прокалцитонин

PICC line	периферно поставен централен венозен катетър
PMN	полиморфонуклеарни клетки
PNU	Pneumonia (пневмония)
PPV	Positive predictive value (положителна предиктивна стойност)
SBSI	Secondary bloodstream infection (вторична инфекция на кръвта)
SGA	малки за гестационна възраст
SIRS	systemic inflammatory response syndrome (синдром на системен възпалителен отговор)
SSI	инфекции на хирургичното място
sTNFR	разтворим TNF рецептор
SUTI	symptomatic urinary tract infection (симптоматични уроинфекции)
TNF	тумор некротизиращ фактор
UTI	urinary tract infection (инфекция на уринарния тракт)
VLBW	very low birth weight (много ниско тегло при раждане)
VRE	ванкомицин-резистентни ентерококи

Въведение

Нозокомиалните инфекции или вътреболничните инфекции са инфекции, придобити в различни медицински заведения, където пациентите получават здравни грижи. Те се развиват след 72-ри час от хоспитализацията и могат да се проявят с различна по степен на тежест клинична картина. Имунологичните характеристики на новородените, особено на недоносените, и извършваните инвазивни диагностични и терапевтични процедури превръщат неонатологичното интензивно отделение в особено рисково място за възникването им. Те се превръщат във все по-сериозен проблем с преживяването на все по-незрели пациенти и нововъведенията в грижите за тях. Вътреболничните инфекции се считат за една от основните причини за заболяемост и смъртност сред новородените, водещи също така до удължен болничен престой и увеличени болнични разходи. Въпреки че отдавна са признати за основен проблем в неонатологията, едва наскоро тези данни са били документирани в литературата. Като цяло заболяемостта варира широко от 8,9 до 62 инфекции на 1000 пациенто-дни или 6 до 25% от популацията на неонаталното интензивно отделение. Голямата вариабилност в честотата им се дължи на различни практики за превенция, липса на единни дефиниции, липса на автоматизирани регистри за инфекциите на национално ниво за много държави, както и липсата на интернационални такива с цел сравнителен анализ.

Ефективната превенция, ранна диагностика и своевременното и адекватно лечение на вътреболничните инфекции при новородени деца са огромно предизвикателство пред клиницистите. Това изисква разбиране за актуалното разпространение на патогените, различните рискови фактори за тези инфекции, свързани с пациентите, ролята на медикаментите и инвазивните процедури, които предразполагат към появата им. От съществено значение е да се следи нивото и характеристиките на инфекциите за всеки медицински център поотделно, както и като цяло в страната. Разпространението на инфекциите се смята за по-високо в развиващите се страни, където грам-отрицателните бактерии обикновено са преобладаващите патогени. Основен проблем е и ранната диагностика на

инфекциите, тъй като първоначалните симптоми често са неспецифични и се припокриват с други неинфекциозни състояния, рутинно използваните хематологични маркери са недостатъчно информативни, а микробиологичните посевки са времеемък диагностичен тест. В допълнение, повишаващата се антибиотична резистентност на микроорганизмите затруднява все повече справянето с тях.

Наличието на единични проучвания върху вътреболничните инфекции при новородени в България и разнообразието на заболяемостта, свързано с различия в практиките за дефиниране и диагностика на ВБИ, дава основа за анализ на проблема в Клиника по неонатология с трето ниво на компетентност към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД, град Плевен като един от водещите неонатологични центрове в Северна България. Трудността при ранната диагностика на индикаторните нозокомиални инфекции подчертава нуждата от иновации в диагностичните подходи на клиницистите.

I. Цел и задачи

Целта на настоящето проучване е да се анализират честотата, етиологията, епидемиологичната структура, рисковите фактори, клиничните симптоми, диагностиката и изходът на нозокомиалните инфекции в „Звено за Интензивно лечение“ към Клиника по Неонатология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД, Плевен и въз основа на тези данни да се изработят насоки за превенция и ранно откриване на неонаталните нозокомиални инфекции.

За постигането на тази цел са поставени следните задачи:

1. Да се изследва честотата, нозологичната и микробиологичната структура на неонаталните вътреболничните инфекции за периода 01.01.2021-30.06.2023.
 - 1.1. Да се проучи структурата на контингента съобразно пол, гестационна възраст, тегло, престой.
2. Да се идентифицират и оценят рисковите фактори за възникване на ВБИ в НИО.
3. Да се проучат началните клинични симптоми на неонаталните ВБИ и корелацията им с вида на микробиологичния причинител, тежестта на протичане и изхода от инфекцията. Да се направи оценка на най-честите лабораторни отклонения при диагностициране на ВБИ.
4. Да се определи диагностичната стойност на някои допълнителни серумни биомаркери на възпалението за ранно откриване на случаи с късен неонатален сепсис – прокалцитонин, интерлевкин-6, интерлевкин-8 и ендокан, и да се сравнят с рутинно използваните лабораторни методи.
5. Да се изготви прогностичен модел за откриване на високорискови пациенти, който да подпомогне ранната диагностика на инфекциите.

Получените резултати биха послужили за основа за бъдещо валидиращо проучване върху използването на разработена диагностична скала (калкулатор) за ранно идентифициране на новородени с късен неонатален сепсис с нозокомиален произход и въвеждане в практиката на нови диагностични серумни биомаркери на възпалението.

II. Пациенти и методи

1. Клиничен контингент и етапи на проучването

1.1. Техническа единица и време на наблюдение

Проучването се проведе в Звено Интензивно лечение на Клиника по Неонатология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД в периода от 01.01.2021 година до 30.06.2023 година.

1.2. Логическа единица за статистическо наблюдение

Доносени и недоносени новородени деца с различен пол, постъпили в „Звено за Интензивно лечение“ (ЗИЛ) след раждането или преведени от друго Родилно отделение до 3-ти ден след раждането и лекувани в Клиниката повече от 72 часа.

Включващи критерии:

- Престой в Интензивно отделение >72 часа
- Раждане в Клиниката или превеждане на пациента от друго болнично заведение до 3-ти постнатален ден

Изключващи критерии:

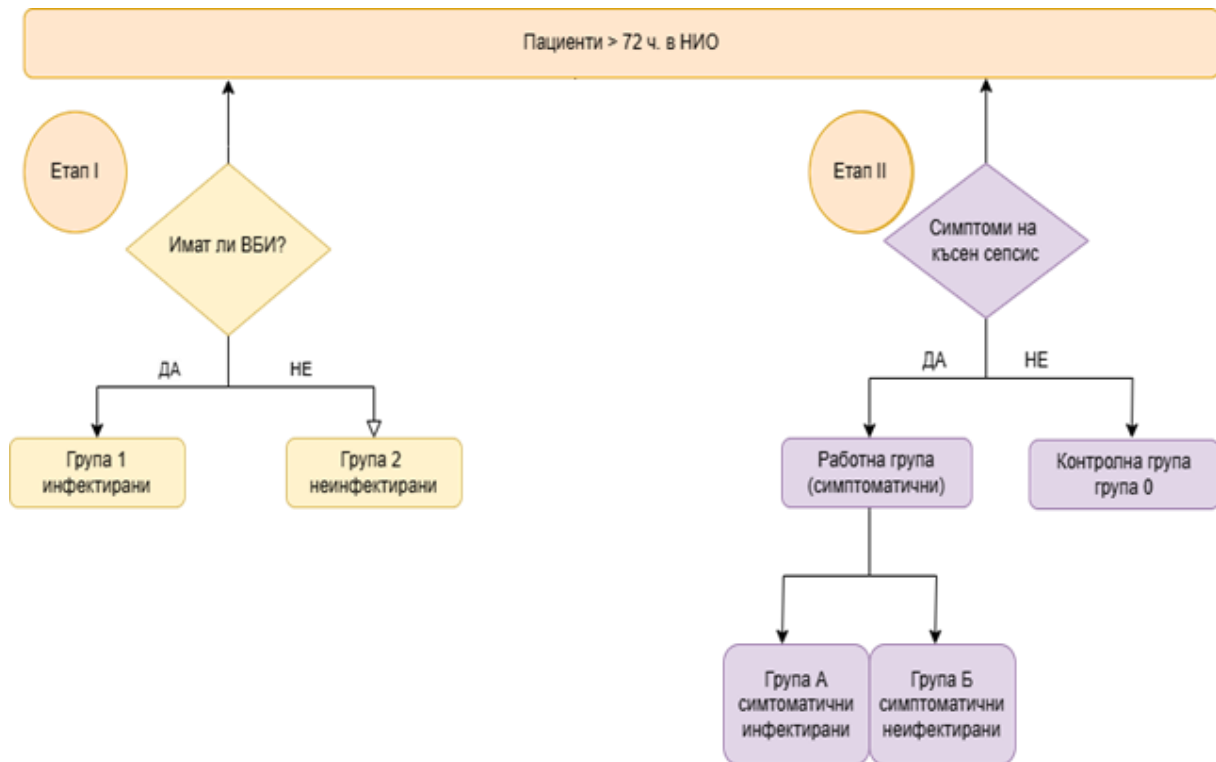
- Постъпване в ЗИЛ след престой в дома над 3 дни
- Постъпване в ЗИЛ след престой в ДМСГД над 3 дни
- Настъпила смърт <72 часа от постъпването

По задача 1, 2, 3, . Обхванати са 519 пациента, хоспитализирани в НИО на Клиника по Неонатология в УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД за периода 01.01.2021 г. – 30.06.2023 г.

По задача 4, 5. Обхванати са 60 пациента, лекувани в НИО на Клиника по Неонатология в УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД за периода Януари 2022 г. – Януари 2023 г.

1.3. Дизайн на проучването

Проучването е клиничко-епидемиологично, едноцентрово, амбиспективно. Дели се на два етапа, които определят групирането на пациентите (Фигура 1).



Фигура 1. Етапи на изследователското проучване

1.3.1. Етап I: Наблюдателно проучване върху ВБИ в НИО за периода Януари 2021- Юни 2023.

За изпълнението на задача 1, 2, 3 обхванахме всички пациенти, лекувани в НИО и отговарящи на изброените по-горе критерии за 30-месечен период от време. Признаци на наблюдение бяха:

- Възможни категорийни рискови фактори:
 - гестационна възраст;
 - тегло при раждане (грам);
 - механизъм на раждане;
 - съпътстващи вродени аномалии;
 - диагностицирана интравентрикуларна хеморагия;

- асфиксия при раждането;
- наличие и вид на апаратна вентилация през последните 3 дни преди възникване на ВБИ;
- наличие на ЦВК през последните 3 дни преди възникване на ВБИ (умбиликален венозен катетър);
- наличие на парентерално хранене през последните 3 дни;
- наличие на гастрална сонда през последните 3 дни преди възникване на ВБИ;
- бронхо-пулмонална дисплазия (БПД);
- анемия преди възникване на ВБИ;
- проведено антибиотично лечение преди възникване на ВБИ и несвързано с нея (по повод на вродена инфекция или предходен епизод на ВБИ) и с колко препарата.
- Възможни количествени рискови фактори:
 - обща продължителност на апаратна вентилация преди възникване на ВБИ (брой дни)
 - обща продължителност на престой на ЦВК (брой дни)
 - обща продължителност на парентерално хранене (брой дни)
 - време на ентерално захранване (брой дни)
 - антибиотично лечение (с колко броя препарата и продължителност в дни)
- Ден на възникване на инфекцията (брой дни от хоспитализацията)
- Клинични симптоми на инфекция
- Лабораторни промени
- Резултати от микробиологично тестване на биологичен материал
- Протичане на заболяването
- Изход от заболяването

Обект на изследването са така наречените *индикаторни инфекции*: това са инфекции с особено чести локализации, представляващи основна част от структурата на вътреболничните инфекции. Такива са: инфекции на долните дихателни пътища; инфекции на пикочните пътища; катетър-асоциирана

инфекция, първичен сепсис, както и инфекции на хирургичното място. Разгледани са и случаите на некротизиращ ентероколит при доказан бактериален изолат.

Пациентите са групирани по основен критерий наличие или липса на индикаторна вътреболнична инфекция:

- Група 1. „Инфектирани“: Новородени с доказана индикаторна вътреболнична инфекция.
- Подгрупа 1А: Новородени с индикаторна вътреболнична инфекция с установен микробиологичен причинител – установен положителен микробиологичен резултат от хемокултура, трахеален аспират, ликворокултура, урокултура или връх от централен венозен кететър / връх от трахеален тубус. Проведено е антибиотично лечение в наблюдавания епизод на инфекция.
- Подгрупа 1В: Новородени с индикаторна вътреболнична инфекция без установен микробиологичен причинител – налице са лабораторни отклонения и клинични симптоми, характерни за системна инфекция, но микробиологичните проби остават стерилни или такива не са взети; проведено е антибиотично лечение в наблюдавания епизод на инфекция.
- Група 2. „Неинфектирани“: Новородени без индикаторна вътреболнична инфекция – пациенти без параклинични отклонения, съмнителни за системно възпаление. Не е провеждано антибиотично лечение след ранния неонатален период.

Недостатък на изследването е липсата на данни в документацията за доказани инфекции на очи и кожа. Тези инфекции не са включени в проучването поради липса на достатъчно информация.

1.3.2. Етап II: Проучване върху лабораторни маркери за диагностика на индикаторни вътреболнични инфекции при новородени деца, проведено в периода Януари 2022 - Януари 2023

Проучването е проведено за решаването на задача 5, а именно – да се определи и анализира нивото на ранни маркери за диагностика на вътреболнични инфекции при новородени деца – прокалцитонин, интерлевкин 6, интерлевкин 8 и ендокан (ESM-1); да се определи тяхната чувствителност, специфичност, диагностична ефективност, положителна и отрицателна предиктивна стойност; да се сравнят с рутинно използвани маркери за възпалителна активност като пълна кръвна картина, С-реактивен протеин.

Проучването е финансирано от Медицински университет, Плевен като докторантски проект №D3 / 2022 с наименование „Маркери за ранна диагностика на вътреболнични инфекции при новородени деца”. Поради ограничеността на броя реактиви и едногодишния времеви прозорец за завършване на проекта, са обхванати ограничен брой пациенти ($N = 60$).

Групиране на пациентите:

Извърши се селекция на пациентите на база симптоми, съмнителни за системна инфекция с нозокомиална генеза. Тъй като се изследват т.нар. „ранни“ маркери на инфекция, вземането на проби се извършва при начални симптоми на инфекция, преди категоричното ѝ доказване или отхвърляне.

Исключващи критерии са тежки вродени аномалии и ранен постоперативен период (48 часа след оперативната интервенция).

- Контролна група: За да се анализират референтните диапазони на показателите, беше сформирана контролна група 0 от асимптоматични, неинфектирани новородени в стабилно общо състояние с болничен престой >72 часа. Взетите проби са част от редовните контролни кръвни изследвания.
- Работна група: състои се от пациенти с новопоявили се симптоми, подозрителни за индикаторна ВБИ. Приехме като критерии за включване наличието на поне три клинични и лабораторни показателя и поне един

рисков фактор, предполагащи придобита в НИО неонатална инфекция (Таблица 1).

Таблица 1. Клинични симптоми, отклонения в лабораторни показатели и рискови фактори, предполагащи придобита в НИО неонатална инфекция

Клинични симптоми (новонастъпили)	Лабораторни показатели	Рискови фактори
Ритъмни нарушения на дишането (апнея, диспнея)	Левкопения/Левкоцитоза	Механична вентилация
Повишаване на кислородните нужди	Тромбоцитопения	Централен венозен катетър
Необходимост от респираторна поддръжка	Позитивен резултат от профилактично микробиологично тестване	Парентерално хранене
Промяна в цвета на кожата (бледа/сивкава кожа)	Хипер/хипогликемия	Уретрален катетър
Тахи/брадикардия	Метаболитна ацидоза	Стомашна сонда
Коремна дистензия		Постнатално приложение на кортикостероиди
Повръщане		Хронична дихателна и сърдечна недостатъчност
Диария		
Понижена двигателна активност		
Потиснато съзнание		
Възбудимост, гърчове		
Напрегната фонтанела		
Жълтеница		
Загуба на тегло		
Хипо/хипертермия		

Работната група от симптоматични пациенти се състои от пациенти с новопоявили се симптоми, които водят до съмнение за индикаторна нозокомиална инфекция. Включването им в проучването се осъществява в началото на възможен епизод на нВБИ. Проспективно, те се подразделят на симптоматични инфектирани и симптоматични неинфектирани. Оценката дали симптоматичните пациенти са инфектирани или не е комплексна, като се имат предвид последващите хематологични изследвания през следващите 5 дни, като повишено CRP, левкоцитоза/левкопения; резултатите от микробиологичните проби; еволюцията на клиничното състояние, лечението и изхода. За инфектирани деца с късен неонатален сепсис приехме както диагнозата клиничен сепсис (с отрицателни микробиологични резултати), така и септицемия (с положителни микробиологични резултати).

Таблица 2. Критерии за групиране на пациентите.

Критерии за групиране	Група 0	Група А	Група Б
Микробиологичен резултат	-	+/-	-
Клинични признаци на индикаторна нозокомиална инфекция	-	+	+
Лабораторни маркери на системна инфекция	-	+	-

По-късно групата на симптоматичните случаи е разделена на следните подгрупи:

- Група А – симптоматични и инфектирани пациенти (пациенти с доказана ВБИ). Приемат се диагнози клиничен сепсис (с отрицателен микробиологичен резултат) и сепсис (с положителен микробиологичен резултат). Оценката е комплексна, като се взимат предвид последващите хематологични изследвания през следващите 5 дни, като повишено CRP, левкоцитоза/левкопения; резултатите от микробиологичните проби; еволюцията на клиничното състояние, лечението и изхода.

- Група Б – симптоматични, но неинфектирани пациенти (без данни за сепсис през следващите 5 дни от престоя; контролните параклинични изследвания са в референтни граници и микробиологичните проби са отрицателни). Може да се докаже друго неинфекциозно състояние или заболяване.

В деня на съмнение за инфекция са взети 1,5 – 2 ml венозна кръв, отделеният серум се съхраняван при -80°C до момента на анализа.

Концентрациите на IL-6, IL-8, PCT, ESM-1 бяха установени чрез ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) в лабораторията на Медицински университет, Плевен, към Катедра „Атаномия, хистология, цитология и биология“.

Изработената клинична карта на пациента по проучването е представена в Приложение №2.

2. Изследователски методи

2.1. Документален метод

2.2. Лабораторен метод

За определянето на серумните концентрации на маркерите PCT, IL-6, IL-8, Endocan са използвани съответно търговски китове, базирани на сандвич ELISA (ензимно свързан имуносорбентен анализ): Human IL-6 ELISA Kit, Invitrogen Thermo Fisher Scientific Inc; Human IL-8 ELISA Kit, Invitrogen Thermo Fisher Scientific Inc; Human Procalcitonin ELISA, BioVendor LM; Human Endothelial Cell-Specific Molecule 1 ELISA Kit, CUSABIO TECHNOLOGY LLC.

2.3. Статистически метод

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 27.0.1.0 и MedCalc Version 19.6.3., както и Excel на Office 2021. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е прието $p < 0.05$.

III. Резултати и обсъждане

Етап 1 на проучването е използван, за да се постигнат целите на задачи 1, 2, 3.

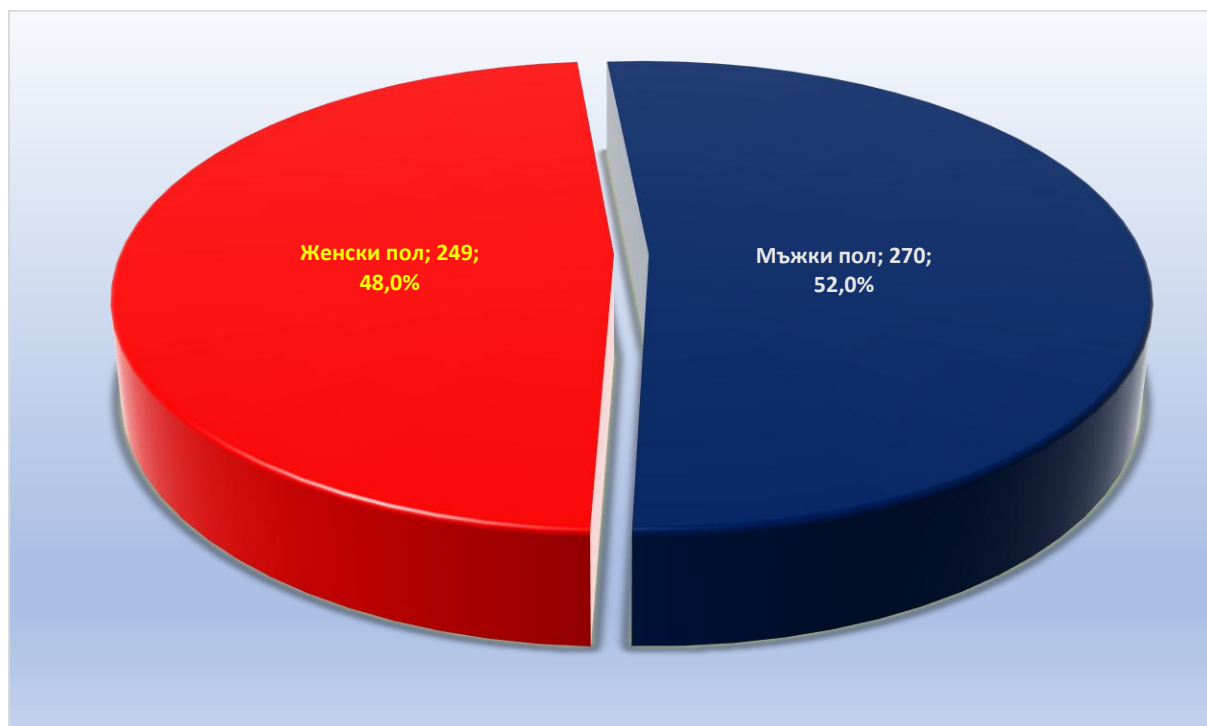
1. Резултати и обсъждане по задача 1:

Да се установи честотата на възникване, нозологичната и микробиологичната структура на вътреболнични инфекции при новородени деца в НИО на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД, град Плевен.

1.1. Честота на възникване (заболяемост) и сравнителен анализ на основните групи

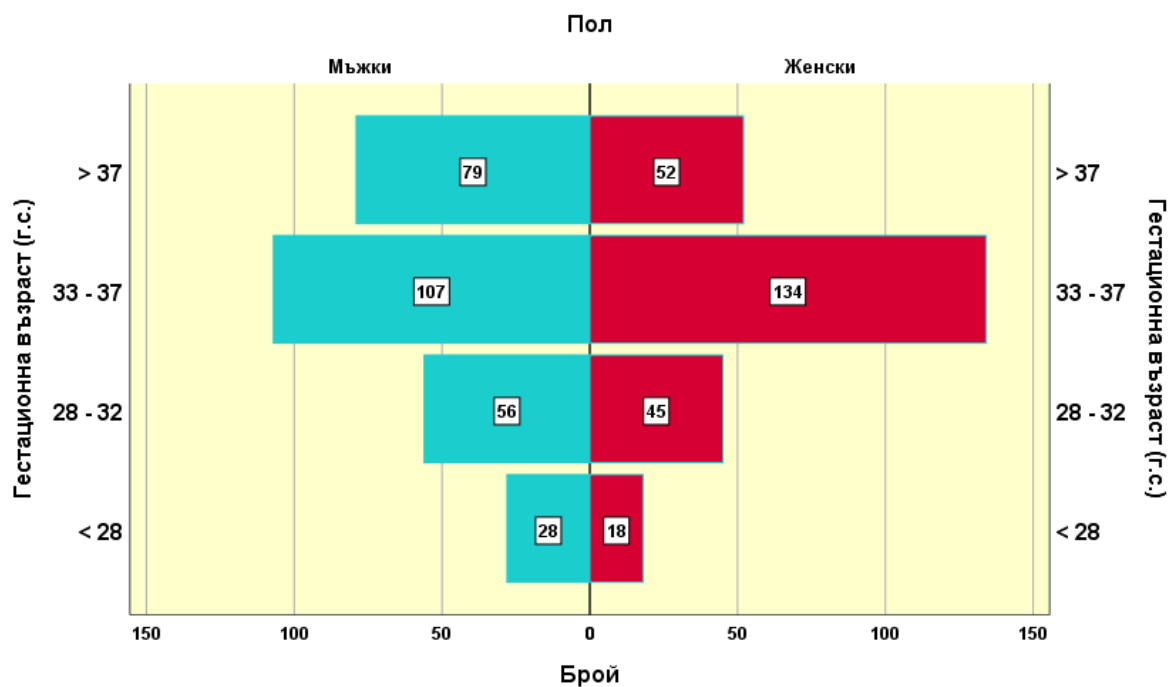
1.1.1. Изследван контингент

Етап 1 на проучването обхваща 519 новородени, лекувани в НИО на Клиниката по Неоноталогия на УМБАЛ, гр. Плевен, за период 01.01.2021 до 30.06.2023 год., от които 270 (52%) от мъжки пол и 249 (48%) – от женски (Фигура 2). Средната гестационна възраст на изследвания контингент е $34,30 \pm 4,16$ гестационни седмици в интервала между 23 и 41.



Фигура 2. Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност.

При новородените от мъжки пол с най-голяма численост (107) са от 33-37 гестационна седмица, следвани от >37 г.с. със 79, а най-малко (28) – <28 г.с.; При женския пол с най-голяма численост (134) са от 33-37 гестационна седмица, следвани от >37 г.с. – 52, а най-малко (18) – <28 г.с. (Фигура 3).

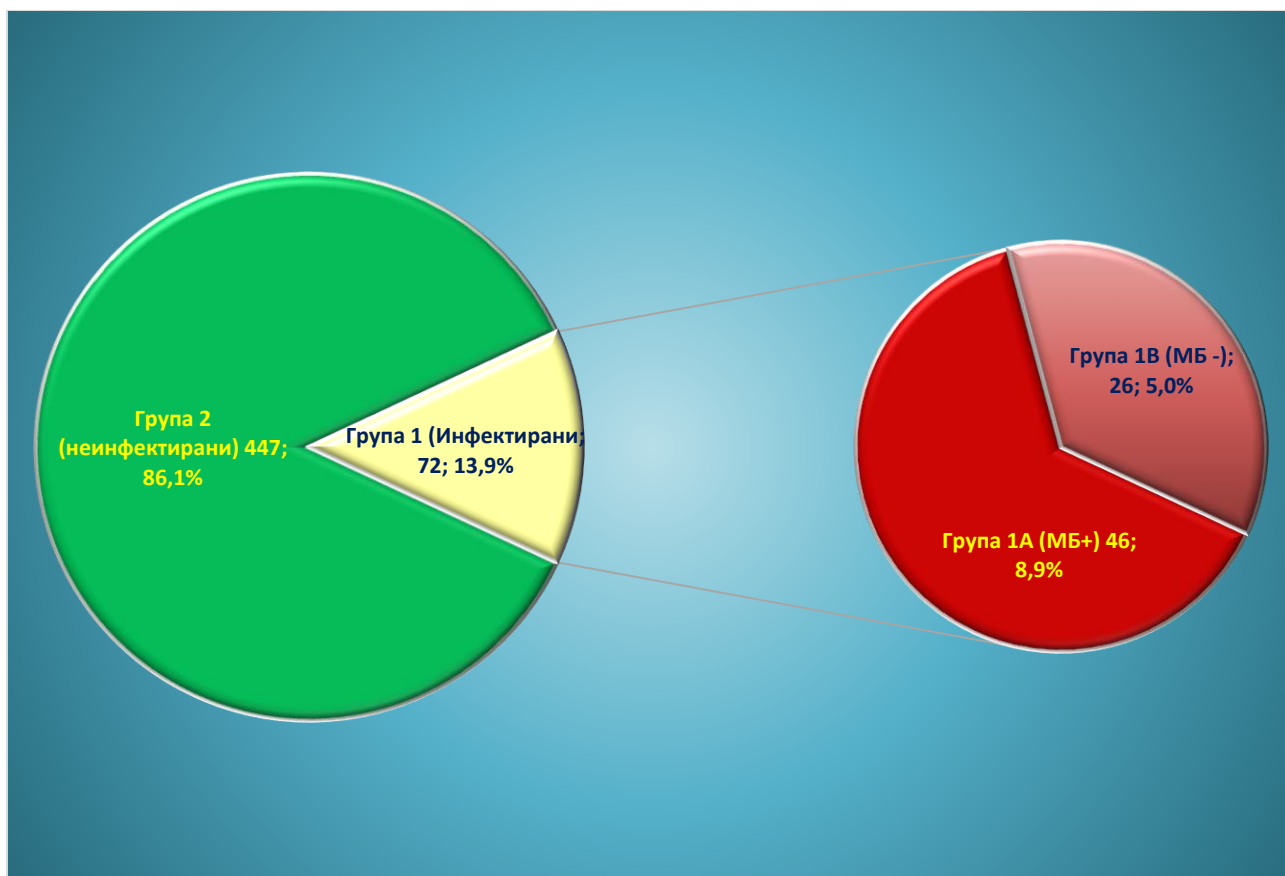


Фигура 3. Разпределение на изследвания контингент по пол и гестационна седмица.

1.1.2. Основни групи

Изследваната извадка в настоящето проучване се дели на две основни групи (Фигура 4):

- Новородени с инфекция (Група 1) – $n=72$ (13,9%), от които с микробиологично потвърдена инфекция (Група 1А) – $n=46$ (8,9%) и с микробиологично непотвърдена инфекция (Група 1В) – $n=26$ (5,0%).
- Контроли – $n=447$ (86,1%) неинфектирани новородени (Група 2);



Фигура 4. Честотно разпределение на изследвания контингент по основни групи.

Намерената средна заболяемост от вътреболнични инфекции за изследвания период от време (2,5 години) на 100 преминали деца в Интензивен сектор в проучването е 13,9%, включвайки и случаите, при които не се изолира бактериален причинител. Този резултат е съпоставим с резултатите от цитираните проучвания. Установена е по-висока честота, спрямо подобно по мащаб проучване на Рангелова и сътр. от 9,5% (Rangelova и съавт., 2020). Разликата може да бъде обяснена с това, че в него като задължителен критерий за сепсис е използван положителната хемокултура, докато тук са включени и случаите на клинично проявени инфекции, с характерни лабораторни отклонения и проведено лечение, в които не е изолиран конкретен бактериален причинител на инфекцията.

1.1.3. Сравнителен анализ

Проведеният сравнителен анализ на пациентите от основните групи по пол, тегло при раждане, гестационна възраст и болничен престой установява, че (Таблица 3):

- Двете разглеждани групи се различават сигнификантно по три от включените в таблицата показатели, а именно тегло при раждане, гестационна възраст и болничен престой;
- Инфектираните новородени имат значимо по-ниски средни стойности на тегло при раждане и гестационната възраст, и статистически достоверно по-голям среден болничен престой;
- При половата принадлежност разликата между основните групи е статистически нищожна.

Таблица 3. Разграничаване на двете основни групи по признаците пол, рождено тегло, възраст и болничен престой.

Показател	Общо (n = 519)		Неинфектирани (n=447)		Инфектирани (n=72)		P
	N	%	N	%	n	%	
Пол							0,100
Мъжки	270	52,0	226	50,6	44	61,1	
Женски	249	48,0	221	49,4	28	38,9	
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Тегло при раждане (г)	2144,29	818,76	2287,19	743,64	1257,08	700,22	<0,001
Възраст (г.с.)	34,30	4,16	35,18	3,39	28,85	4,36	<0,001
Престой (дни)	16,54	16,62	12,94	11,14	45,71	23,73	<0,001

В изследвания контингент с най-голям дял са децата между 33-та и 37-ма г.с., следвани от доношените деца над 37-ма г.с., и с по-малък дял са умерено (28-ма-32-ра г.с) и екстремно недоношените (<28-ма г.с.). Средната гестационна възраст на контингента е 34,3 г.с., а средното тегло при раждане е 2144 г. Средната гестационна възраст сред инфектираните пациенти е 28 г.с., а средно тегло при раждане 1257 г.

Времето на поява на вътреболнична инфекция варира в широки граници – средно 16,33 дни, което корелира с установеният по-дълъг болничен престой при

инфектираните деца (средно 45,71 дни). В тези граници е и най-честата изява на късния неонатален сепсис според литературната справка (Живка Хубенова, 1982).

Резултатите потвърждават хипотезата, че вътреболничните инфекции са по-чести при деца с екстремна незрялост, много ниско тегло и дълъг болничен престой. Данните на CDC също показват обратнопропорционална връзка между теглото при раждане и риска от развитие на сепсис или вентилатор-асоциираната пневмония (VAP) (Gaynes и съавт., 1996).

Някои автори установяват преобладаване на нВБИ при мъжкия пол и изразяват възможност за наличие на X-свързан фактор в податливостта на организма (Washburn и съавт., 1965). Такава корелация по полова принадлежност не се доказва в настоящето проучване.

1.2. Разпределение по нозологични единици

В групата на инфектираните деца (n=72) с най-голям относителен дял са инфекциите на кръвообращението (сепсис) (n=39; 54,16%), следвани от вентилатор-асоциирана пневмония (n=16; 22,22%), некротизиращ ентероколит (n=9; 12,5%), катетър-асоциирана инфекция (n=5; 6,94%), а с равен най-малък дял са инфекциите на нервната система, ендокардит и ранева инфекция (n=1; 1,38%).

В Таблица 4 и Таблица 5 е показано съответно разпределението им в групата на микробиологично потвърдените случаи и в тази на клинично изявените инфекции без доказан бактериален изолат.

Таблица 4. Нозологична структура на микробиологично потвърдените инфекции.

Година	Сепсис n (%)	ВАП n (%)	КАИ* n (%)	НЕК n (%)	Инфекция на ЦНС n (%)	Ендокардит n (%)	РИ** n (%)	Общо n
2021	10 (43,47)	9 (39,13)	2 (8,69)	1 (4,34)	1 (4,34)	0	0	23
2022	7 (43,75)	3 (18,75)	1 (6,25)	3 (18,75)	0	1 (6,25)	1 (6,25)	16
2023	3	2	1	1	0	0	0	7

(6 мес.)	(42,85)	(28,57)	(14,28)	(14,28)				
Общо	20 (43,47)	14 (30,43)	4 (8,69)	5 (10,86)	1 (2,17)	1 (2,17)	1 (2,17)	46

*КАИ – катетър-асоциирана инфекция

**РИ – ранева инфекция

Таблица 5. Нозологична структура на микробиологично НЕпотвърдените инфекции (не е доказан бактериален причинител на инфекция).

Година	Сепсис n (%)	ВАП n (%)	КАИ n (%)	НЕК n (%)	Общо n
2021	10 (76,92)	1 (7,69)	1 (7,69)	1 (7,69)	13
2022	6 (66,66)	1 (11,11)	0	2 (22,22)	9
2023	3 (75)	0	0	1 (25)	4
Общо	19 (73,07)	2 (7,69)	1 (3,8)	4 (15,38)	26

Сред пациентите с микробиологично потвърдена инфекция за периода януари 2021 до юни 2023 се позитивират: 24 хемокултури, 22 трахеални аспирата, 10 проби от връх ЦВК, ликворокултура 1, стомашен аспират 3, 2 урокултури, 2 раневи секрета.

Важно е да се отбележи, че под катетър-асоциирни инфекции в случая се има предвид такива от централни венозни катетри, поставени в умбиликална вена след раждането. За целта са използвани фабрично изговени стомашни сонди със съответен размер (ID = 4, 6, 8 mm). При премахването им се изследва връх от катетъра за микробиологично поселване. За изследвания период от време не са използвани други централни венозни катетри, както и перкутанни централни венозни източници (PICC line), каквито са широко използвани и включени в статистическата обработка на случаите на CLABSI в редица развити страни (Bizzarro и съавт., 2010).

Въпреки ограничената употреба на централни венозни катетри, късният неонатален сепсис се доказва като водеща вътреболнична инфекция в настоящето

изследване (54,16%). Резултатът е логичен предвид средната гестационна възраст (28 г.с.) на инфектираните деца и средното тегло при раждане (~1200 г). Има предишни проучвания, които също съобщават, че процентът на инфекциите, свързани с кръвообращението в интензивното отделение за новородени е най-висок и варира от 5 до 32% (Sadowska-Krawczenko и съавт., 2012).

Подобно на литературните данни, в проучването се потвърждава, че пневмонията е втората по честота вътреболнична инфекция в НИО. С обща честота сред инфектираните пациенти от 22,22% нашите данни попадат в границите от 6,8 до 32,3 % от докладваните случаи на нозокомиални инфекции в НИО, описани от Foglia и сътрудници (Foglia и съавт., 2007).

1.3. Причинители на инфекциите

1.3.1. Описателна статистика

Проведеният честотен анализ, представен на Фигура 5, установи, че:

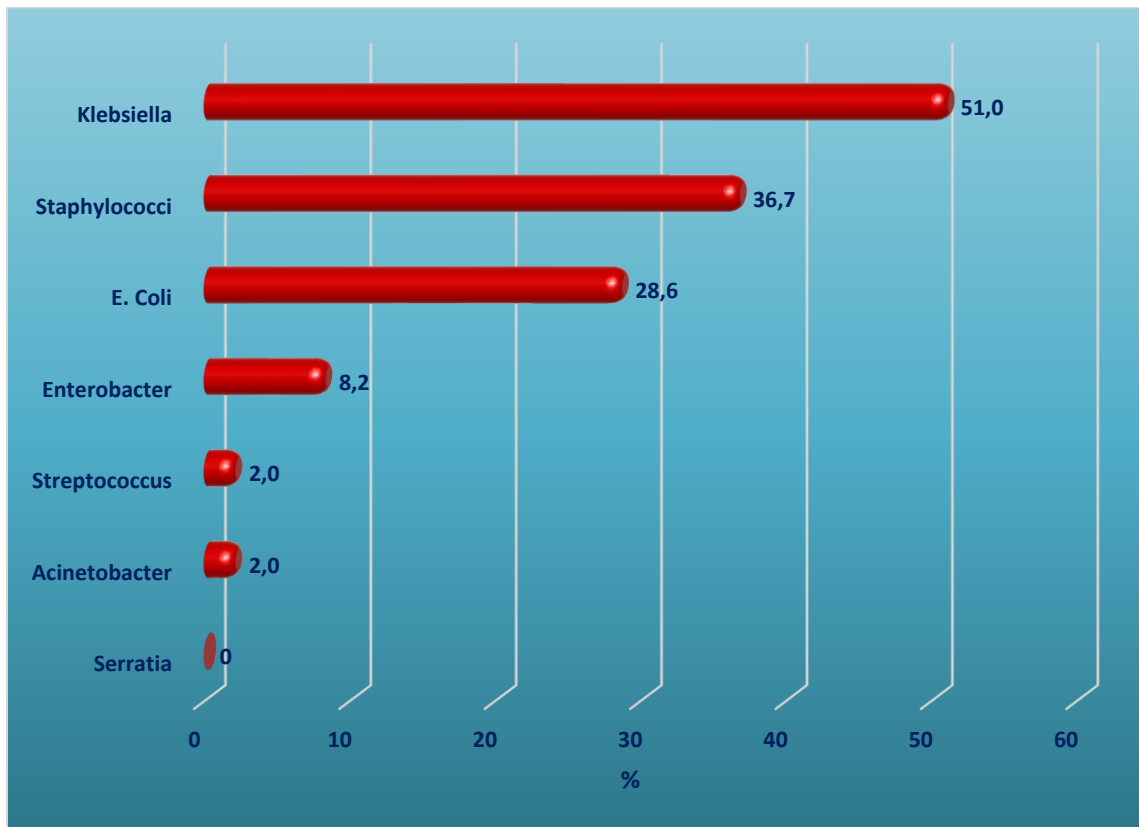
- За изследвания период са изолирани следните бактериални причинители: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*
- Не се доказва нито един случай на инвазивна кандидоза.
- С най-голям относителен дял (51%) е *Klebsiella pneumoniae*, следван от *Staphylococcus spp.* (36,7%) и *E. Coli* (28,6%).
- Най-рядко се срещат *Streptococcus spp.* и *Acinetobacter* (по 2%), а *Serratia* отсъства напълно.

Сборът на процентите надхвърля 100, тъй като при някои от пациентите са установени повече от един причинител.

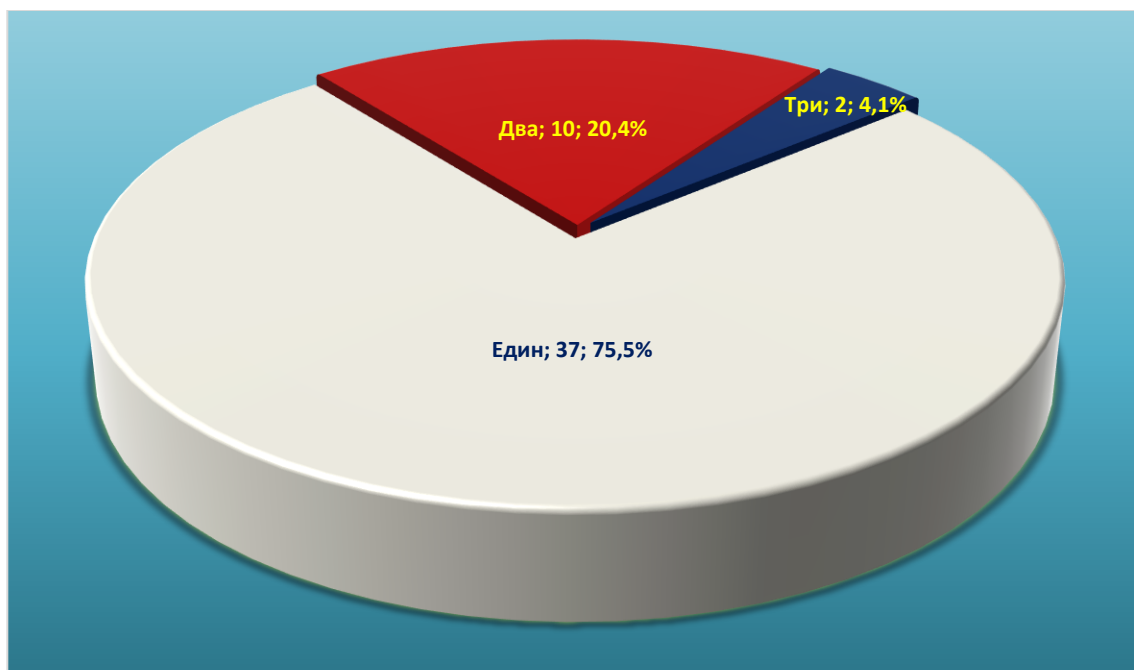
От Фигура 6 става ясно, че най-много (37 или 75,5%) от новородените с изолирани причинители на инфекцията са имащите само един такъв, следвани от тези с по два (10 или 20,4%) и с по три (две или 4,1%).

За предстоящото анализиране на зависимостта на изследваните симптоми, начинът на протичане на инфекцията и изхода от нея от вида на причинителя определихме кои от причинителите имат статистическа представителност (Фигура 7):

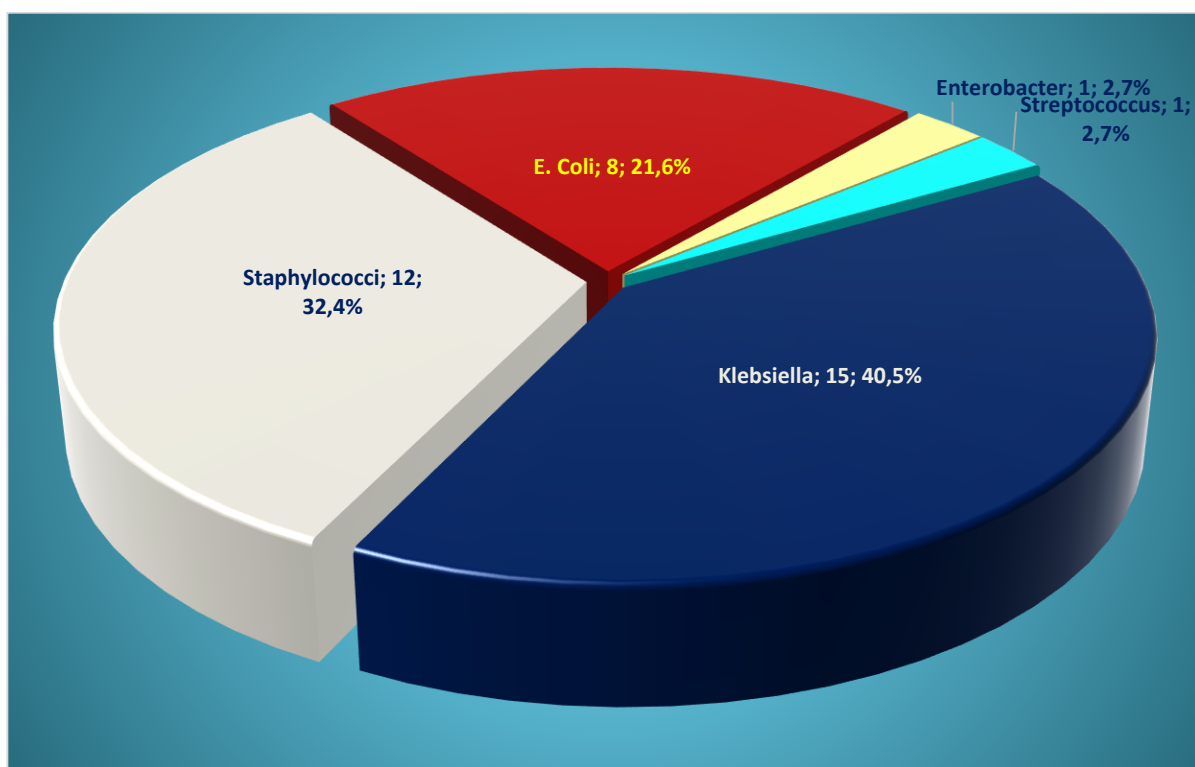
- На фигурата се вижда, че с най-големи относителни дялове и численост са *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp.* и *Escherichia coli*.
- Тези три причинителя имат необходимата статистическа представителност и ще участват в последващите анализи.



Фигура 5. Честотно разпределение на причинителите на инфекция в групата на инфектираните (сборът на процентите надхвърля 100, тъй като при някои от новородените са установени повече от един причинител).



Фигура 6. Честотно разпределение на инфектираните пациенти по брой на причинителите.



Фигура 7. Честотно разпределение на инфектираните деца, имащи само един причинител на инфекцията.

Допълнително бяха разгледани случаите на стафилококови инфекции (при един или повече изолирани причинители, сред които има стафилокок) относно видовото разнообразие. Коагулаза-положителен *Staphylococcus aureus* е изолиран само в един случай от връх ЦВК и представлява само 4,7 % от всички изолати на стафилококи в тази група; а коагулаза-негативните стафилококи се изолират при 95,3 % от случаите на изолирани *Staphylococcus spp.* При всички случаи сред инфектираните деца с изолирани стафилококи диагнозата е поставена при комбинация с данни за системна възпалителна активност.

Klebsiella pneumoniae се явява водещият бактериален причинител на вътреболнични инфекции, като изпреварва грам-положителните стафилококи. Изненадващ факт е, че няма регистрирани случаи на инвазивна кандидоза, което може да е свързано със сравнително краткото използване на умбиликален венозен катетър и неизползването на други централни венозни катетри (среден престой 2,65 дни, представено в табл. 11).

2. Резултати и обсъждане по задача 2:

Да се идентифицират и оценят рисковите фактори за възникване на ВБИ при новородени деца в НИО.

2.1. Сравнителен анализ на основните групи по възможните рискови фактори за възникване на ВБИ

Като първа стъпка е проведен сравнителен анализ на двете основни групи (инфектирани и неинфектирани) по изследваните категорийни и количествени показатели, избрани като възможни рискови фактори за възникване на ВБИ. На Таблица 6 се вижда, че:

- Двете групи се различават статистически достоверно по всички изследвани категорийни признаци с изключение на механизъм на раждане и вродени аномалии;
- Инфектираните новородени имат сигнификантно по-високи относителни дялове на по-ниските теглови категории (до 1499 г), по-малките възрастови

групи (до 32 г.с.), диагностицирана интравентрикуларна хеморагия (ИВХ), асфиксия при раждане (умерена и тежка); апаратна вентилация, ЦВК, парентерално хранене и гастрална сонда през последните 3 дни, БПД, проведено антибиотично лечение преди епизода на инфекция и несвързано с него с два и повече препарата, анемия преди епизода на ВБИ;

- Здравите новородени имат статистически значимо по-високи относителни дялове на по-високите теглови категории (1500+ г), по-големите възрастови групи (над 32 г.с.), липси на диагностицирана ИВХ, асфиксия при раждане; апаратна вентилация, ЦВК, парентерално хранене и гастрална сонда през последните 3 дни, БПД, анемия преди епизода, както и липса на провеждано антибиотично лечение преди епизода или е проведено такова само с един препарат.

Таблица 6. Сравнителен анализ на двете основни групи по възможните категорийни рискови фактори.

Показатели	Неинфектирани		Инфектирани		<i>P</i>
	N	%	n	%	
Тегло (г)					< 0,001
<750	0	0,0	6	8,3	<0,001
750 – 999	14	3,1	28	38,9	<0,001
1000 – 1499	52	11,6	23	31,9	<0,001
1500 – 2499	244	54,6	11	15,3	<0,001
≥2500	137	30,6	4	5,6	<0,001
Гестационна възраст (г.с.)					<0,001
<28	9	2,0	37	51,4	<0,001
28 – 32	79	17,7	22	30,6	0,010
33 – 37	233	52,1	8	11,1	<0,001
>37	126	28,2	5	6,9	<0,001
Механизъм на раждане					1,000
Нормално	200	44,7	32	44,4	NS
Оперативно	247	55,3	40	55,6	NS
Вродени аномалии					0,602
Не	419	93,7	69	95,8	NS
Да	28	6,3	3	4,2	NS
Диагностицирана ИВХ					<0,001
Не	440	98,4	61	84,7	
Да	7	1,6	11	15,3	
Асфиксия при раждане					<0,001
Не	353	79,0	17	23,6	<0,001
Умерена	73	16,3	30	41,7	<0,001
Тежка	21	4,7	25	34,7	<0,001
Вид на апаратна вентилация през последните 3 дни					<0,001
Не	302	67,6	19	26,4	<0,001
Неинвазивна	99	22,1	37	51,4	<0,001
Инвазивна	46	10,3	16	22,2	0,004
ЦВК през последните 3 дни					<0,001

Показатели	Неинфектирани		Инфектирани		<i>P</i>
	N	%	n	%	
Не	411	92,2	45	62,5	
Да	35	7,8	27	37,5	
Парентерално хранене през последните 3 дни					0,014
Не	31	6,9	0	0,0	
Да	416	93,1	72	100,0	
Гастрална сонда през последните 3 дни					<0,001
Не	252	56,4	6	8,3	
Да	195	43,6	66	91,7	
БПД					<0,001
Не	438	98,0	31	43,1	
Да	9	2,0	41	56,9	
Антибиотично лечение преди епизода					<0,001
Не е провеждано	64	14,3	1	1,4	0,002
С 1 АБ препарат	179	40,0	1	1,4	<0,001
С 2 АБ препаратата	181	40,5	51	70,8	<0,001
С повече от 2 АБ препаратата	23	5,1	19	26,4	<0,001
Анемия преди епизода					<0,001
Не	387	86,6	28	38,9	
Да	60	13,4	44	61,1	

От Таблица 7 става ясно, че групата на инфектираните новородени има статистически значимо по-високи средни стойности на показателите апаратна вентилация (АВ) продължителност в дни, ЦВК престой (в дни), обща продължителност на парентералното хранене (ПХ) в дни, ден на ентерално захранване и продължителност на антибиотично (АБ) приложение (дни).

Таблица 7. Сравнителен анализ на двете основни групи по възможните количествени рискови фактори.

Показател	Неинфектирани			Инфектирани			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
АВ продължителност (дни)	447	1,26	2,92	72	13,72	12,03	<0,001
ЦВК престой продължителност (дни)	447	0,36	1,27	72	2,65	3,22	<0,001
Обща продължителност на ПХ (дни)	447	5,02	4,20	72	19,31	11,01	<0,001
Ден на ентерално захранване	447	1,22	0,51	72	2,04	1,11	<0,001
Продължителност на АБ приложение (дни)	447	5,36	3,15	72	10,94	9,00	<0,001

Установените резултати потвърждават твърдението, че честотата на вътреболничните инфекции е обратнопропорционална на теглото при раждане и гестационната възраст, или иначе казано степента на недоносеност (Downey и съавт., 2010). Като рисков фактор се доказва тегло при раждане под 1499 г, а при допълнително групиране се установява превалиране на тегловата категория 750 – 999 г. С най-малко представители е тегловата категория <750 г – само 6 деца, от които обаче всички развиват вътреболнична инфекция. При деца, родени с тегло над 1500 г, този показател не бива да се приема като рисков фактор.

Има ограничени данни по отношение на значението на механизма на раждане за развитието на нВБИ. Той не изглежда да е значим рисков фактор според нашите резултати. Предполага се обаче, че средата и условията на раждане

- като например раждане извън здравното заведение, а не самият начин на раждане, могат да играят роля за увеличаване на риска от късен неонатален сепсис (Ogundare и съавт., 2019).

Сред широката категория от съпътстващи заболявания, които могат да повишат риска от развитие на нозкомиална инфекция може да бъдат причислени вродените аномалии. Според нашите данни не се установява корелация между нВБИ и диагностицираните вродени аномалии ($p=0,602$). За много малка част от тях обаче се откриват литературни данни, че биха могли да предразполагат към възникването на нВБИ, например цепка на небцето (затруднение с храненето, използване на стомашна сонда, риск от аспирация); сърдечни дефекти (предимно цианотични, налагащи оперативна интервенция, каквато не се извършва в Клиниката), дефекти на невралната тръба (само 1 случай сред нашата популация) (Chughtai и съавт., 2024). Вродените малформации са споменати като една от променливите, разгледани от Couto и сътр. (2006), но също не са изтъкнати като значим рисков фактор в окончателния анализ (Couto и съавт., 2006).

Таблица 8. Вид и брой на установените аномалии.

Вид на вродената аномалия	Брой пациенти
Аномалия на небце	6
Множествени малформативни стигми*	5
Синдром на Даун	3
Вродена хидроцефалия	3
МПД / ПФО	2
МКД	2
ДАП при доносно дете	2
Криво ходило	2
АВСД, вродена катаракта, вродена хидронефроза, вродена хидроцефалия	1
ППХ, неуточнена	1
Критична комплексна кардиопатия	1
Кистозна формация на черен дроб	1
Агенезия на corpus callosum, краниосиностоза	1

Spina bifida + комплексна кардиопатия	1
---------------------------------------	---

**нормален кариотип без данни за системни бройни и структурни хромозомни аберации*

Забавената остра кардио-пулмонална адаптация при раждането със съответните на това реанимационни мерки е представена като един показател – наличие или не на асфиксия при раждането, която се разделя на умерена или тежка според оценката по Апгар. Според нашите резултати, наличието на асфиксия при раждането не само, че се доказва като значим рисков фактор, но и се установява, че умерената асфиксия без необходимост от инвазивна процедура като интубация също корелира с повишена честота на нВБИ.

Според други автори интравентрикуларният кръвоизлив (ИВК) е определен като независим рисков фактор (Kung и съавт., 2016). Сепсисът, съпътстван от други фактори (напр. ниско тегло при раждане, по-малка възраст, механична вентилация и хипотония), е известно, че значително увеличава риска от ИВК при преждевременно новородени. В съгласие с тези данни настоящото пручване доказва значимостта на наличието на мозъчна хеморагия. При случаите на инфектирани пациенти тази коморбидност се среща при 15,3%, докато при неинфектираните само в 1,6% от случаите ($p < 0,001$). При всички случаи ИВК е диагностициран преди епизода на нВБИ, без да се уточнява степента на кръвоизлива.

Анемията не се споменава изрично като рисков фактор за инфекции в НИО според литературния преглед. Въпреки, че прякото въздействие на анемията на недоносеността например върху имунитета на кърмачетата не е изрично посочено, е ясно, че тя може да има значителни косвени ефекти върху имунната система на недоносените деца. Комбинацията от ниски нива на хемоглобина, слабо наддаване на тегло и потенциален недостиг на хранителни вещества, свързани с анемията на недоносеността, може да компрометира цялостното здраве и развитие на недоносените деца, като потенциално ги прави по-податливи на инфекции и други усложнения, свързани с имунната система (Cibulskis и съавт., 2021). Установена е необходимост от допълнително изследване на този вид коморбидност като предразполагащ фактор към развитие на нВБИ. Ние доказваме, че съществува статистически значима връзка между наличието на

признака анемия и инфектиране от нВБИ – анемичен синдром се среща при 61,1% от инфектираните новородени в сравнение със само 13,1% от случаите на неинфектираните.

Бронхопулмоналната дисплазия (БПД) е идентифицирана като рисков фактор за инфекции, свързани с медицинското обслужване, в отделенията за интензивно лечение на новородени, въпреки че въздействието ѝ може да варира в зависимост от конкретния контекст и проучване. Мета-анализ на рисковите фактори за вентилаторна пневмония (ВАР/ВАП) в отделенията за интензивно лечение на деца установява, че БПД е независим рисков фактор за развитие на ВАП с коефициент на вероятност 2,21 (Тап и съавт., 2014). Това предполага, че пациентите с БПД са изложени на по-висок риск от придобиване на този специфичен вид ВБИ. Освен това БПД често се свързва с продължителна механична вентилация и продължителен престой в интензивното отделение, които сами по себе си са значителни рискови фактори за ВБИ (Saiman, 2002). Въпреки, че ВАП се среща по-рядко сред нашите пациенти от нозокомиалния сепсис, ние потвърждаваме, че БПД е независим рисков фактор за развитието на нВБИ като цяло:

неинфектирани : инфектирани с БПД = 2% : 56,9% ($p < 0,001$)

Повишеният риск може да се дължи както на преките ефекти на БПД върху белодробната функция, така и на косвените ефекти от продължителната хоспитализация и механичната вентилация, често свързани с БПД.

По отношение на рисковите фактори, свързани с грижите за новороденото, проучихме влиянието на инвазивни манипулации и инструментариум като наличието на ЦВК, гастрална сонда, проведена механична вентилация (чрез интубация или назална канюла) и парентерално хранене (периферен венозен източник). При всички тези фактори ние установяваме статистически значима разлика при двете групи.

Централният венозен катетър (ЦВК) е може би най-изследваният рисков фактор за късен неонаталния сепсис, както е показано в систематичния обзор на Beatriz и сътрудници – наличието на ЦВК, включително умбиликален катетър, е оценен с коефициент на риска Hazard ratio от 1,7 (Araújo & Guimarães, 2020). В

повечето проучвания не се уточнява дали се има предвид умбиликален катетър, а по-скоро става въпрос за централен венозен катетър в друга централна вена или периферно поставен такъв, които са класически източник за развитие на катетър-асоцииран сепсис. Така например, проспективно кохортно проучване установява, че използването на ЦВК в рамките на 2 дни преди развитието на инфекция на кръвоносната система е значителен независим рисков фактор за късен неонатален сепсис при новородени с ниско тегло, със съотношение на риска 6,2 (Geffers и съавт., 2010). Подобно на това, друго проучване определя наличието на централен венозен катетър като един от най-важните клинични признаци, предполагащи късен неонатален сепсис при недоносени новородени (Bekhof и съавт., 2013a). Предвид сравнително краткият среден престой на ЦВК в групата на инфектираните (2,65 дни) подробно бяха разгледани случаите с положителен микробиологичен резултат от изследване на проба върху ЦВК. При 10-те броя положителни проби се установява по-дълго средно време на използване на катетъра от 6,2 дни.

В подкрепа на тези проучвания са установените в нашия анализ статистически значими разлики между двете основни групи както по фактора наличие на ЦВК през последните 3 дни преди епизода на инфекция, така и по отношение на продължителността на престой на катетъра, въпреки че средната продължителност в дни е сравнително ниска – 0,36/2,65 съответно при неинфектирани/инфектирани. Необходимостта от умбиликален катетър следва да се прецизира добре и ползването му да бъде преустановено възможно най-скоро, ако състоянието на детето позволява това.

Любопитното е, че рискът от инфекция не се ограничава само до централните линии. Установено е, че периферните венозни катетри също са значим рисков фактор за късен сепсис на новороденото със сравнимо съотношение на риска от 6,0 (Geffers и съавт., 2010). Това предполага, че всяка форма на съдов достъп увеличава риска от инфекция при новородените. В подкрепа на тези данни е и установеното от нас влияние на фактора наличие на парентерално хранене преди епизода на инфекцията, въпреки че възможните причини за това са не само

нарушаването на кожната бариера от самия венозен източник, но и недостатъци в процеса на приготвяне на инфузионните разтвори.

Резултатите от нашето проучване потвърждават, че парентералното хранене, особено когато е продължително, е значителен рисков фактор за късен неонатален сепсис (средна продължителност в дни при неинфектирани/инфектирани, съответно 5,01/19,31). Това подчертава значението на свеждането до минимум на продължителността на парентералното хранене, когато това е възможно, и прилагането на строги хигиенни протоколи за намаляване на риска от инфекции в отделенията за интензивно лечение на новородени. Многобройни публикации също подчертават връзката между продължителното парентерално хранене и повишения риск от LOS. Hassani и сътрудници (2019 г.) съобщават, че всеки допълнителен ден парентерално хранене повишава риска за LOS (коригиран OR=1,29; 95% CI 1,07-1,55; p=0,006) (el Manouni el Hassani и съавт., 2019). По подобен начин Tröger и сътр. (2014 г.) установяват, че по-голямата продължителност на парентералното хранене е рисков фактор за LOS (OR: 1,016, 95% CI: 1,011-1,021, P <0,0001) (Tröger и съавт., 2014). Jefferies и сътр. (2014 г.) също определят парентералното хранене за >7 дни като рисков фактор за LOS (J. Shah и съавт., 2014).

Недостатък на проучването е, че не е разгледан детайлно съставът на парентералното хранене при пациентите и продължителността на използване на венозни липидни разтвори, което би могло да се окаже самостоятелен рисков фактор (Stoll и съавт., 2002).

Особено внимание заслужава факторът поставяне на стомашна сонда, тъй като процедурата е рутинна и не толкова инвазивна спрямо поставянето на венозен източник, но правилната техника и правилата за дезинфекция при извършването и не бива да бъдат пренебрегвани предвид докладваната от нас корелационна закономерност за повишаване на риска от развитие на ВБИ.

Ранното ентерално хранене, в рамките на първите 2 до 3 дни от живота, е свързано с по-ниски нива на НИ, без да се увеличават нивата на некротизиращ ентероколит (Flidel-Rimon, 2004).

Недостатък на нашето проучване е, че всички деца са захранени в първите дни с адаптирана формула и не успяхме да изследваме ефекта на захранването с майчина кърма. В много други проучвания се набляга на значението на трофичното хранене с майчина кърма, чийто ефект върху лигавицата на червата може да се разглежда като антиинфекциозен механизъм, тъй като човешкото мляко има известно въздействие върху пропускливостта на червата, която се променя в зависимост от възрастта и вида на храненето, освен това съдържа няколко вещества с предполагаемо антиинфекциозно действие (Manzoni и съавт., 2013).

Многобройни проучвания подчертават връзката между механичната вентилация и повишения риск от вътреболнични инфекции. Huang и сътр. (2007 г.) съобщават, че продължителната механична вентилация (≥ 7 дни) е рисков фактор за бактериални инфекции, продуциращи бета-лактамаза с разширен спектър (ESBL), в отделенията за новородени (Huang и съавт., 2007).

Прави впечатление, че докато повечето статии се фокусират върху инвазивната механична вентилация, специфичната роля на неинвазивната механична вентилация не е изрично разгледана в предоставения контекст. Неинвазивната вентилационна поддръжка (NIV) се счита за златен стандарт в грижите за недоносени новородени със синдром на респираторен дистрес (RDS). NIV от раждането и е по-добра от механичната вентилация (MV) за предотвратяване на смърт или бронхопулмонална дисплазия (BPD). Назалното непрекъснато положително налягане в дихателните пътища (nCPAP) замени рутинната инвазивна механична вентилация (MV) за първоначално стабилизиране и лечение на RDS (Mahmoud и съавт., 2022).

В нашето проучване са разграничени видовете механична вентилация – неинвазивна и инвазивна, за да проверим дали и неинвазивната вентилация представлява самостоятелен рисков фактор за нВБИ, въпреки предполагаемата ѝ по-малка значимост. И при двете групи пациенти по-често използван метод е неинвазивната вентилация – в групата на инфектираните при 51,4% е използвана назална вентилация преди да развият инфекция и повече от два пъти по-рядко пациентите са били на инвазивна вентилация – в 22,2% от случаите.

Статистически значима разлика между двете основни групи пациенти се установява и за двата вида респираторно подпомагане, използвани през последните 3 дни преди епизода на ВБИ (за неинвазивно подпомагане съотношението неинфектирани : инфектирани е съответно 22,1% : 51,4%, $p<0,001$; за инвазивно подпомагане съотношението неинфектирани : инфектирани е съответно 10,3% : 22,2%, $p=0,004$).

Отделно от тези фактори сравнихме и общата продължителност на механична вентилация (тук са разгледани общо и двата вида), за която също се доказва, че е рисков фактор (средна продължителност на механична вентилация при неинфектирани : инфектирани е съответно 1,26 : 13,72 дни, $p<0,001$).

2.2. Множествен бинарен логистичен регресионен анализ на показателите, свързани с възникването на вътреболнична инфекция

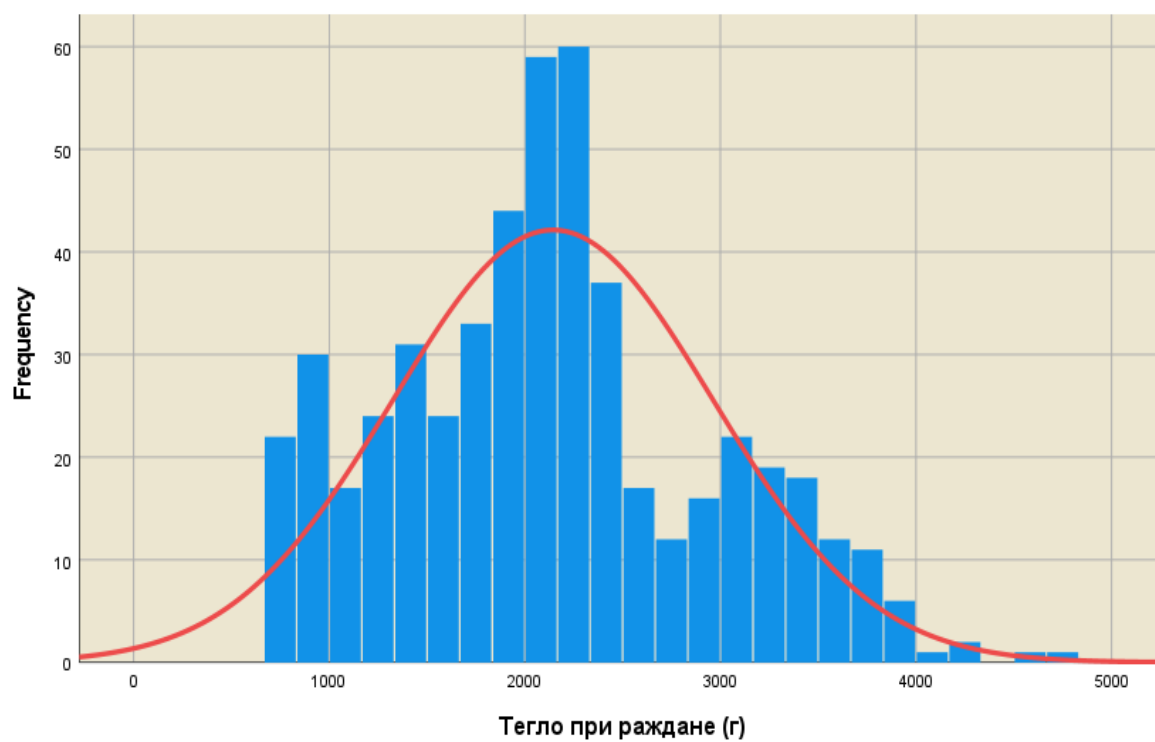
За да се установят факторите влияещи върху възникването на вътреболнични инфекции и оцени тяхното количествено въздействие е проведен множествен бинарен логистичен регресионен анализ. Като потенциални фактори са тествани следните показатели: пол, тегло при раждане, гестационна възраст, механизъм на раждане, вродени аномалии, диагностицирана ИВХ, асфиксия при раждане, АВ продължителност в дни, вид на апаратна вентилация през последните 3 дни, ЦВК престой (продължителност в дни), ЦВК през последните 3 дни, ПХ – парентерално хранене през последните 3 дни, обща продължителност на ПХ в дни, ден на ентерално хранване, гастрална сонда през последните 3 дни, ХДН, антибиотично лечение преди епизода, продължителност на АБ приложение (дни), пробиотична профилактика, вид на пробиотика, анемия преди епизода.

Количествени признаци

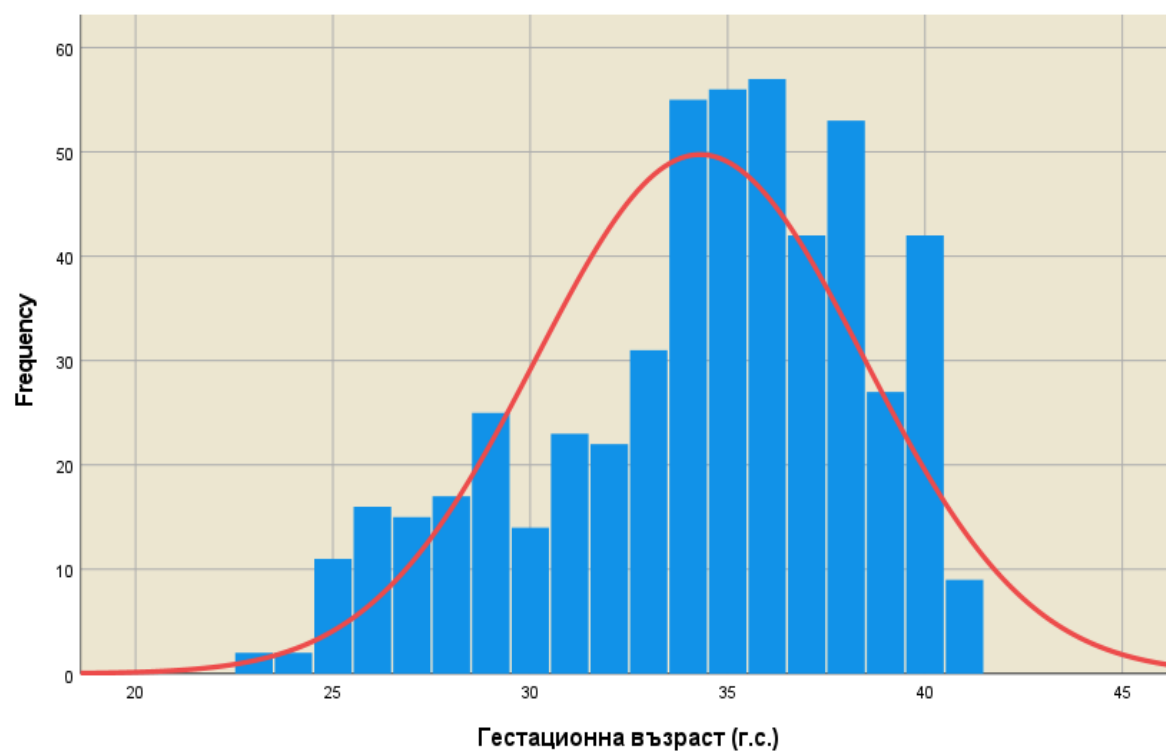
Изискването за използване на количествени признаци в бинарния логистичен регресионен анализ е те да имат нормално разпределение. На Фигури 8-14 са показани хистограмите на седемте количествени признака: тегло при раждане, гестационна възраст, АВ продължителност в дни, ЦВК престой (в дни), обща

продължителност на ПХ в дни, ден на ентерално хранване и продължителност на АБ приложение (дни) – нито един не е с Гаусово разпределение.

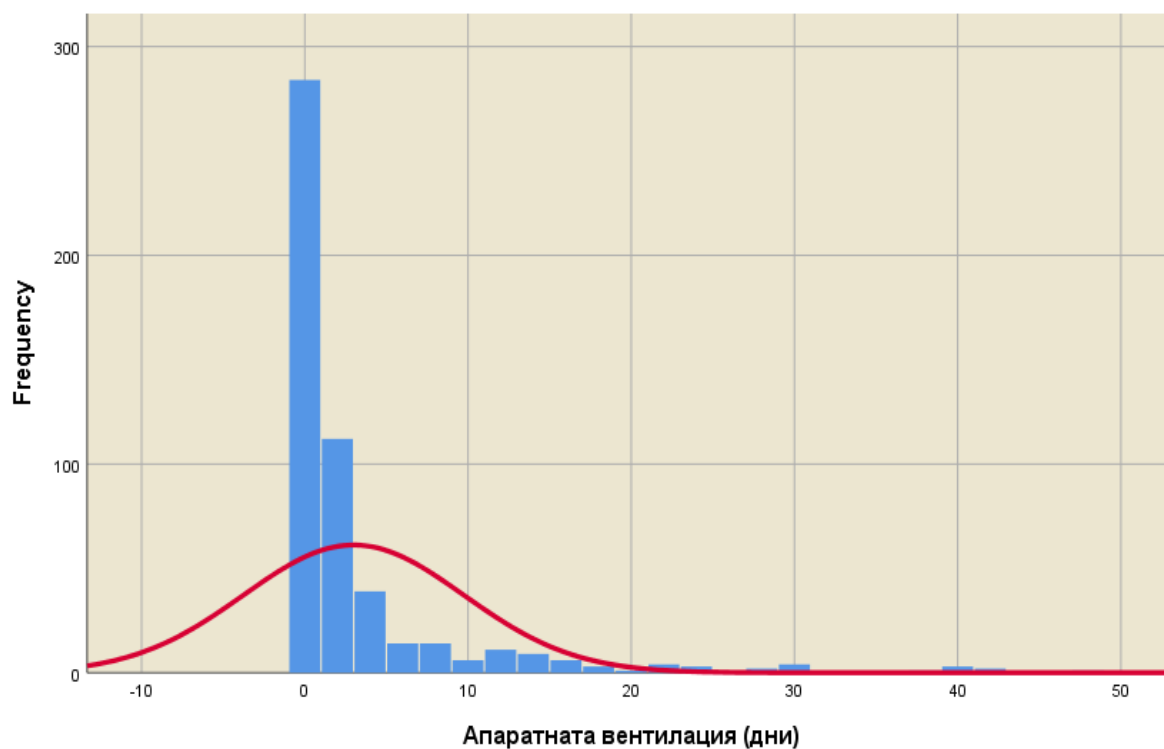
Поради тази причина е приложен ROC curve анализ с цел по възможност да се определят прагови стойности, отграничаващи здравите от инфектирани пациенти. От Фигура 15-21 става ясно, че сигнификантни прагови стойности имат и седемте показателя. Изборът им е извършен съгласно Youden index = [maximum (sensitivity + specificity-1)].



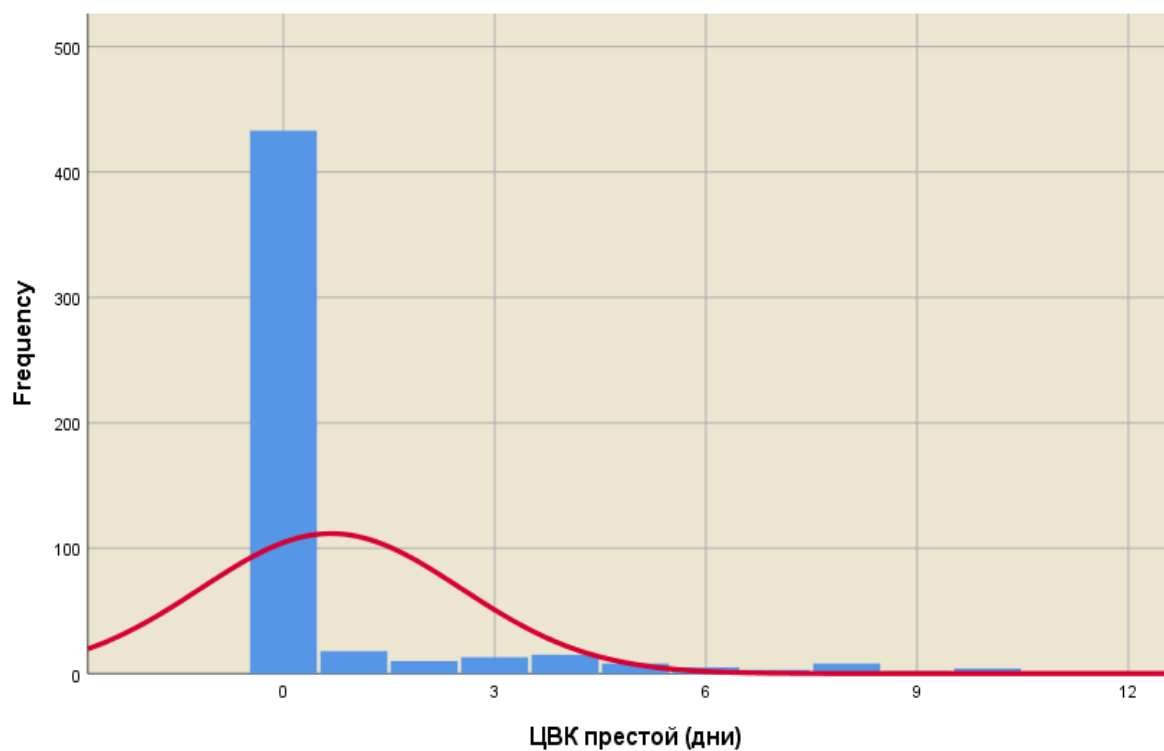
Фигура 8. Честотно разпределение на теглото при раждане ($p < 0,001$).



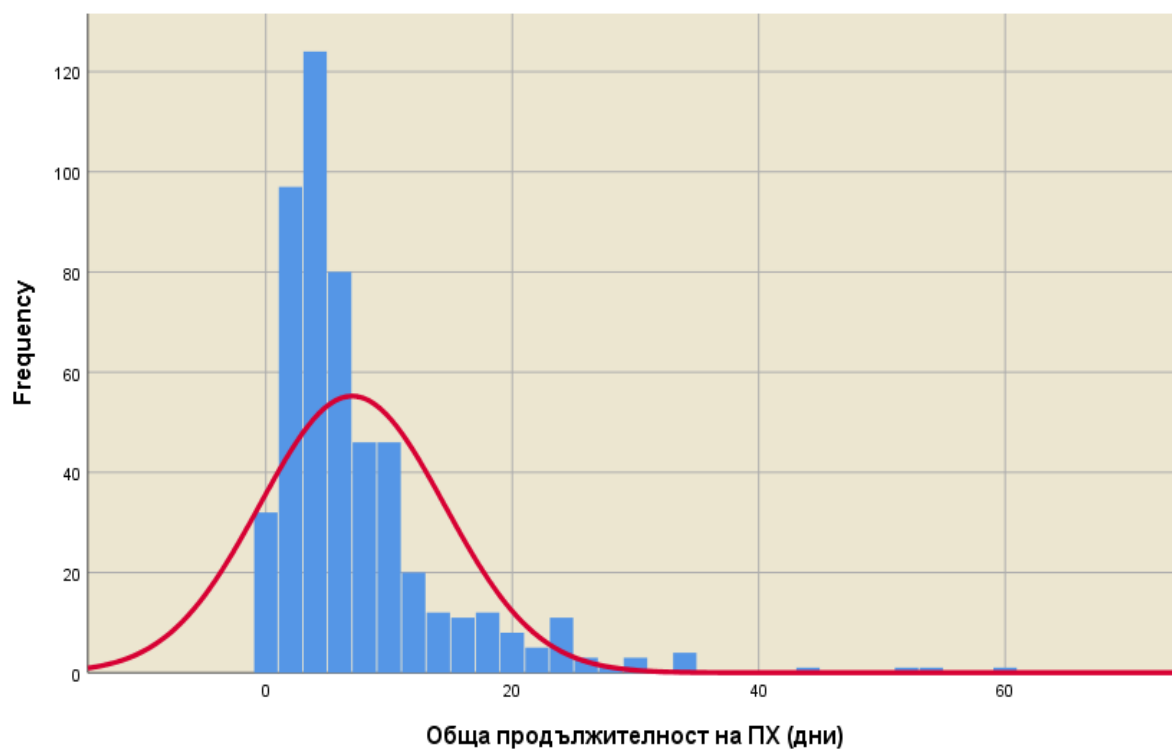
Фигура 9. Честотно разпределение на гестационна възраст ($p < 0,001$).



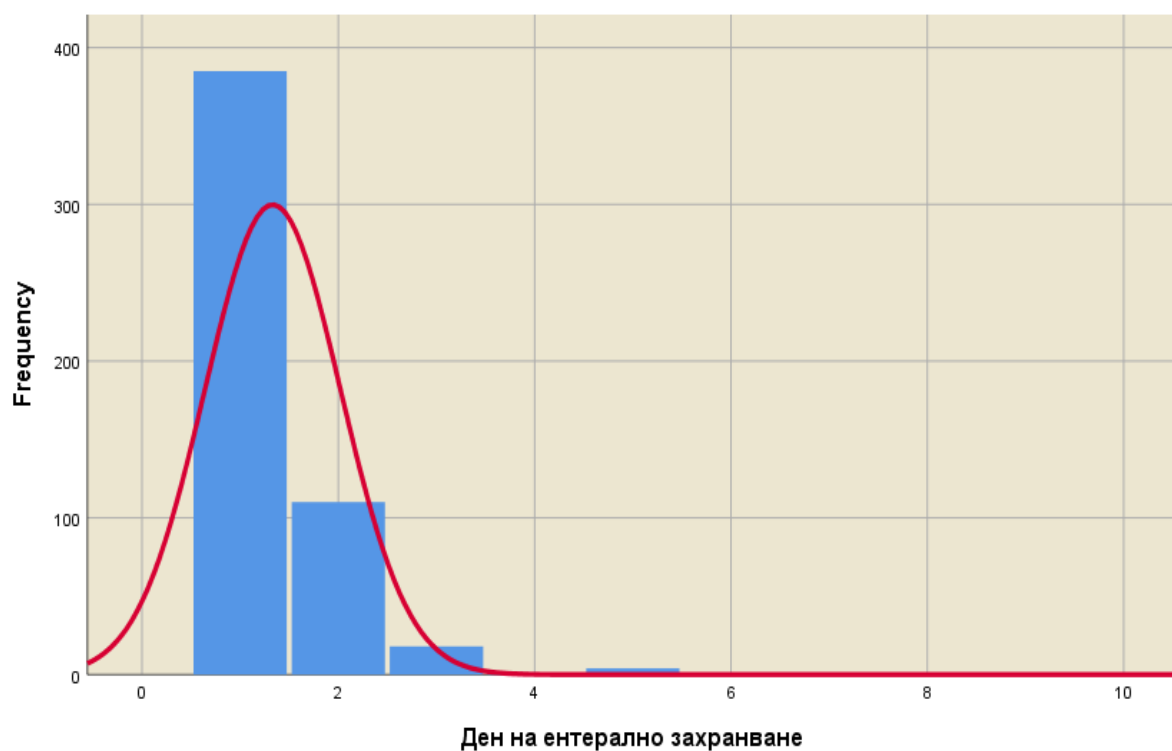
Фигура 10. Честотно разпределение на апаратна вентилация, продължителност в дни ($p < 0,001$).



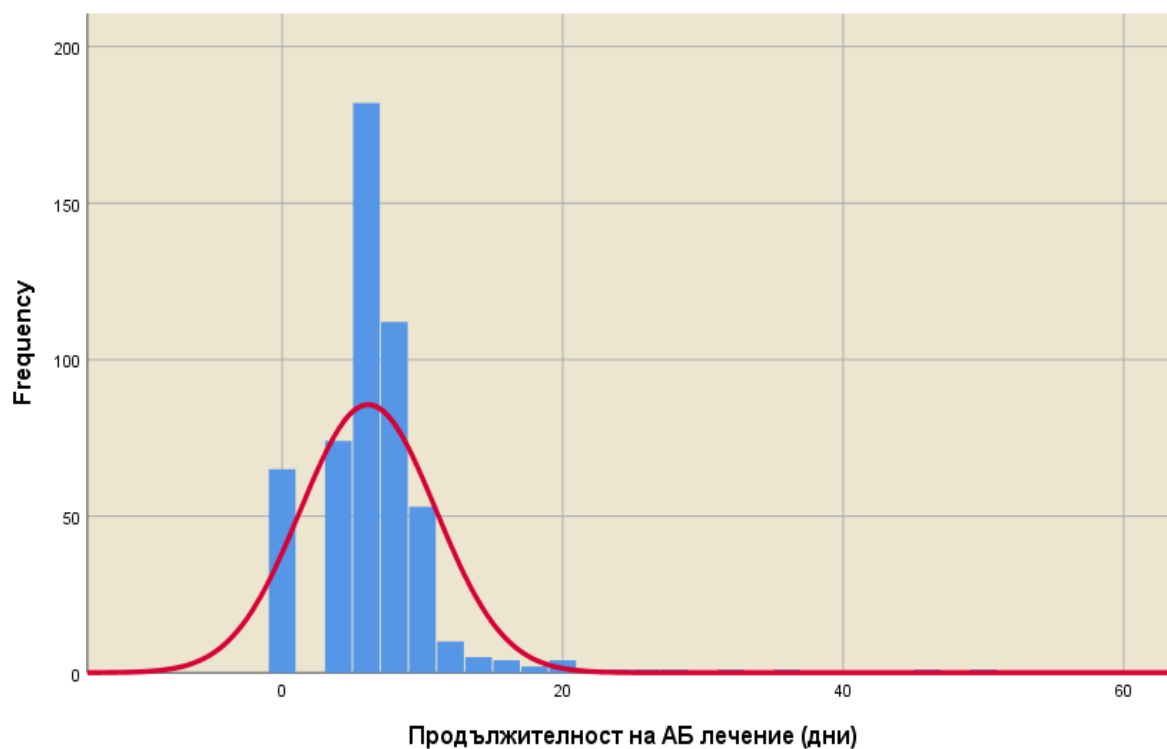
Фигура 11. Честотно разпределение на престой на ЦВК в дни ($p < 0,001$).



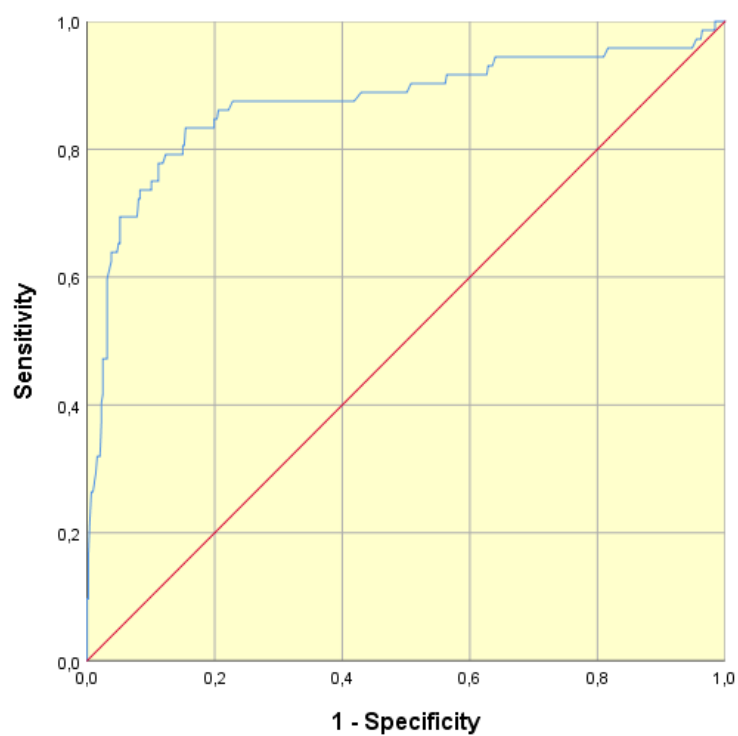
Фигура 12. Честотно разпределение на обща продължителност на ПХ в дни ($p < 0,001$).



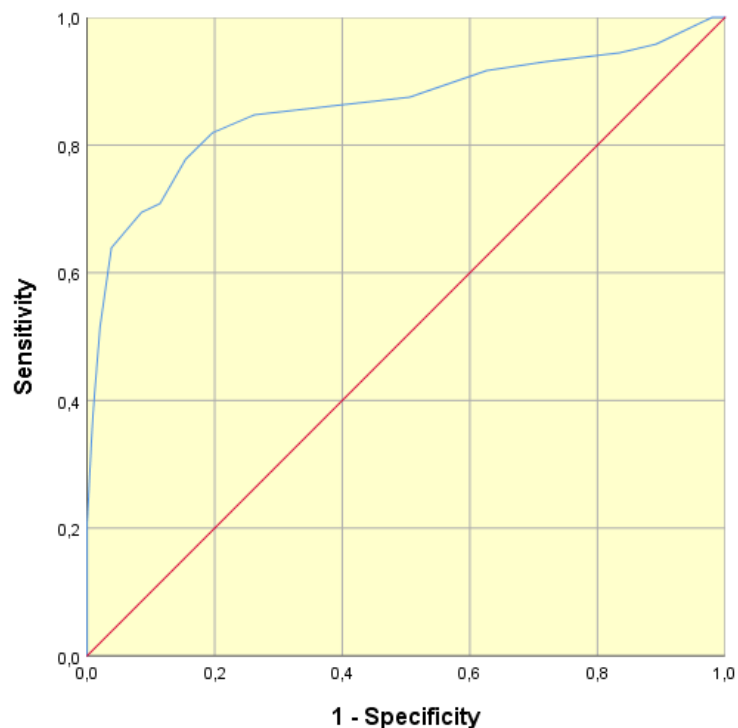
Фигура 13. Честотно разпределение на ден на ентéralно хранване ($p < 0,001$).



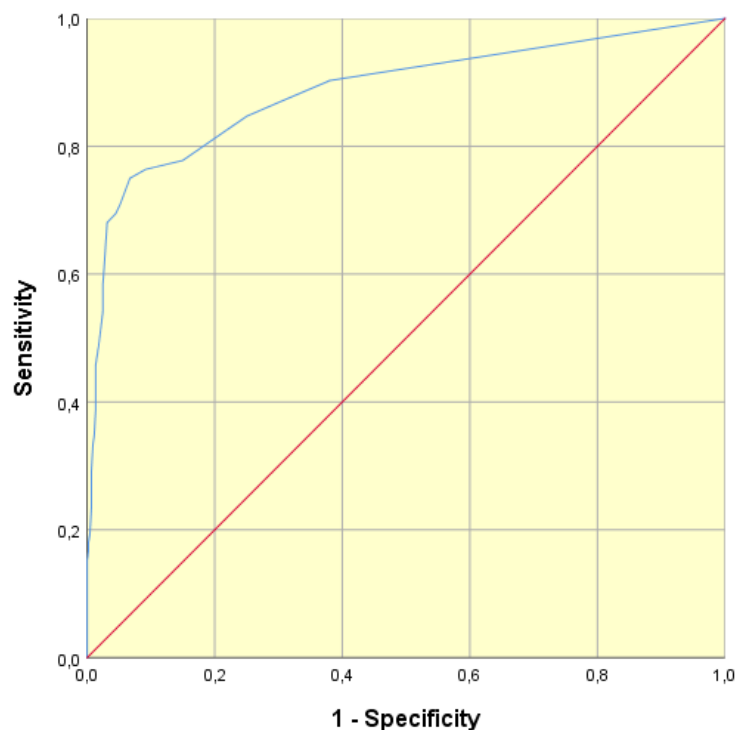
Фигура 14. Честотно разпределение на продължителност на АБ лечение в дни ($p < 0,001$).



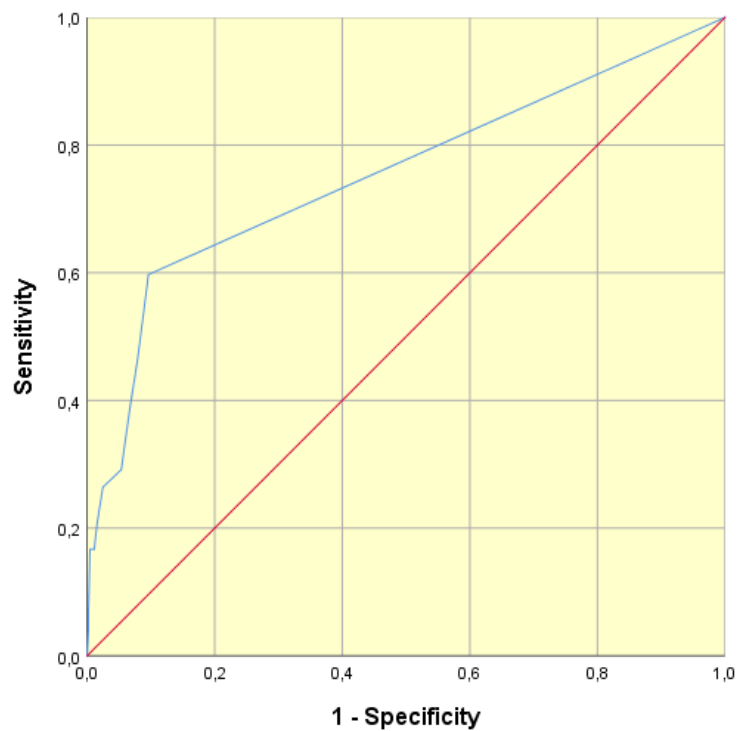
Фигура 15. ROC крива на показателя тегло при раждане за определяне прагова стойност при отграничаването на здравите от инфектирани новородени (площ под кривата 0,873, $p < 0,001$).



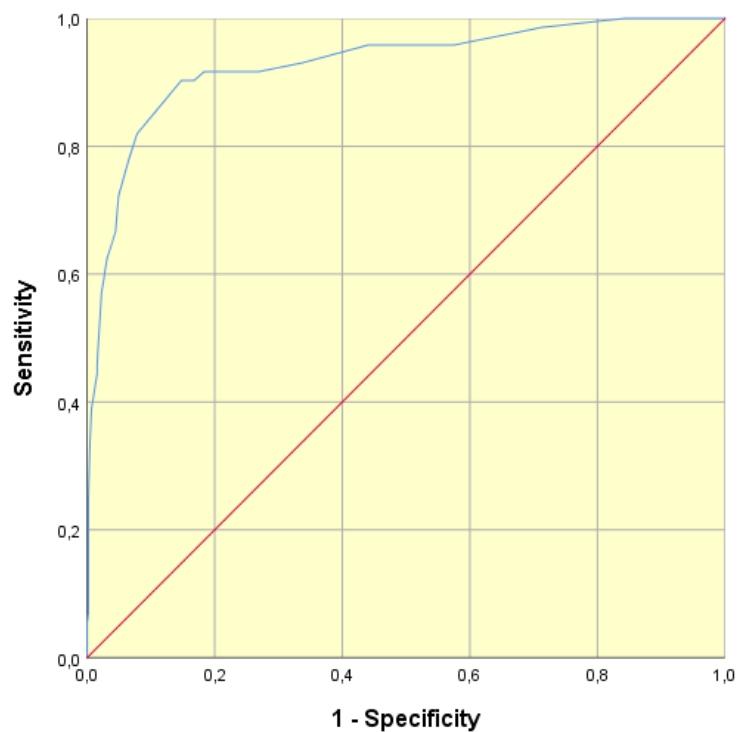
Фигура 16. ROC крива на показателя гестационна възраст за определяне прагова стойност при отграничаването на здравите от инфектирани новородени (площ под кривата 0,860, $p < 0,001$).



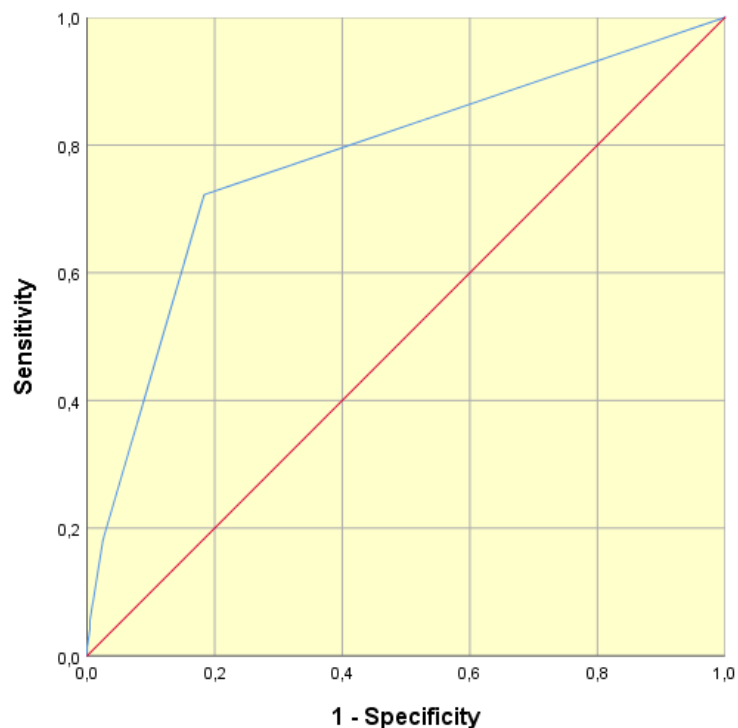
Фигура 17. ROC крива на показателя Апаратна вентилация за определяне прагова стойност при отграничаването на здравите от инфектирани новородени (площ под кривата 0,887, $p < 0,001$).



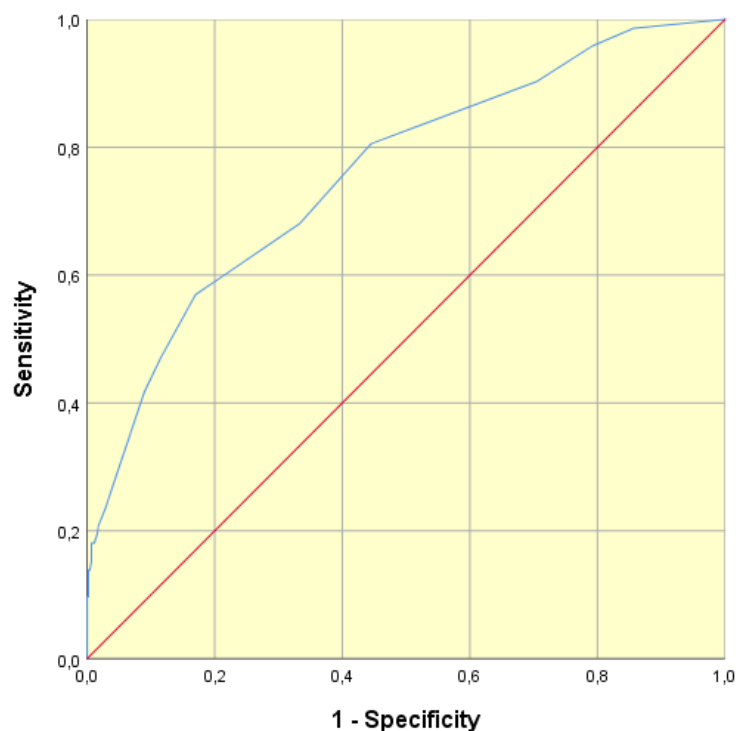
Фигура 18. ROC крива на показателя ЦВК престой за определяне прагова стойност при отграничаването на здравите от инфектирани новородени (площ под кривата 0,753, $p < 0,001$).



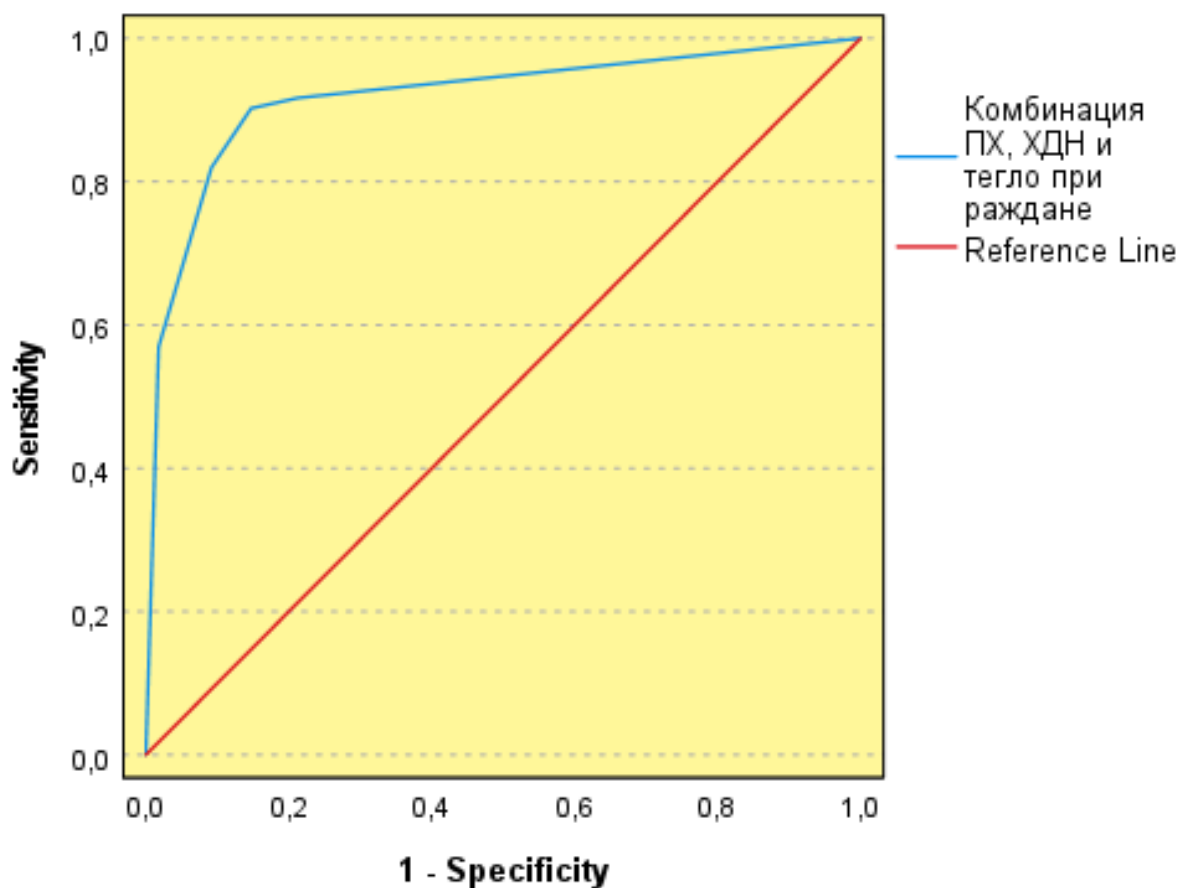
Фигура 19. ROC крива на показателя Обща продължителност на ПХ за определяне прагова стойност при отграничаването на здравите от инфектирани новородени (площ под кривата 0,929, $p < 0,001$).



Фигура 20. ROC крива на показателя Ден на ентéralно хранване за определяне прагова стойност при отграничаването на здравите от инфектирани новородени (площ под кривата 0,777, $p < 0,001$).



Фигура 21. ROC крива на показателя Продължителност на АБ лечение за определяне прагова стойност при отграничаването на здравите от инфектираните новородени (площ под кривата 0,758, $p < 0,001$).



Фигура 22. ROC крива на комбинацията ПХ дни $\geq 9,5$ + БПД + Weight ≤ 1530 за определяне прагова стойност при отграничаването на здравите от инфектираните новородени (площ под кривата 0,918, $p < 0,001$).

За така установените прагови величини критериите за валидизация имат (Таблица 9):

- Най-добра специфичност (93%) и положителна предиктивна стойност (64%) при средна продължителност на апаратна вентилация (дни);
- Най-добра чувствителност (90%) и отрицателна предиктивна стойност (98%) при Обща продължителност на ПХ и комбинацията от ПХ дни $\geq 9,5$, БПД, Weight ≤ 1530 ;
- Най-добра прецизност (91%) при Апаратна вентилация (дни).

Таблица 9. Прагови величини на показателите тегло при раждане, гестационна възраст, апаратна вентилация, престой на ЦВК, обща продължителност на ПХ, ден на ентéralно хранване, продължителност на АБ лечение и комбинацията ПХ дни $\geq 9,5$ + БПД + Weight ≤ 1530 за отграничаване на здравите от инфектираните новородени, и стойности на критериите за валидизация.

Показател (ден)	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Тегло при раждане	≤ 1530	83	85	47	97	84
Гестационна възраст	$\leq 31,5$	78	85	45	96	84
Апаратна вентилация	$\geq 4,5$	75	93	64	96	91
ЦВК престой	$\geq 0,5$	60	90	50	93	86
Обща продължителност на ПХ	$\geq 9,5$	90	85	50	98	86
Ден на ентéralно хранване	$\geq 1,5$	72	82	39	95	80
Продължителност на АБ лечение	$\geq 7,5$	57	83	35	92	79
Комбинация*	$\geq 0,163$	90	85	50	98	86

*комбинацията включва: ПХ дни $\geq 9,5$, БПД, Weight ≤ 1530

Резултатите от прилагането на бинарната логистична регресия са отразени в Таблица 10 (включени са само показателите със статистически значими отношения на шансовете).

Таблица 10. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните показатели като фактори за възникване ВБ инфекция.

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Обща продължителност на ПХ (дни)	≥9,5 / <9,5	53,60	23,56	121,99	<0,001	11,77	3,83	36,22	<0,001
Бронхо-пулмонална дисплазия (БПД)	Да / не	64,37	28,69	144,43	<0,001	8,12	2,37	27,83	<0,001
Тегло при раждане (г)	≤1530 / >1530	61,69	27,48	138,45	<0,001	3,10	1,02	9,47	0,047
АВ (дни)	≥4,5 / <4,5	41,70	21,78	79,84	<0,001				
Асфиксия при Раждане	Умерена / не	8,53	4,47	16,28	<0,001				
	Тежка / не	24,72	11,59	52,71	<0,001				
Гастрална сонда през последните 3 дни	Да / не	14,22	6,04	33,47	<0,001				
ЦВК престой (дни)	≥0,5 / <0,5	13,93	7,91	24,54	<0,001				
Ден на ентерално Захранване	≥1,5 / <1,5	11,57	6,55	20,44	<0,001				

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
ИБХ	Да / не	11,34	4,23	30,35	<0,001				
Гестационна възраст (г.с.)	≤31,5 / >31,5	11,23	5,51	22,90	<0,001				
Анемия преди Епизода	Да / не	10,14	5,87	17,50	<0,001				
ЦВК през последните 3 дни	Да / не	7,05	3,91	12,70	<0,001				
Продължителност на АБ лечение (дни)	≥7,5 / <7,5	6,46	3,81	10,94	<0,001				
Вид на АБ през последните 3 дни	Неинвазивна / не	5,94	3,27	10,80	<0,001				
	Инвазивна / не	5,53	2,65	11,52	<0,001				
АБ лечение преди епизода	Да / не	5,77	3,64	9,14	<0,001				

В индивидуален план на Таблица 10 се вижда, че:

- Сигнификантно свързани с риска за възникване на ВБИ са 15 рискови фактори.
- С най-голямо рисково влияние са **обща продължителност на ПХ, БПД, тегло при раждане**, които увеличават риска около 54-64 пъти.

За да се отчете комбинираното влияние на изследваните показатели и елиминират замъгляващите фактори, са поставени съвместно в регресионното уравнение изследваните признаци. След прилагане на процедурата “Backward conditional” във финалния вариант на уравнението влизат 3 от изследваните показатели – **Обща продължителност на ПХ $\geq 9,5$ дни, БПД, Тегло при раждане ≤ 1530 г.** На табл. 13 се вижда, че:

- Всички признаци запазват посоката на своето влияние и статистическа достоверност (само теглото при раждане има OR с гранична сигнификантност $p < 0,1$);
- С най-голямо рисково влияние е факторът **Обща продължителност на ПХ $\geq 9,5$ дни** – отношение на шансовете (OR) около 15, следван от **ХДН и Тегло при раждане ≤ 1530 г** (съответно $OR = 9,15$ и $2,27$);
- Процентът на верните отговори при този модел е 92,5.

За комбинацията бе приложен множествен бинарен логистичен регресионен анализ, в резултат от който бе получено следното прогностично уравнение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

където

$$Z = 2,685 \text{ПХ дни} \geq 9,5 + 2,214 \text{ХДН} + 0,818 \text{Weight} \leq 1530 - 4,103$$

Стойностите на първа и трета променливи са 1, ако са от съответната страна на праговата стойност. В противен случай са нули. Например, ако величината на ПХ е $\geq 9,5$ дни, изразът $2,685 \text{ПХ дни} \geq 9,5$ приема стойност 2,685. Ако ПХ е $< 9,5$ стойността на ПХ дни $\geq 9,5$ в уравнението е нула и тогава $2,685 \text{ПХ дни} \geq 9,5$ също е нула. Стойността на втората слагаема в уравнението е равна на коефициента пред променливата, ако тя е „Да“ или нула, ако е „Не“.

За това уравнение площта под кривата $AUC = 0,918$, $p < 0,001$ (Фигура 22), а стойностите на критериите за валидизация са едни от най-високите (Таблица 10).

3. Резултати и обсъждане по задача 3:

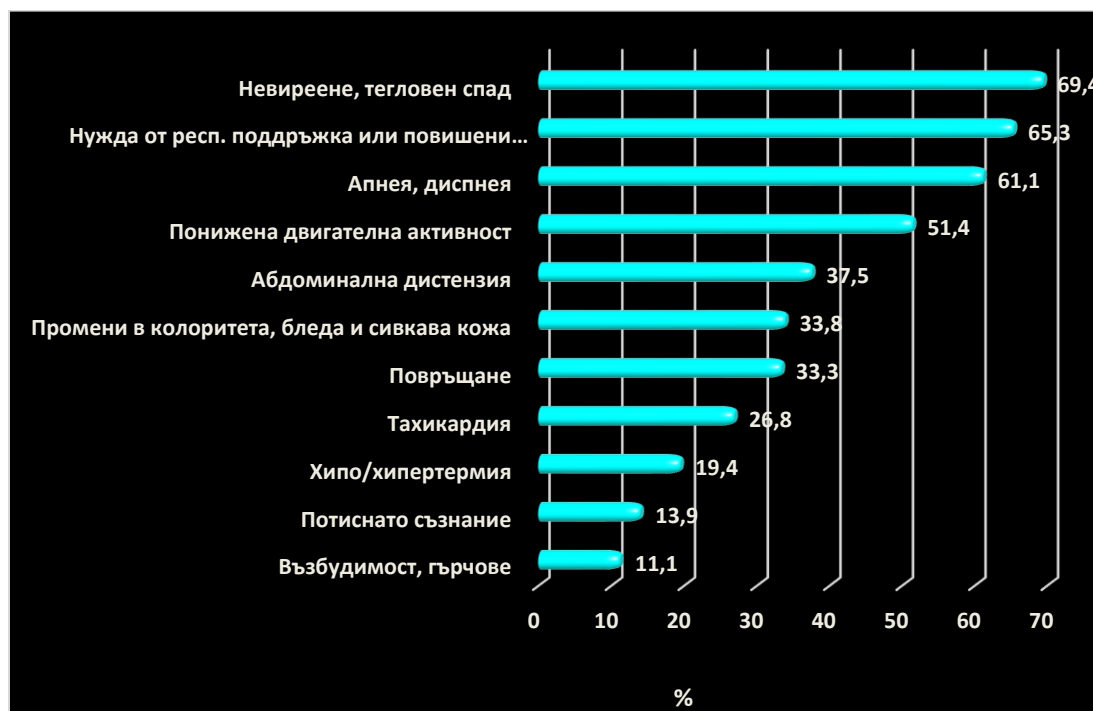
Да се оценят началните клинични симптоми на ВБИ и корелацията им с вида на микробиологичния причинител, тежест на протичане и изход. Да се направи оценка на най-честите лабораторни отклонения при диагностициране на ВБИ.

3.1. Симптоми и показатели, свързани само с групата на инфектираните новородени

3.1.1. Описателна статистика

Базирайки се на литературната справка и клиничния опит, 11 клинични симптома са избрани, за да се оцени тяхната значимост при диагностицирането на инфекция. Използвани са данни от прегледа на дежурния лекар в началото на всеки епизод на нВБИ.

Проведеният честотен анализ установява, че (Фигура 23):



Фигура 23. Честотно разпределение на симптомите в групата на инфектираните новородени.

- С най-голям относителен дял (69,4%) е симптомът невяреене, тегловен спад, следван от нужда от респираторна поддръжка или повишени кислородни нужди (65,3%) и апнея, диспнея (61,1%);
- Най-рядко се срещат потиснато съзнание (13,9%) и възбудимост, гърчове (11,1%).

Късният неонатален сепсис (LOS), който е водещата клинична диагноза сред нВБИ в настоящето проучване, се проявява с редица симптоми, които могат да бъдат едва доловими и неспецифични, което прави ранната диагностика трудна. Често срещаните симптоми в литературата са повишена нужда от дихателна подкрепа, удължено време за капилярно пълнене и сив цвят на кожата. Други признаци могат да включват температурна нестабилност, апнея, тахикардия, диспнея, трудности при храненето и раздразнителност, въпреки че те се считат за по-малко специфични за диагностициране на LOS (Bekhof и съавт., 2013b). Интересно е, че някои проучвания са установили, че някои симптоми, традиционно свързвани със сепсис, като температурна нестабилност и апнея, могат да бъдат твърде неспецифични за надеждно диагностициране на LOS при недоносени новородени (Bekhof и съавт., 2013b). Това подчертава сложността на диагностицирането на LOS само въз основа на клинични признаци. В опит да се улесни този процес са правени опити за изготвяне на номограма или изкуствена невронна мрежа за предсказване на вероятността за наличието на сепсис при новороденото въз основа на клиничната оценка дори без използване на лабораторни изследвания (146, 147). Авторите признават, че моделите имат нужда от външно валидиране при повече групи пациенти, но подобни номограми могат да бъдат от полза при взимане на решение за антибиотична терапия, когато няма налична хемокултура.

Достига се до извода, че клиничната преценка не бива да бъде омаловажавана. Установява се превалиране на определени клинични симптоми в началния стадий на индикаторни инфекции, а именно в над 50% от случаите на инфекция са наблюдавани: тегловен спад, нужда от респираторна поддръжка или повишени кислородни нужди, апнея или диспнея и понижена двигателна активност. Проявите от страна на дихателната система се извеждат като водещи и

в цитираното проучване на Bekhof и сътрудници, но докато на следващо място по значимост те извеждат промените в колоритета на кожата, при нас този симптом е по-рядко срещан (33,8%) (Bekhof и съавт., 2013b).

За сравнение, с установения от нас резултат от четири показателя с превалиране в над 50% от случаите на инфекция, наблюдение върху 497 новородени деца в Любляна, Словения, публикувано през 2023 г., не успява да докаже специфична клинична картина на сепсис, а дори установява честа липса на клинични признаци при инфекция (But и съавт., 2023). Въпреки че почти всички изследвани клинични признаци (температурна нестабилност; тахикардия; тахипнея; удължено време на капилярно пълнене; възбудимост; летаргия; жълтеница) се наблюдават по-често при новородените със сепсис, те все пак не са много чести, като само един от тях е над 50% – симптомът възбудимост при 53% от случаите на вероятен сепсис (But и съавт., 2023).

3.2. Анализ на зависимостта на показателите „тежест на протичане“, „изход от заболяването“ и „продължителност на болничния престой“ от изследваните симптоми

За да се провери дали е възможно да отсеем кои от изследваните симптоми на инфекция са най-тревожни, е извършен анализ на зависимостта на показателите „тежест на протичане“, „изход от заболяването“ и „продължителност на болничния престой“ от изследваните симптоми. На Фигура 24 се вижда, че:

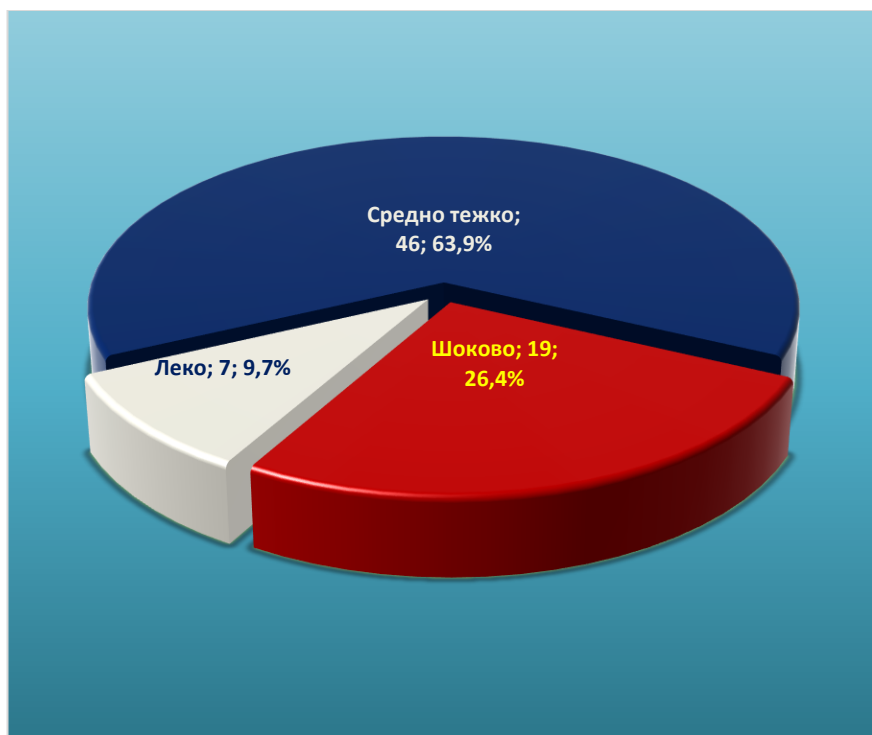
- С най-голям относителен дял (63,9%) са инфектираните новородени със средно тежко протичане на заболяването, следвани от тези с шоково (26,4%);
- Най-малко са пациентите с леко протичане на заболяването (9,7%).

От Фигура 25 става ясно, че по отношение на изхода от заболяването:

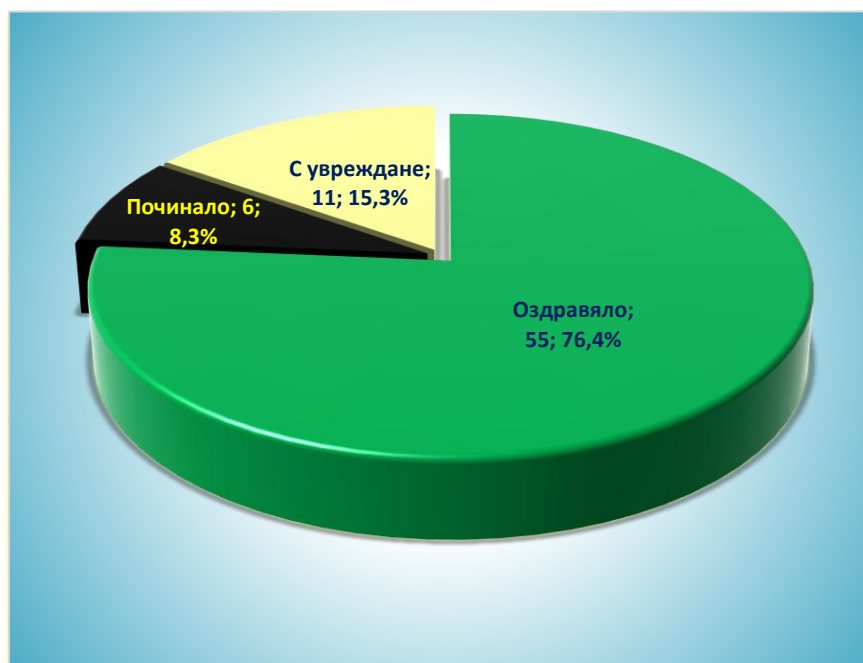
- С най-голям относителен дял (76,4%) са инфектираните новородени, които са оздравели, следвани от тези с увреждания (15,3%);
- Най-малко са починалите пациенти (седем или 8,3%).

От Фигура 26 и проведения едноизвадков непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов става ясно, че болничният престой на инфектираните деца

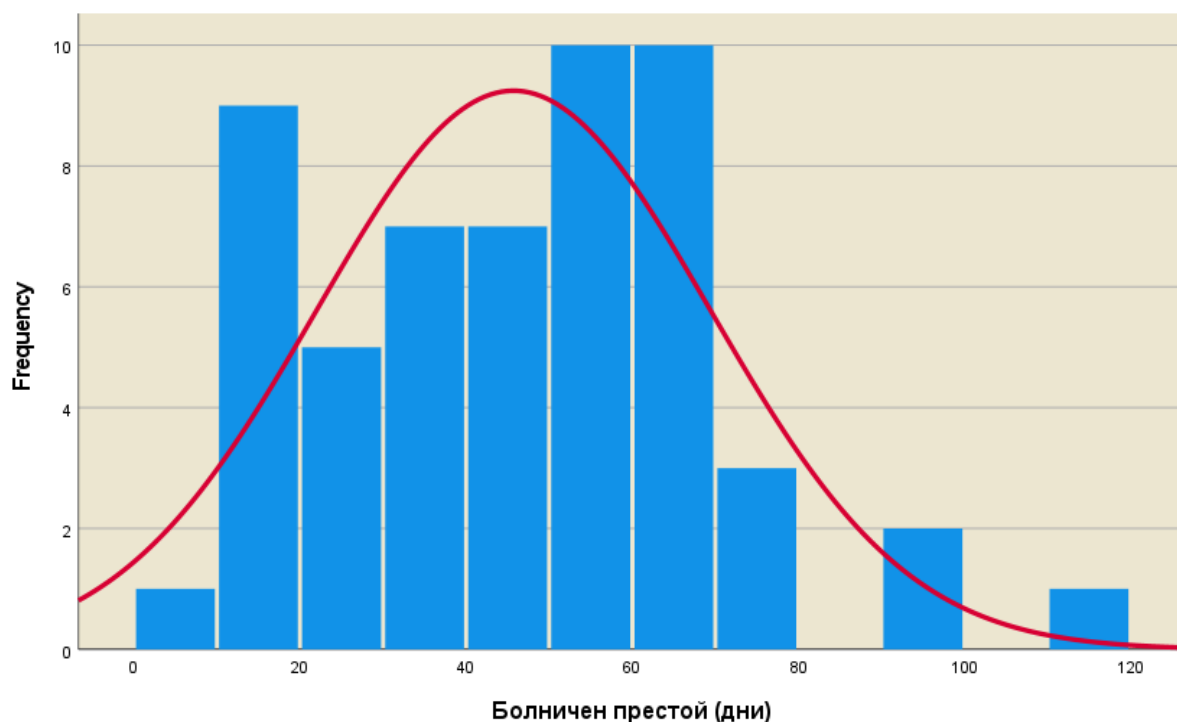
има нормално разпределение със средна стойност $45,71 \pm 23,73$ дни в интервала 6 – 113.



Фигура 24. Честотно разпределение на инфектираните новородени по протичане на заболяването.



Фигура 25. Честотно разпределение на инфектираните новородени по изхода от заболяването.



Фигура 26. Честотно разпределение на инфектираните новородени по болничен престой ($p = 0,200$).

На Таблица 11 се вижда, че:

- Сигнификантно свързани с тежестта на протичане на заболяването са 7 от изследваните 11 симптома, а именно: апнея, диспнея; нужда от респираторна поддръжка или повишени кислородни нужди; промени в колоритета, бледа и сивкава кожа; абдоминална дистензия; понижена двигателна активност; потиснато съзнание и невиреене, тегловен спад;
- **Апнея, диспнея, Промени в колоритета, бледа и сивкава кожа и Невиреене, тегловен спад** – тези три симптома имат статистически значимо по-висок относителен дял при новородени с шоково протичане на заболяването спрямо тези с леко, а процентът им в групата със средно тежко протичане не се различава статистически от този на останалите две групи;
- **Нужда от респираторна поддръжка или повишени кислородни нужди, и Понижена двигателна активност** – при тях се установява статистически достоверен възходящ тренд с увеличаване тежестта на протичането;
- **Абдоминална дистензия** – отсъства напълно при новородени с леко протичане на заболяването, по което се различава сигнификантно от

останалите две групи, в които относителните ѝ дялове не се различават статистически помежду си;

- **Потиснато съзнание** – има статистически значимо по-висок относителен дял в групата с шоково протичане спрямо тази със средно тежко, но не и спрямо групата с леко протичане, която със своя относителен дял не се различава статистически от останалите две групи;

Разликата между относителните дялове в групите, образувани според тежестта на протичане, при останалите симптоми тахикардия, повръщане, възбудимост, гърчове и хипо/хипертермия е статистически нищожна.

От Таблица 12 става ясно, че:

- Сигнификантно свързани с изхода от заболяването са три от изследваните 11 симптома, а именно: **Нужда от респираторна поддръжка или повишени кислородни нужди, Понижена двигателна активност и Потиснато съзнание**;
- **Нужда от респираторна поддръжка или повишени кислородни нужди, Понижена двигателна активност** – тези два симптома имат статистически значимо по-висок относителен дял при починалите пациенти спрямо оздравелите, а процентът им в групата с увреждания не се различава статистически от този на останалите две групи;
- **Потиснато съзнание** – сигнификантно по нисък относителен дял в групата на оздравелите спрямо тези на останалите две групи, в които относителните им дялове не се различават статистически помежду си;
- Разликата между относителните дялове в групите образувани според изхода от заболяването при останалите симптоми: **Апнея, диспнея, Промени в колоритета, бледа и сивкава кожа, Тахикардия, Абдоминална дистензия, Повръщане, Възбудимост, гърчове, Невиреене, тегловен спад и Хипо/хипертермия** е статистически нищожна.

Таблица 11. Анализ на зависимостта между изследваните симптоми и тежестта на протичане на заболяването.

Показател	Честота	Протичане			P		
		0. Леко	1. Средно тежко	2. Шоково	0 – 1	0 – 2	1 – 2
Апнея, диспнея	n	2	27	15			
	%	28,6 ^a	58,7 ^{ac}	78,9 ^{bc}	0,140	0,019	0,124
Нужда от респираторна поддръжка или повишени кислородни нужди	n	1	28	18			
	%	14,3 ^a	60,9 ^b	94,7 ^c	0,022	<0,001	0,007
Промени в колоритета, бледа и сивкава кожа	n	0	15	9			
	%	0,0 ^a	33,3 ^{ac}	47,4 ^{bc}	0,073	0,027	0,291
Тахикардия	n	0	14	5			
	%	0,0 ^a	31,1 ^a	26,3 ^a	0,087	0,139	0,703
Абдоминална дистензия	n	0	19	8			
	%	0,0 ^a	41,3 ^b	42,1 ^b	0,036	0,043	0,953

Показател	Честота	Протичане			P		
		0. Леко	1. Средно тежко	2. Шоково	0 – 1	0 – 2	1 – 2
Повръщане	n	1	19	4			
	%	14,3 ^a	41,3 ^a	21,1 ^a	0,174	0,702	0,124
Понижена двигателна активност	n	0	22	15			
	%	0,0 ^a	47,8 ^b	78,9 ^c	0,018	<0,001	0,022
Потиснато съзнание	n	0	4	6			
	%	0,0 ^{ac}	8,7 ^a	31,6 ^{bc}	0,421	0,096	0,021
Възбудимост, гърчове	n	0	6	2			
	%	0,0 ^a	13,0 ^a	10,5 ^a	0,316	0,382	0,728
Невиреене, тегловен спад	n	2	31	17			
	%	28,6 ^a	67,4 ^{ac}	89,5 ^{bc}	0,051	0,002	0,067

Показател	Честота	Протичане			P		
		0. Леко	1. Средно тежко	2. Шоково	0 – 1	0 – 2	1 – 2
Хипо/хипертермия	n	0	10	4			
	%	0,0 ^a	21,7 ^a	21,1 ^a	0,175	0,196	0,958

**еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)*

Таблица 12. Анализ на зависимостта между изследваните симптоми и изхода на заболяването.

Показател	Честота	Вид на изхода			P		
		0. Оздравяло	1. Починало	2. С увреждане	0 – 1	0 – 2	1 – 2
Апнея, диспнея	n	31	4	9			
	%	56,4 ^a	66,7 ^a	81,8 ^a	0,631	0,118	0,496
Нужда от респираторна поддръжка или повишени кислородни нужди	n	32	6	9			
	%	58,2 ^{ac}	100,0 ^b	81,8 ^{bc}	0,047	0,144	0,280
Промени в колоритета, бледа и сивкава кожа	n	16	4	4			
	%	29,6 ^a	66,7 ^a	36,4 ^a	0,070	0,658	0,246
Тахикардия	n	14	3	2			
	%	25,9 ^a	50,0 ^a	18,2 ^a	0,218	0,592	0,182
Абдоминална дистензия	n	19	3	5			
	%	34,5 ^a	50,0 ^a	45,5 ^a	0,456	0,492	0,863
Повръщане	n	20	0	4			
	%	36,4 ^a	0,0 ^a	36,4 ^a	0,074	1,000	0,101
	n	23	6	8			

Показател	Честота	Вид на изхода			P		
		0. Оздравяло	1. Починало	2. С увреждане	0 – 1	0 – 2	1 – 2
Понижена двигателна активност	%	41,8 ^{ac}	100,0 ^b	72,7 ^{bc}	0,007	0,063	0,171
Потиснато съзнание	n	3	4	3			
	%	5,5 ^a	66,7 ^b	27,3 ^b	<0,001	0,023	0,126
Възбудимост, гърчове	n	6	0	2			
	%	10,9 ^a	0,0 ^a	18,2 ^a	0,398	0,502	0,280
Невиреене, тегловен спад	n	35	6	9			
	%	63,6 ^a	100,0 ^a	81,8 ^a	0,074	0,246	0,280
Хипо/хипертермия	n	10	2	2			
	%	18,2 ^a	33,3 ^a	18,2 ^a	0,381	1,000	0,496

**еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p < 0,05)*

Резултатите от Таблица 13 показват, че:

- Наличието на **Апнея, диспнея и Повръщане** е свързано със статистически значимо по-високи средни стойности на болничния престой;
- Обратно – наличието на **Понижена двигателна активност, Потиснато съзнание и Хипо/хипертермия** – със статистически достоверно по-ниски средни стойности;
- Останалите 6 симптома – **Нужда от респираторна поддръжка или повишени кислородни нужди, Промени в колоритета, бледа и сивкава кожа, Тахикардия, Абдоминална дистензия, Възбудимост, гърчове и Невиреене, тегловен спад** не са в сигнификантна зависимост с продължителността на болничния престой.

Таблица 13. Анализ на зависимостта между наличието на изследваните симптоми и продължителността на болничния престой.

Показател	Не			Да			P
	N	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Апнея, диспнея	20	34,25	20,05	35	52,26	23,41	0,012
Нужда от респ. поддръжка или повишени кислородни нужди	21	38,67	20,30	34	50,06	24,91	0,084
Промени в колоритета, бледа и сивкава кожа	35	48,80	24,04	19	38,79	22,31	0,140
Тахикардия	38	47,08	26,07	16	41,00	16,92	0,315
Абдоминална дистензия	34	46,91	21,24	21	43,76	27,74	0,637
Повръщане	38	40,39	23,86	17	57,59	19,15	0,011
Понижена двигателна активност	25	55,76	22,00	30	37,33	22,09	0,003
Потиснато съзнание	48	48,65	23,21	7*	25,57	17,51	0,015
Възбудимост, гърчове	49	47,06	24,39	6*	34,67	14,35	0,231
Невиреене, тегловен спад	20	46,40	17,97	35	45,31	26,71	0,872
Хипо/хипертермия	43	48,58	25,37	12	35,42	12,60	0,018

* липса на статистическа представителност

Спектърът на тежестта на заболяването варира от умерени признаци на инфекция до критично заболяване с тежка органна дисфункция и потенциална мултиорганна недостатъчност. От направеният анализ може да се очертае най-честата клинична картина на нВБИ, при която се установява по-тежко до шоково протичане на инфекцията, с най-висок леталитет – най-често това са пациенти с Нужда от респираторна поддръжка или повишени кислородни нужди и Понижена двигателна активност. В заключение може да се каже, че при тези пациенти би следвало да сме най-осторожни в своевременното назначаване на разширени кръвни изследвания, хемодинамичен мониторинг и по-агресивни в антибиотичната политика.

3.3. Оценка на най-честите лабораторни отклонения при диагностициране на нВБИ.

Следващата стъпка от проучването върху нВБИ е оценка на диагностичните маркери, които рутинно се използват в Клиниката. Търси се отговор на въпроса кои са най-често срещаните и най-значимите лабораторни отклонения в началото на епизода на нВБИ.

От резултатите на вариационния анализ на изследваните количествени кръвни показатели може да се заключи, че с най-голяма вариация (112,8 %) е CRP, следвано от WBC с 68,3%, а с най-малка – I:T index (38,5%) (Таблица 14).

Таблица 14. Вариационен анализ на изследваните кръвни показатели.

Показател	n	$\bar{X}$	SD	Med	IQR		Min	Max	V (%)
					25	75			
CRP (mg/L)	69	22,16	24,99	11,7	3,85	31,45	1,2	100	112,8
WBC ($\times 10^9/l$)	71	18,27	12,48	14,3	9,2	25,1	2,9	64,2	68,3
Plt* (G/L)	72	224,57	131,68	201,5	129,25	311,25	33	652	58,6
I:T index*	55	0,39	0,15	0,4	0,29	0,49	0,05	0,74	38,5

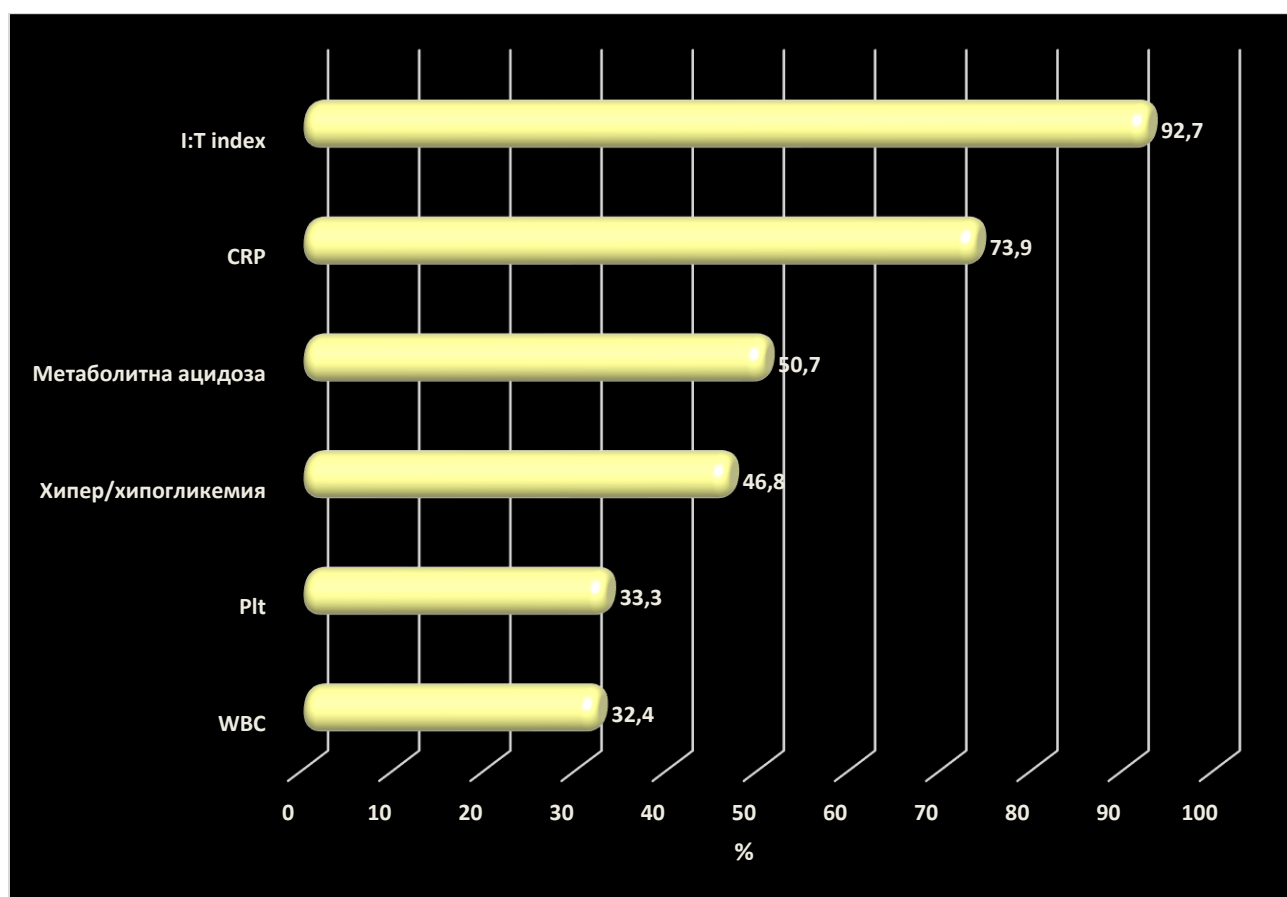
**тези показатели имат нормално разпределение*

Проведеният честотен анализ установява, че (Фигура 27):

- С най-голям относителен дял (92,7%) на абнормни стойности е I:T index, следван от CRP с 73,9% - тези показатели имат най-висока описателна диагностична стойност;
- Най-малко се срещат пациенти с абнормни стойности на Plt (33,3%) и WBC (32,4%).

Казано с други думи, при съмнение за нВБИ може да се разчита най-вече на I:T-index, последван от стойността на C-реактивен протеин и най-рядко можем да очакваме промени в левкоцитния и тромбоцитния брой. Водещата роля на I:T-index и ниската диагностична стойност на левкоцитния брой е в съответствие с констатации и на други изследователи (But и съавт., 2023). За разлика от по-големите деца и възрастните, нормалният диапазон на общия брой бели кръвни клетки при новородените е доста широк и следователно той не може да служи

като точен инструмент за диагностициране на инфекция (Camacho-Gonzalez и съавт., 2013). Въз основа на литературни данни и собствените резултати, съотношението I:T може да се окаже най-чувствителният показател за неонатален сепсис от всички хематологични индекси (Celik и съавт., 2022). Серумната концентрация на CRP продължава да бъде една от най-важните характеристики за диагностициране на сепсис, тъй като стойностите му са значително по-високи в групата на инфектираните деца, въпреки притеснително големите вариации в стойностите – наблюдаваме случаи на нВБИ и с много ниски стойности на CRP от 1,2 mg/L.



Фигура 27. Честотно разпределение на абнормните стойности на изследваните кръвни показатели и наличието на хипер/хипогликемия и метаболитна ацидоза в групата на инфектираните новородени.

3.4. Анализиране на зависимостта на начина на протичане на инфекцията и изхода от нея, както и на изследваните симптоми от вида на причинителя

По литературни данни, грам-отрицателният сепсис се проявява с по-бързо начало на симптомите и специфични клинични маркери, което предполага потенциално по-тежко протичане (Gowda и съавт., 2017). Смъртността е много по-висока за грам-отрицателните инфекции, отколкото за грам-положителните (Makhoul и съавт., 2005). Обичайно стафилококите се определят като патогени с по-ниска вирулентност и се свърват с по-ниска смъртност (*Bizzarro и др. - 2015 - Neonatal Sepsis 2004-2013 The Rise and Fall of Co.*).

Проведеният анализ на зависимостта между вида на причинителя, начина на протичане на инфекцията и изхода от заболяването не установява наличие на такава (Таблица 15, 16).

Таблица 15. Анализ на зависимостта между вида на причинителя и начина на протичане на инфекцията ($p=0,240$) (участват само диагностицираните с един причинител).

Показател	Честота	Протичане		
		Леко	Средно тежко	Шоково
<i>Klebsiella</i>	N	1	10	4
	%	33,3	47,6	36,4
<i>Staphylococcus</i>	N	2	8	2
	%	66,7	38,1	18,2
<i>E. Coli</i>	N	0	3	5
	%	0,0	14,3	45,5

Таблица 16. Анализ на зависимостта между вида на причинителя и изхода от заболяването ($p=0,107$) (участват само диагностицираните с един причинител).

Показател	Честота	Изход		
		Оздравяло	Починало	С увреждане
<i>Klebsiella</i>	n	9	1	5
	%	40,9	25,0	55,6
<i>Staphylococcus</i>	n	10	0	2
	%	45,5	0,0	22,2
<i>E. Coli</i>	n	3	3	2
	%	13,6	75,0	22,2

По отношение на зависимостта между вида на причинителя и изследваните симптоми и абнормни стойности (Таблица 17):

- Съществува такава единствено със симптома **Апнея, диспнея и абнормните стойности на Plt**;
- Симптомът има сигнификантно по-висок относителен дял при причинител *E. Coli*, спрямо другите два, при които относителните му дялове не се различават статистически помежду си;
- Абнормните стойности на Plt имат статистически достоверно по-висок относителен дял при причинител *Klebsiella*, спрямо другите два, при които относителните му дялове не се различават статистически помежду си.

Таблица 17. Анализ на зависимостта между наличието на изследваните симптоми и абнормни стойности, и причинителите имащи статистическа представителност.

Показател	Чес- тота	Причинители			<i>P</i>
		<i>Kleb- siella</i>	<i>Staphy- lococcus</i>	<i>E. Coli</i>	
Апнея, диспнея	n	8	6	8	0,049
	%	53,3 ^a	50,0 ^a	100,0 ^b	
Нужда от респ. поддръжка или повишени кислородни нужди	n	9	6	7	0,272
	%	60,0 ^a	50,0 ^a	87,5 ^a	
Промени в колоритета, бледа и сивкава кожа	n	6	4	3	1,000
	%	40,0 ^a	33,3 ^a	37,5 ^a	
Тахикардия	n	5	2	4	0,300
	%	33,3 ^a	16,7 ^a	50,0 ^a	
Абдоминална дистензия	n	7	3	2	0,479
	%	46,7 ^a	25,0 ^a	25,0 ^a	
Повръщане	n	6	3	1	0,405
	%	40,0 ^a	25,0 ^a	12,5 ^a	
Понижена двигателна активност	n	9	5	4	0,630
	%	60,0 ^a	41,7 ^a	50,0 ^a	
Потиснато съзнание	n	3	1	3	0,365
	%	20,0 ^a	8,3 ^a	37,5 ^a	
Възбудимост, гърчове	n	1	0	1	0,697
	%	6,7 ^a	0,0 ^a	12,5 ^a	
Невиреене, тегловен спад	n	11	9	5	0,796
	%	73,3 ^a	75,0 ^a	62,5 ^a	
Хипо/хипертермия	n	6	2	1	0,329
	%	40,0 ^a	16,7 ^a	12,5 ^a	

Показател	Чес- тота	Причинители			P
		<i>Kleb- siella</i>	<i>Staphy- lococcus</i>	<i>E. Coli</i>	
CRP абнорма	n	10	8	5	0,798
	%	76,9 ^a	66,7 ^a	62,5 ^a	
Plt абнорма	n	9	1	1	0,010
	%	60,0 ^a	8,3 ^b	12,5 ^b	
WBC абнорма	n	4	4	2	1,000
	%	28,6 ^a	33,3 ^a	25,0 ^a	
I:T index абнорма	n	11	9	6	0,505
	%	100,0 ^a	90,0 ^a	85,7 ^a	
Хипер/хипогликемия	n	6	8	3	0,409
	%	50,0 ^a	72,7 ^a	42,9 ^a	
Метаболитна ацидоза	n	7	7	5	0,827
	%	50,0 ^a	58,3 ^a	62,5 ^a	

*еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Според тези данни може да се направи извод, че при наличие на симптома Апнея, диспнея и започване на лечение на възможна нВБИ трябва да се има предвид статистически най-вероятният причинител на инфекция – *Escherichia coli*, и подходящата за него антибиотична терапия.

При установяване на абнормни стойности на тромбоцитите в начало на нозокомиалния епизод, то най-вероятният причинител на инфекцията е *Klebsiella pneumoniae*. Някои автори също установяват, че в случаи на *Klebsiella pneumoniae* сепсис може да се наблюдава тромбоцитопения и нарушения в коагулацията (110). Интересно е, че тромбоцитопенията е често срещана при сепсис и е свързана с по-лоши резултати. При миши модел на сепсис, предизвикан от *K. pneumoniae*, тежката тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $< 5 \times 10^9/L$) е свързана с

влошена преживяемост, засилен бактериален растеж и кръвоизлив на мястото на първичната инфекция (De Stoppelaar и съавт., 2014).

Нови проучвания дори доказват, че тромбоцитите играят защитна роля в защитата на гостоприемника срещу инфекции с *K. pneumoniae*. Активираните тромбоцити могат да засилят медираното от моноцитите убиване на *K. pneumoniae*, вероятно чрез образуване на тромбоцитно-моноцитни агрегати (Gautam и съавт., 2023).

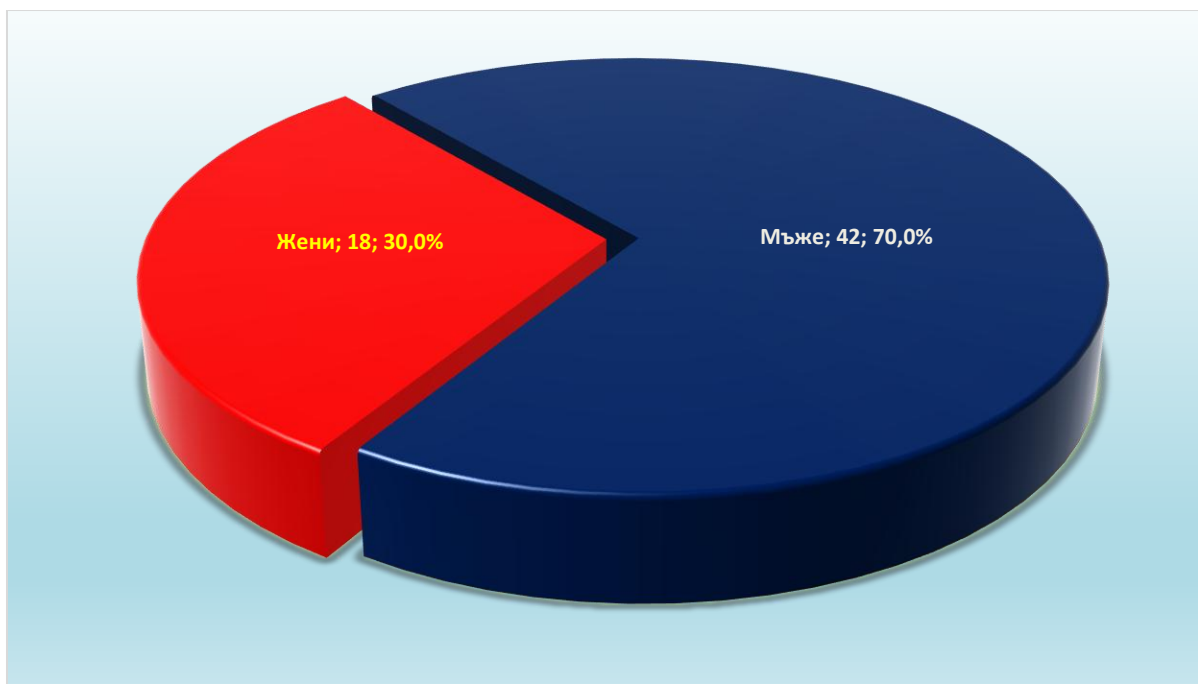
4. Резултати и обсъждане по задача 4:

Да се определи диагностичната стойност на някои допълнителни серумни биомаркери на възпалението – прокалцитонин, интерлекин-6, интерлевкин-8 и ендокан, и да се сравнят с обичайно използваните лабораторни методи.

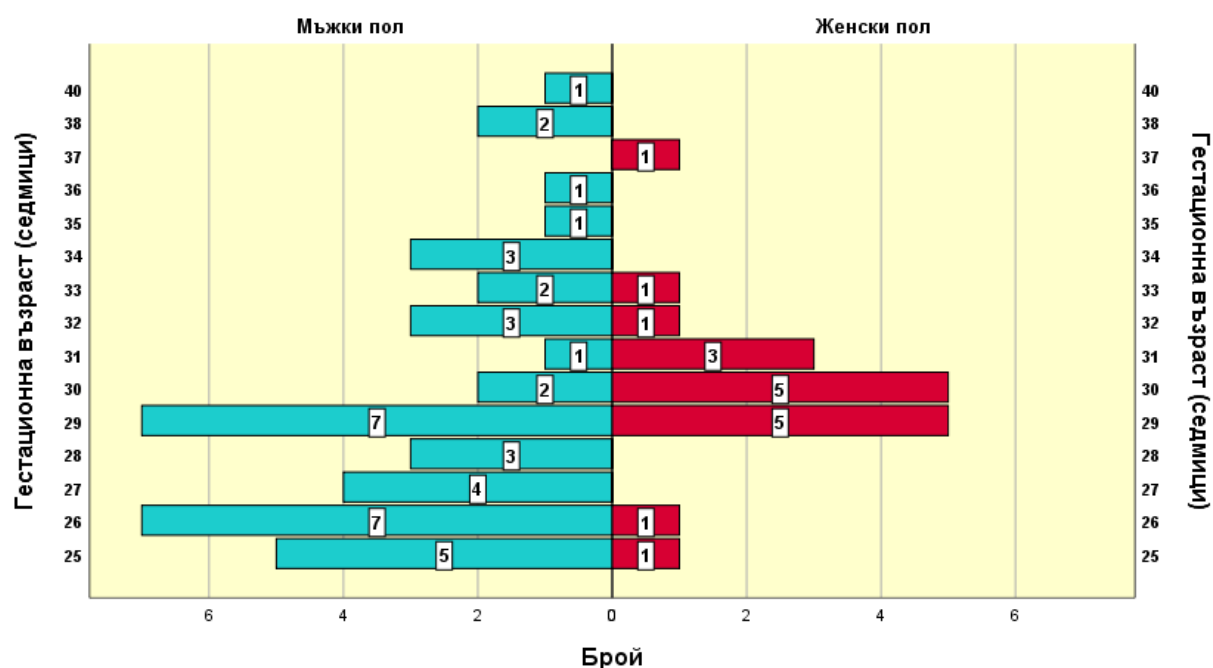
За изпълнението на тази задача проведохме етап №2 на проучването, обхващащо 60 новородени, от които 42 (70%) от мъжки пол и 18 (30%) – от женски (Фигура 28). Средната гестационна възраст на изследвания контингент е $29,75 \pm 3,61$ гестационни седмици в интервала между 25 и 40.

На Фигура 29 се вижда, че:

- При пациентите от мъжки пол с най-голяма численост (7) са от 26-та и 29-та гестационна седмица, следвани от 25-та с 5, а най-малко (0) – 37-ма и 39-та г.с.;
- При тези от женски пол с най-голяма численост (5) са от 29-та и 30-та гестационна седмица, следвани от 31-ва с 3, а най-малко (0) – 27, 28, 34-36, 38-40 г.с.



Фигура 28. Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност.

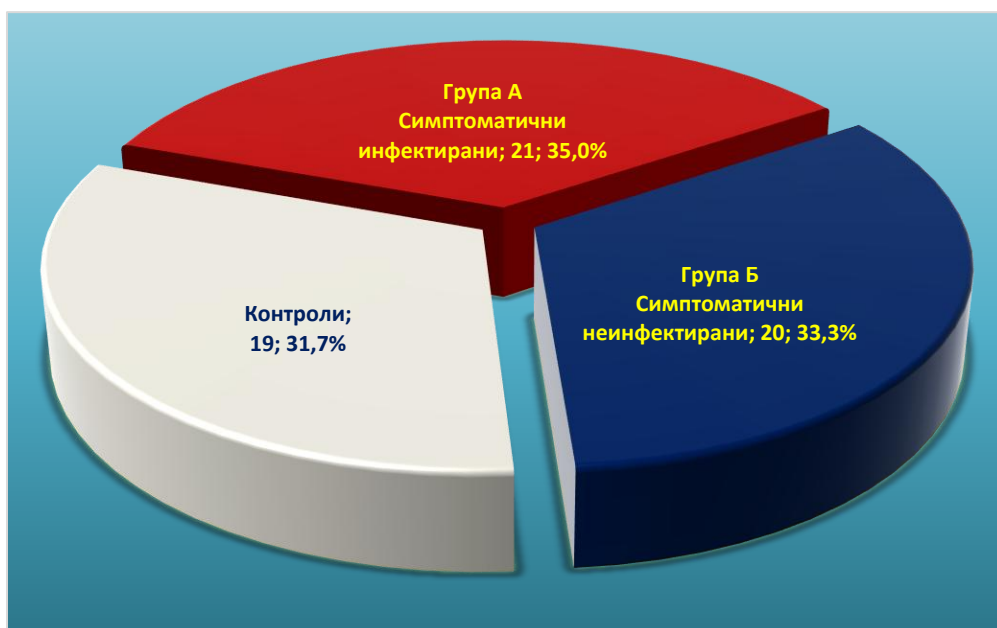


Фигура 29. Разпределение на изследвания контингент по пол и гестационна седмица.

4.1. Разпределение на изследвания контингент по основни групи

Изследваната извадка в настоящето проучване се дели на три основни групи (Фигура 30):

- Контроли – $n=19$ (31,7%) новородени без симптоми на индикаторна нозокомиална инфекция;
- Работна група (симптоматични) – $n=41$ (68,3%) новородени с новопоявили се симптоми, съмнителни за индикаторна нВБИ;
 - Група А (симптоматични инфектирани) – $n=21$ (35,0%) новородени със симптоми на индикаторна нозокомиална инфекция, която впоследствие се доказва параклинично;
 - Група Б (симптоматични неинфектирани) – $n=20$ (33,3%) новородени със симптоми на индикаторна нозокомиална инфекция, която не се доказва параклинично.



Фигура 30. Честотно разпределение на изследвания контингент по основни групи

4.2. Причинители на инфекция

Микробиологичните проби са положителни само при 66% от заразените пациенти (14/21). Най-честият патоген, отговорен за нВБИ, е грам-отрицателната *Klebsiella pneumoniae* (7/14, 50%), следвана от грам-положителните *Staphylococcus spp.* (3/14, 21%). По-рядко срещани патогени са *Escherichia coli*, *Serratia spp.* и *Enterobacter spp.*

4.3. Сравнителен анализ на основните групи по стойностите на маркерите за инфекция

Проведеният сравнителен анализ на пациентите от основните групи по стойностите на маркерите PCT, ESM-1, IL-6, IL-8 и показателите CRP, I:T index, тромбоцитен и левкоцитен брой установява, че (Таблица 18):

- Трите разглеждани групи се различават сигнификантно по четири от включените в таблицата показатели, а именно PCT, IL-6, I:T index и PLT;
- При PCT и IL-6 пациентите от група 1 имат статистически значимо по-висока средна стойност спрямо останалите две групи, чиито средни аритметични не се различават статистически помежду си;
- При I:T index пациентите от група 1 имат сигнификантно по-висока средна стойност спрямо група 2, но не и спрямо контролите, чиято средна стойност не се различава статистически от тази на другите две групи;
- При маркерите ESM-1, IL-8 и показателя CRP разликата между основните групи е статистически нищожна.

Таблица 18. Сравнителен анализ на основните групи според стойностите на маркерите прокалцитонин (PCT, pg/mL), ендокан (ESM-1, pg/mL), интерлевкин-6 (IL-6, pg/mL), интерлевкин-8 (IL-8, pg/mL) и показателите С-реактивен протеин (CRP, mg/L), I:T индекс, тромбоцитен брой (PLT, $\times 10^9/L$) и левкоцитен брой (WBC, $\times 10^9/L$).

Показател	Категория	n	$\bar{X}$	SD	P		
					0 - 1	0 - 2	1 - 2
PCT	0. Контроли	17	0,43 ^a	0,57	0,004	0,858	0,005
	А. Симптоматични инфектирани	21	2,27 ^b	3,22			
	Б. Симптоматични неинфектирани	18	0,44 ^a	0,58			
ESM-1	0. Контроли	19	118,21 ^a	84,00	0,130	0,967	0,092
	А. Симптоматични инфектирани	21	163,52 ^a	125,11			
	Б. Симптоматични неинфектирани	20	116,00 ^a	85,33			
IL-6	0. Контроли	17	29,81 ^a	104,02	0,015	0,940	0,005
	А. Симптоматични инфектирани	18	30,72 ^b	53,48			
	Б. Симптоматични неинфектирани	20	5,07 ^a	5,39			
IL-8	0. Контроли	13	45,25 ^a	106,80	1,000	0,894	0,705
	А. Симптоматични инфектирани	14	141,98 ^a	346,59			
	Б. Симптоматични неинфектирани	12	27,62 ^a	40,20			
CRP	0. Контроли	18	3,96 ^a	2,78	0,055	0,186	0,183
	А. Симптоматични инфектирани	20	21,24 ^a	30,13			
	Б. Симптоматични неинфектирани	20	4,83 ^a	2,52			

Показател	Категория	n	$\bar{X}$	SD	P		
					0 - 1	0 - 2	1 - 2
I:T index	0. Контроли	17	0,29 ^{ac}	0,21	0,117	0,732	0,024
	А. Симптоматични инфектирани	20	0,35 ^{bc}	0,16			
	Б. Симптоматични неинфектирани	18	0,24 ^a	0,11			
PLT	0. Контроли	19	384,00 ^a	136,13	0,013	0,147	0,095
	А. Симптоматични инфектирани	21	265,57 ^b _c	167,86			
	Б. Симптоматични неинфектирани	20	321,90 ^a _c	126,00			
WBC	0. Контроли	19	12,59 ^a	4,01	0,708	0,667	0,855
	А. Симптоматични инфектирани	21	16,87 ^a	13,34			
	Б. Симптоматични неинфектирани	20	13,20 ^a	4,54			

**еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)*

4.4. Прагови стойности на маркерите за инфекция

Резултатите от **Таблица** показват, че при търсенето на прагови стойности контролите с група Б на симптоматичните неинфектирани могат да бъдат обединени. За да се установи дали съществуват статистически значими прагови стойности на маркерите PCT, ESM-1, IL-6, IL-8 и показателите CRP, I:T index и PLT за отграничаване група 1 от групи 0 и 2, е приложен ROC curve анализ. От Фигури 31-38 става ясно, че сигнификантни прагови стойности имат PCT, IL-6, I:T index и PLT. Изборът им е извършен съгласно:

$$\text{Youden index} = [\text{maximum (sensitivity + specificity - 1)}]$$

Установената от настоящия анализ прагова стойност за PCT е $\geq 0,46$ ng/mL; за IL-6 $\geq 4,97$ pg/mL; за I:T index $\geq 0,335$, а за PLT $\leq 161,5 \times 10^9/L$.

Освен това са оценени и наднормативните стойности на PCT ($\geq 0,5$) и I:T index ($\geq 0,25$), като и комбинацията от четирите променливи:

$$PCT \geq 0.46 + IL-6 \geq 4.97 + I:T \text{ index} \geq 0.335 + Plt \leq 161.5$$

За комбинацията е приложен множествен бинарен логистичен регресионен анализ, като резултат от който е получено следното уравнение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

където

$$Z = 1,389 PCT \geq 0,46 + 1,371 IL-6 \geq 4,97 + 1,637 I: T\text{-index} \geq 0,335 + 3,240 Plt \leq 161,5 - 3,232$$

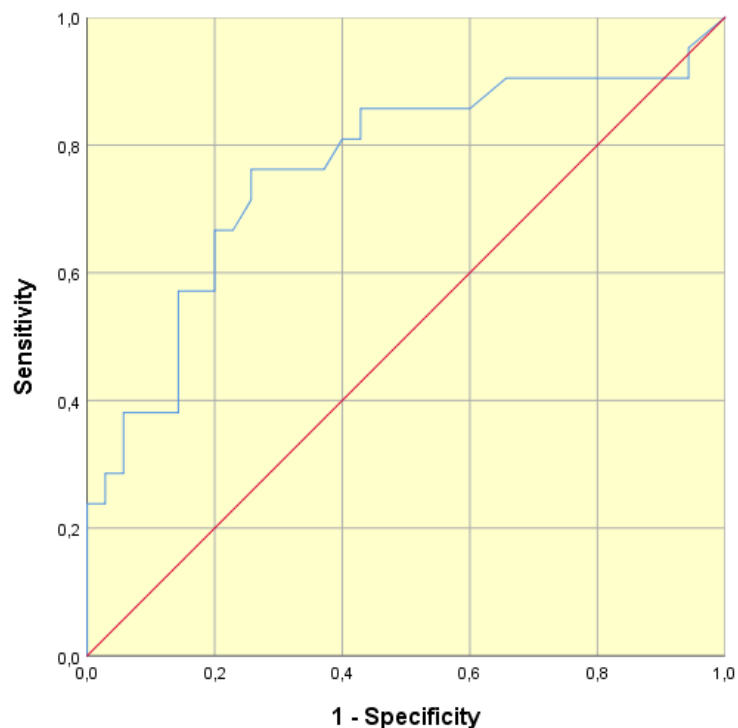
Стойностите на променливите са 1, ако са от съответната страна на праговата стойност. В противен случай са нули. Например, ако величината на PCT е $\geq 0,46$, множителят $1,389 PCT \geq 0,46$ приема стойност 1,389. Ако PCT е $< 0,46$ стойността на $PCT \geq 0,46$ в уравнението е нула и тогава $1,389 PCT \geq 0,46$ също е нула.

За това уравнение площта под кривата AUC = 0,880, $p < 0,001$ (Фигура 39).

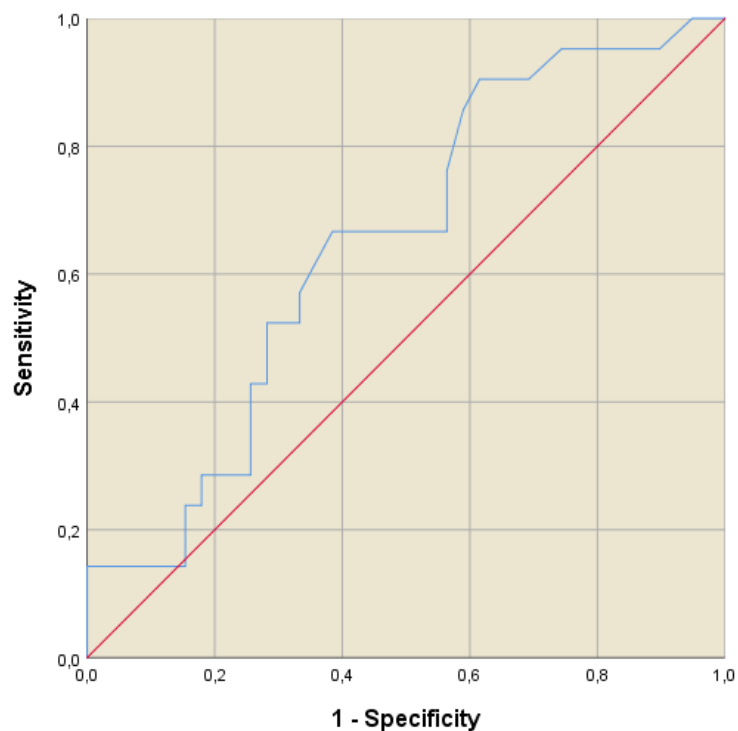
Допълнително е изпробван и по-лесният за реализация в клиничната практика вариант с двете променливи, имащи най-високи стойности на AUC – $PCT \geq 0,46 + IL-6 \geq 4,97$. За комбинацията е приложен множествен бинарен логистичен регресионен анализ, като резултат от който е получено уравнение със:

$$Z = 1,636 PCT \geq 0,46 + 1,646 IL-6 \geq 4,97 - 2,363$$

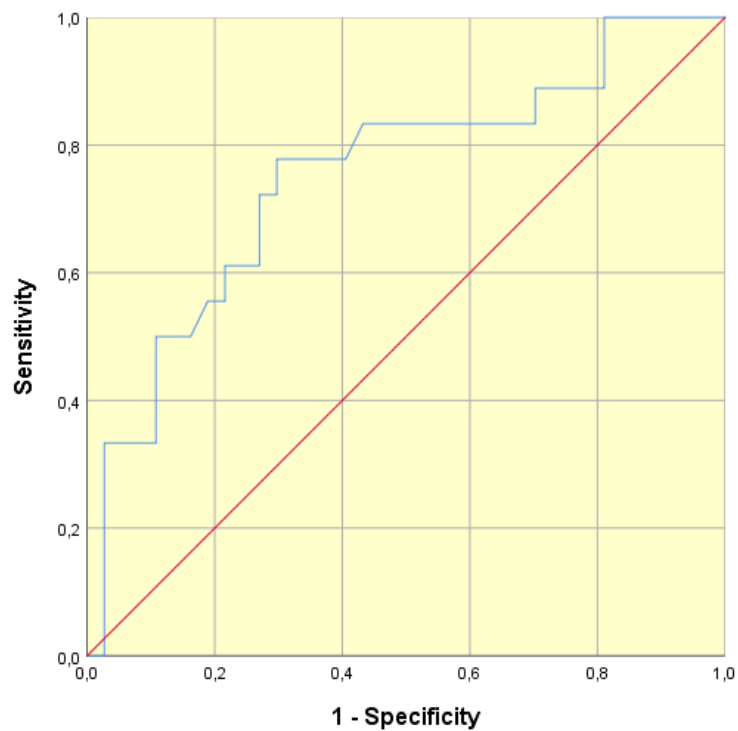
За него площта под кривата AUC = 0,803, $p < 0,001$ (Фигура 40). Макар да е с по-малка прецизност и специфичност, тази комбинация има същата възможност да открива лицата със заболяване и вероятност за отсъствие на заболяване при лицата с отрицателен тест (чувствителност 94% и отрицателна предиктивна стойност 95%), получавани чрез по-сложната комбинацията от променливи. Това я прави достатъчно добра, особено като се има предвид по-лесната ѝ приложимост.



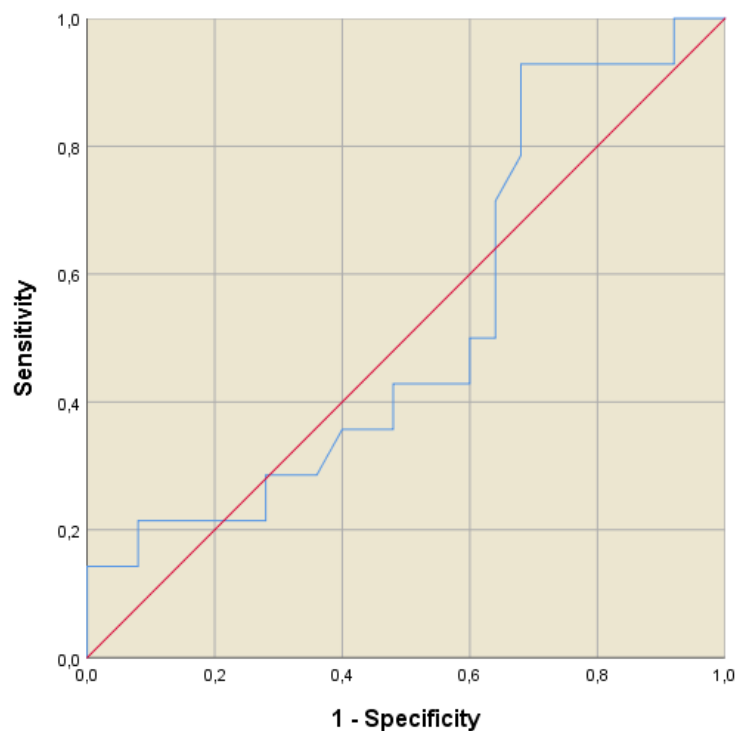
Фигура 31. ROC крива на PCT за определяне прагова стойност при отграничаването на група 1 от групи 0 и 2 (площ под кривата 0,763, $p = 0,001$).



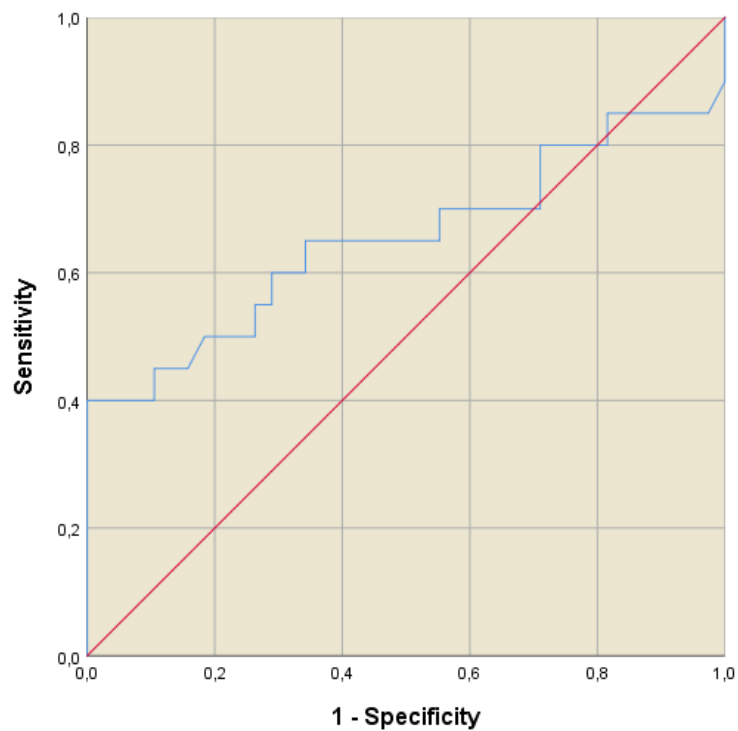
Фигура 32. ROC крива на ESM-1 за определяне прагова стойност при отграничаването на група 1 от групи 0 и 2 (площ под кривата 0,648, $p = 0,061$).



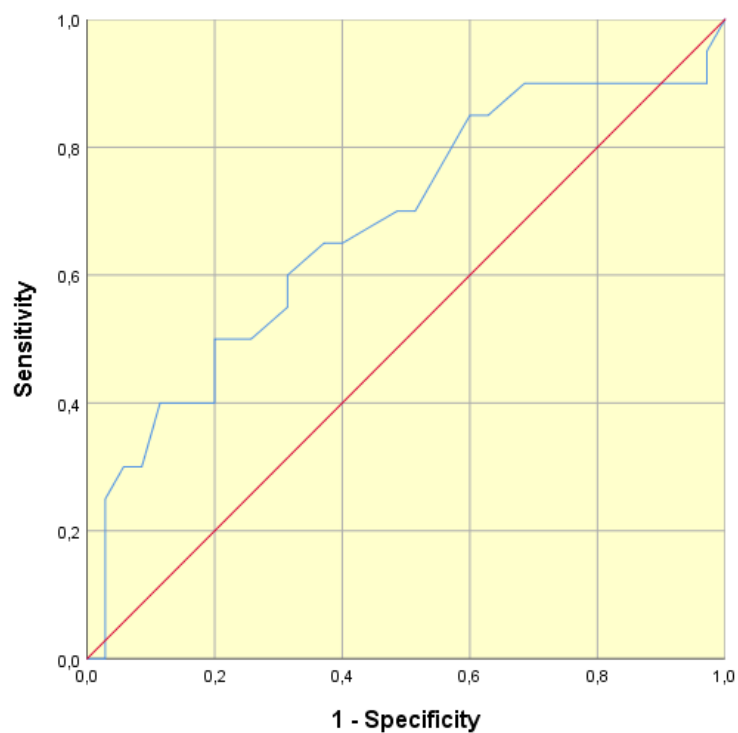
Фигура 33. ROC крива на IL-6 за определяне прагова стойност при отграничаването на група 1 от групи 0 и 2 (площ под кривата 0,752, $p = 0,003$).



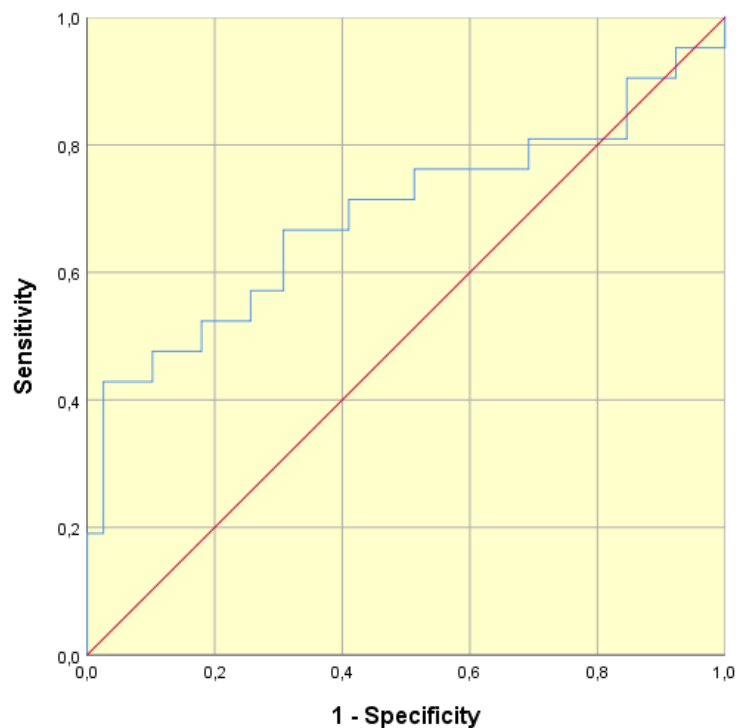
Фигура 34. ROC крива на IL-8 за определяне прагова стойност при отграничаването на група 1 от групи 0 и 2 (площ под кривата 0,523, $p = 0,815$).



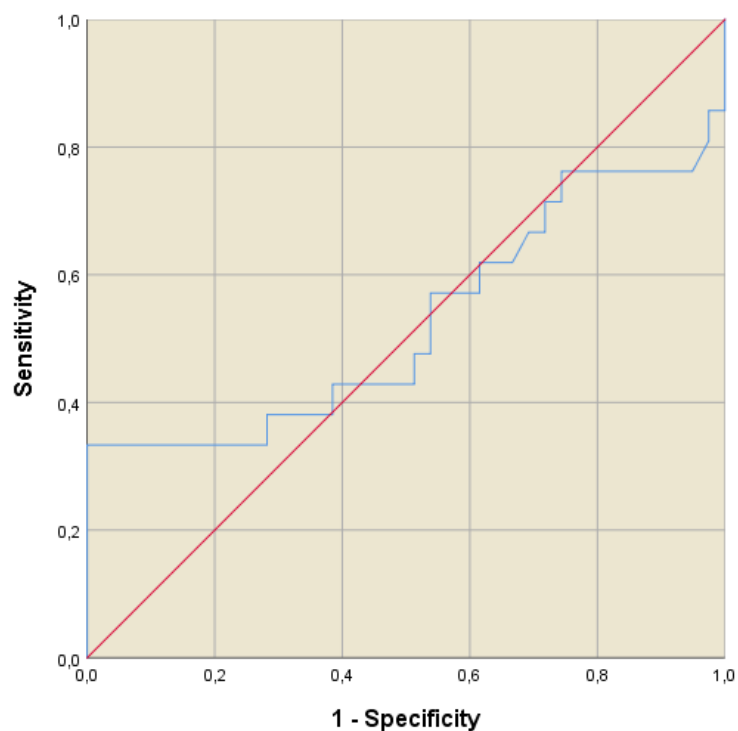
Фигура 35. ROC крива на CRP за определяне прагова стойност при отграничаването на група 1 от групи 0 и 2 (площ под кривата 0,653, $p = 0,058$).



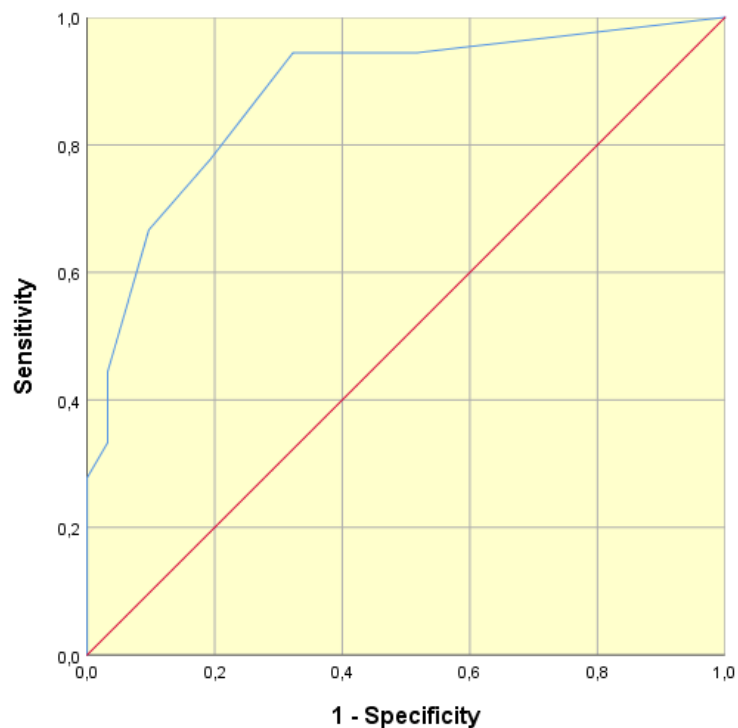
Фигура 36. ROC крива на I:T index за определяне прагова стойност при отграничаването на група 1 от групи 0 и 2 (площ под кривата 0,677, $p = 0,030$).



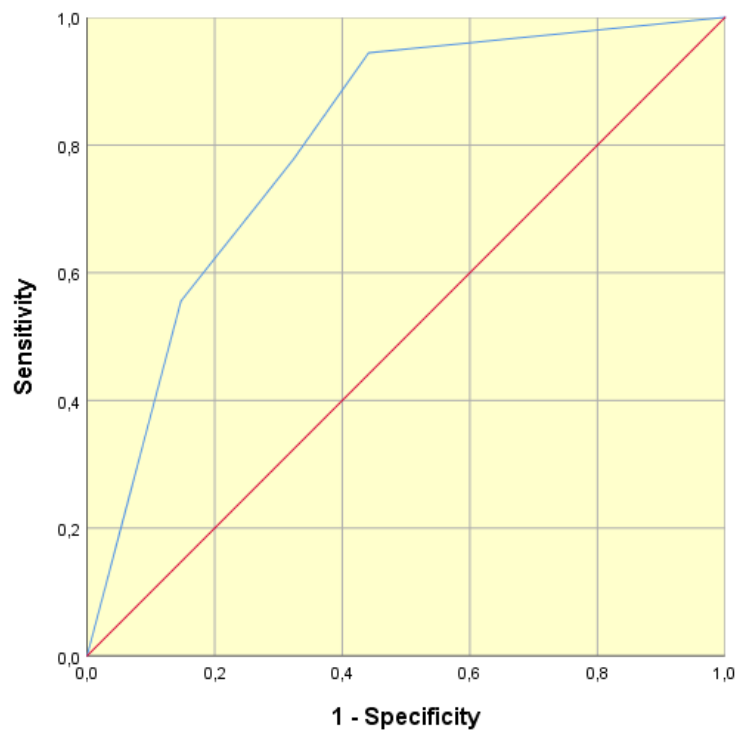
Фигура 37. ROC крива на тромбоцитите за определяне прагова стойност при отграничаването на инфектираните от неинфектираните участници в проучването (площ под кривата 0,690, $p = 0,016$).



Фигура 38. ROC крива на левкоцитите за определяне прагова стойност при отграничаването на инфектираните от неинфектираните участници в проучването (площ под кривата 0,526, $p = 0,739$).



Фигура 39. ROC крива на комбинацията $PCT \geq 0,46 + IL-6 \geq 4,97 + I:T \text{ index} \geq 0,335 + Plt \leq 161,5$ за определяне прагова стойност при отграничаването на група 1 от групи 0 и 2 (площ под кривата 0,880, $p < 0,001$).



Фигура 40. ROC крива на комбинацията $PCT \geq 0,46 + IL-6 \geq 4,97$ за определяне прагова стойност при отграничаването на група 1 от групи 0 и 2 (площ под кривата 0,803, $p < 0,001$).

За така установените прагови величини критериите за валидизация имат (Таблица 19):

- Най-добра чувствителност (94%) и отрицателна предиктивна стойност (95%) при бинарния логистичен модел с 4 и 2 променливи;
- Най-добра специфичност (97%) и положителна предиктивна стойност (90%) при Plt;
- Най-добра прецизност (78%) при тромбоцити и комбинацията с 4 показателя.

Получените резултати дават възможност да се използват съответния маркер или комбинация от маркери в зависимост от целта която е поставена – максимална стойност на някой от критериите за валидизация.

Таблица 19. Прагови величини на маркерите PCT, IL-6, показателите I:T index, тромбоцити и комбинациите PCT + IL-6 + I:T index и PCT + IL-6 за отграничаване на група 1 от групи 0 и 2, и стойности на критериите за валидизация.

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
PCT	$\geq 0,46^*$	76	74	64	84	75
PCT	$\geq 0,5$	71	74	63	81	73
IL-6	$\geq 4,97^*$	78	70	56	87	73
I:T index	$\geq 0,335^*$	50	80	59	74	69
I:T index	$\geq 0,25$	20	97	80	68	69
Тромбоцити (G/L)	$\leq 161,5$	43	97	90	76	78
PCT $\geq 0,46$ + IL-6 $\geq 4,97$ + I:T index $\geq 0,335$ + Plt $\leq 161,5$	$\geq 0,276^*$	94	68	63	95	78
PCT $\geq 0,46$ + IL-6 $\geq 4,97$	$\geq 0,206^*$	94	56	53	95	69

** тези прагови стойности са изчислени по данни от настоящето проучване*

Според нашите резултати пациентите с индикаторна нозокомиална инфекция имат забележително по-висока честота на левкопения/левкоцитоза и тромбоцитопения. Най-добра специфичност (97%), положителна прогностична стойност (90%) и точност (78%) показва параметърът брой на тромбоцитите. Възможна корелация може да се открие с бактериологичните агенти, причиняващи сепсис в проучваното отделение за интензивно лечение, където грам-отрицателните бактерии са преобладаващите причинители на вътреболнични инфекции. Това предположение се извежда от някои доклади, които показват, че съществуват разлики в отговора на тромбоцитите към инфекция с двете основни групи микроорганизми (Akarsu и съавт., 2005).

Неочаквано в настоящия анализ се установява много добро представяне на индекса I: T със специфичност от 97% и положителна прогностична стойност от 80% (за прагова стойност $\geq 0,25$), който обикновено се счита за „късен“ маркер на възпалението. Точността също е сравнително висока и като цяло приличното представяне на този маркер може да се отдаде и на уменията на специалистите по клинична лаборатория.

C-реактивният протеин е протеин на острата фаза, който много често се интерпретира с пълната кръвна картина. Обикновено той не е завишен в ранния стадий на инфекцията и, както предположихме, в проведения анализ той не достига статистически значими стойности. Пикът на нивото му е след 24 часа, което означава, че чувствителността за системна инфекция е най-ниска в ранния и стадий. Тя се повишава при серийното изследване на 24-48-ия час след появата на симптомите. Специфичността и положителната прогностична стойност варират от 93 до 100%, поради което се нарича „специфичен“, но „късен“ маркер за неонатална инфекция (B. A. Shah & Padbury, 2014).

В днешно време се провеждат значителни научни изследвания на различни серумни възпалителни биомаркери, чиято основна цел е да се открие изключително чувствителен „ранен“ метод за изследване на случаи на възпаление и инфекция. Част от тези биомаркери са прокалцитонин, интерлевкин 6, интерлевкин 8 и ендокан (PCT, IL-6, IL-8, ESM-1). Предполага се, че концентрациите им се увеличават в първите часове на възпалителния отговор.

Демонстрирайки значителна чувствителност и диагностична значимост, тези биомаркери имат потенциална практическа полза. Въпреки това резултатите от проведените преди това проучвания често не съдържат убедителни доказателства, а установяването на единна методология остава неразрешена задача (Gude и съавт., 2022).

Напоследък PCT се използва по-широко при диагностицирането на неонатални инфекции. Прокалцитонинът е пептид, произвеждан от моноцитите и хепатоцитите в отговор на системно възпаление и според някои проучвания изглежда по-чувствителен от CRP при бактериални инфекции (Eschborn & Weitkamp, 2019). Неспецифичната, т.е. независима от инфекция индукция на синтеза на PCT може да настъпи след голяма операция, множество травми и по време на ранния неонатален период, поради което тези новородени са изключени от проучването (Atanasova V. и съавт., 2002). При неонатален сепсис концентрациите му се повишават след 4 часа от провъзпалителния ефект на бактериалните ендотоксини и достигат своя пик след 6-8 часа, като по този начин се повишават по-рано от CRP. Полуживотът му е 25-30 часа и концентрациите му не се влияят от гестационната възраст. Повишаването му е независимо от калцитонина и е свързано с невротрансмисията, имуномодулацията, съдовия контрол по време на инфекция и при синдрома на системния възпалителен отговор (SIRS) (Георгиева Р. и съавт., 2001). Прокалцитонинът обикновено се използва като високоспецифичен маркер за диагностика и мониторинг на бактериални инфекции и сепсис, като се отнася и до тежестта на инфекциозния процес. Освен това PCT е показател за терапевтичния успех – намаляването на плазмените му нива 24 часа след началото на лечението е свързано с благоприятен терапевтичен отговор (Atanasova V. и съавт., 2002). Диагностичният му профил за системни бактериални инфекции и некротизиращ ентероколит е показал, че превъзхожда всички останали протеини на острата фаза с чувствителност и специфичност от 87 до 100%. Bustos и сътр. провеждат проспективно обсервационно проучване на кохорта от 53 новородени с клинично подозиран късен неонатален сепсис. Прокалцитонинът показва чувствителност от 88%,

специфичност от 71,4% и отрицателна прогностична стойност от 87% (Bustos B & Araneda C, 2012).

През последните години в България има само няколко неонатални центъра, които рутинно изследват нивата на PCT. Това е причината да няма достатъчно изследвания в тази област – проучванията се фокусират повече върху ранния сепсис, отколкото върху късния, а лабораторните методи може да са различни. Например полуколичественото имунохроматографско изследване на прокалцитонин при новородени с генерализирана бактериална инфекция е проведено през 2001 г. от Георгиева и сътр. (Georgieva, R., E. Hristova, and D. Dyankova., 2001) Изследвани са 87 новородени - 30 с ранен и късен сепсис, 8 с късен сепсис и 49 контроли. Чувствителност от 63% и специфичност от 100% са демонстрирани за стойности над 2 ng/ml.

В нашето проучване при прагова стойност $>0,46$ ng/ml на PCT се доказва чувствителност от 76%, специфичност от 74% и отрицателна прогностична стойност от 84%, които са близки до цитираните в литературата. Това показва необходимостта PCT да бъде въведен в основния септичен скрининг в страната.

Друга група биомаркери, които са били оценявани за диагностициране на неонатален сепсис, са интерлевкините. Интерлевкин 6 е важен цитокин от ранния имунен отговор на гостоприемника. Преглед на проучвания, проведени от 1990 до 2020 г., показва, че IL-6 е биомаркерът, който е изследван повече от всеки друг интерлевкин при новородени (Eichberger & Resch, 2022). Предложени са различни прагови стойности, като с увеличаването на тази стойност специфичността се увеличава за сметка на чувствителността. В повечето проучвания резултатите са изключително обещаващи. Средните (30,72) и праговите ($\geq 27,5$) стойности, установени в нашето проучване, са подобни на тези на Adib et al. (Eichberger & Resch, 2022), които съобщават за чувствителност, специфичност, положителни и отрицателни прогностични стойности за IL-6 с прагова стойност от 30 pg/mL съответно 78%, 95%, 100% и 87% за диагностициране на неонатален сепсис. За PCT и IL-6 нашите пациенти от група А имат значително по-висока средна стойност в сравнение с другите две групи, чиито средни стойности не се различават статистически една от друга. Получените резултати показват сравнима

чувствителност и отрицателна прогностична стойност, макар и за сметка на намалена специфичност и отрицателна прогностична стойност. Сред различните нови маркери, изследвани в това проучване, интерлевкин-6 (IL-6) показва най-благоприятна чувствителност (78%) и отрицателна прогностична стойност (87%).

В ранния стадий на неонаталната бактериална инфекция нивата на IL-8 също са повишени. В проучване на Boskabadi и сътр. те показват, че серумната концентрация на IL-8 при кърмачета с потвърден сепсис е значително по-висока, отколкото при здрави кърмачета преди положителна кръвна култура. Също така серумното ниво на този маркер при починали деца със сепсис е било много по-високо от това на оцелелите деца. Чувствителността, специфичността, положителната прогностична стойност и отрицателната прогностична стойност за IL-8 са съответно 95%, 10%, 97% и 10%, а за CRP – съответно 83%, 86%, 83% и 69%. Граничната стойност на IL-8 е над 60 pg/ml (182, 183).

В групата на симптоматичните инфектирани пациенти средната стойност на IL-8 е 141,98 pg/ml. Серумните концентрации на маркера, измерени по описаната методика в нашето проучване, варират в много широки граници както при доказано болните, така и при другите две групи неинфектирани деца. Сравнителният анализ между трите основни групи по отношение на стойността на IL-8 доказва, че разликата е статистически незначителна.

Откриваме незадоволителни резултати и за ендокан. Това е нов биомаркер, който се изследва по отношение на късния неонатален сепсис. Средната стойност при симптоматичните инфектирани пациенти е 163,52 ng/ml. Нивото при всички пациенти е сравнително ниско и без големи вариации, в сравнение с резултатите на други автори. Разликата между трите групи не е статистически значима и не може да се открие значима прагова стойност. Тя не може да бъде интерпретирана от гледна точка на критериите за валидиране на диагностичния маркер.

Установените от нас резултати за ендокан не са в съответствие с тези, които се срещат в литературата, но докладите до момента са оскъдни. Това е протеогликан, секретран от ендотелните клетки, за който се предполага, че играе роля в патогенезата на сепсиса. Повишаването на експресията му води до

активиране на ендотела и неоваскуларизация, които са видни патофизиологични промени, свързани с възпалението (Bechard и съавт., 2000).

В проучване на Buyuktiryaki и сътр. нивата на CRP, IL-6 и ендокан са измерени при общо 102 недоносени новородени. Като цяло, въпреки че и трите биомаркера показват „добро представяне“ при разграничаването на сепсиса от здравите контроли, стойностите на площта под кривата (AUC) в групите с доказан сепсис показват по-значителна стойност за ендокан. Освен това серийните измервания показват, че няма значима разлика в нивата на CRP и IL-6 между групите с доказан и предполагаем сепсис, докато нивата на ендокан са значително по-високи (Kali & Shetty, 2014). Като цяло е установено, че ендоканът показва специфичност от 94% и чувствителност от 94,2% (Buyuktiryaki и съавт., 2019).

Стигаме до заключението, че някои интересни констатации от анализа могат да допринесат за разработването на по-прецизна система за оценка на индикаторни нозокомиални инфекции. Комбинацията от PCT + IL-6 + I: T индекс демонстрира най-висока прецизност (78%); резултатът за тромбоцитите и комбинацията от четири параметъра PCT + IL-6 + I: T + PLT е същият. Постигаме най-добра чувствителност (94%) и отрицателна прогностична стойност (95%) в бинарния логистичен модел с две и четири променливи. Въпреки че е по-малко точна и специфична, комбинацията от две променливи PCT + IL-6 има същата способност за откриване на лица със заболяване и вероятност за отсъствие на заболяване при пациенти с отрицателен тест (специфичност 56%, точност 69%), както по-сложната комбинация от променливи. Това я прави достатъчно валидна, особено като се има предвид по-лесната ѝ приложимост. Тези заключения могат да бъдат полезни при бъдещи изследвания върху по-голяма кохорта.

Не на последно място, проучването ни има някои ограничения. Избрани са само четири маркера поради високата цена на реактивите за определяне на концентрациите чрез ELISA анализ. Изследването е финансирано от Медицински университет, Плевен и има определени лимити за финансиране. По същата причина не е възможно проследяването на маркерите по динамичен начин, вместо само веднъж в началната фаза на инфекцията. Планира се, ако е възможно, в бъдещ проект да се направят повторни измервания на маркерите, за да се

изследват концентрациите в хода на лечението и в зависимост от тежестта на заболяването, и ако получим достатъчно информация за тях, може да разширим търсенето с други маркери. Също така биха могли да се проучат по-евтини, по-бързи и по-практични методики, като например имунохроматографския метод. Броят на пациентите е достатъчен, но може да се увеличи, ако времевата рамка на проекта се удължи (една година).

В заключение, въвеждането в рутинната практика на показатели като PCT и IL-6 може да даде възможност за навременна диагностика, оптимизиране на терапевтичния подход и намаляване на усложненията от вътреболнични инфекции. Може да се разчита на индекса I/T и броя на тромбоцитите, особено когато се интерпретират заедно с PCT и IL-6. Според нашите резултати ESM-1 и IL-8 не са надеждни маркери за късен неонатален сепсис. Необходими са допълнителни проучвания върху по-голяма кохорта от новородени, както и върху други ранни биомаркери на възпалението.

5. Резултати и обсъждане по задача 5:

Да се изготви прогностичен модел за откриване на високорискови пациенти, който да подпомогне ранната диагностика на инфекциите.

Досега не е намерена най-добрата комбинация от маркери за прогнозиране на късен неонатален сепсис с най-високо ниво на критериите за валидиране. Добре познат на много клиницисти е неонаталният калкулатор за ранен сепсис (Kaiser Neonatal Sepsis Calculator), който комбинира рисковите фактори на майката и клиничната картина на бебето (Kuzniewicz и съавт., 2016). Подобен диагностичен инструмент за късен неонатален сепсис все още не е одобрен. Направени са някои предложения, като например скала за прогнозиране на сепсис на Sofouli и сътр. Това е ретроспективно проучване в Гърция върху 120 новородени със съмнение за сепсис, съчетаващо осем клинични и лабораторни параметри, като температурна нестабилност, намаляване на обема на хранене, брой тромбоцити $< 150\,000/\text{mm}^3$, промени в кръвната глюкоза, $\text{CRP} > 1\text{ mg/dL}$, влошаване на кръвообращението и дишането. След това моделът за оценяване е валидиран проспективно върху 145 новородени (Sofouli и съавт., 2023). Резултатите отново са неубедителни, тъй като много от септичните деца постигат много ниски резултати.

На база изведените две уравнения в задача 2 и 4 от етапите №1 и №2 на проучването ни са изготвени два прогностични модела за риск от развитие на инфекция, обединени в инструмента NeoInfectCalc. В улеснен за бързо и практично използване вариант калкулаторът е наличен на следния адрес: <https://neoinfectcalc.mvision.info/>

Калкулатор 1	Калкулатор 2
NeoInfectCalc Този калкулатор изчислява прогнозния риск от индикаторна ВБИ на база кръвни показатели. PCT (Procalcitonin) PCT е маркер за бактериална инфекция. Стойност над 0,46 показва възможно възпаление. Въведи PCT (напр. 0.55 или 0,55) IL-6 (Interleukin-6) IL-6 е възпалителен цитокин. При стойности над 4,97 може да има активен възпалителен процес. Въведи IL-6 (напр. 5.2 или 5,2) I:T Index (Immature-to-Total Neutrophil Ratio) Съотношението на незрели към общи неутрофили. Ако е над 0,335, може да има възпаление. Въведи I:T index (напр. 0.34 или 0,34) PLT (Platelets - Тромбоцити) Тромбоцитите са важни за съсирването на кръвта. При стойности под 161,5 може да има инфекция. Въведи PLT (напр. 160) Изчисли Z	NeoInfectCalc Този калкулатор изчислява прогнозния риск от индикаторна ВБИ на база кръвни показатели. PCT (Procalcitonin) PCT е маркер за бактериална инфекция. Стойност над 0,46 показва възможно възпаление. 0,8 IL-6 (Interleukin-6) IL-6 е възпалителен цитокин. При стойности над 4,97 може да има активен възпалителен процес. 20 I:T Index (Immature-to-Total Neutrophil Ratio) Съотношението на незрели към общи неутрофили. Ако е над 0,335, може да има възпаление. 0,12 PLT (Platelets - Тромбоцити) Тромбоцитите са важни за съсирването на кръвта. При стойности под 161,5 може да има инфекция. 120 Изчисли Z
Z = 2.768 Прогноза: 94.09% ▲ Висок риск от инфекция	

Фигура 41. Използване на инструмента NeoInfectCalc за изчисляване на прогнозния риск от развитие на ВБИ на база кръвни показатели.

Калкулатор 1	Калкулатор 2
NeoInfectCalc Този калкулатор изчислява прогнозата за инфекция на база PN дни, BPD и тегло. PN дни Брой дни на парентерално хранене. Въведи PN дни BPD Бронхо-пулмонална дисплазия (0 = не, 1 = да) Въведи 0 или 1 Тегло при раждане Въведи тегло в грамове. напр. 1500 Изчисли Z	NeoInfectCalc Този калкулатор изчислява прогнозата за инфекция на база PN дни, BPD и тегло. PN дни Брой дни на парентерално хранене. 10 BPD Бронхо-пулмонална дисплазия (0 = не, 1 = да) 0 Тегло при раждане Въведи тегло в грамове. 1550 Изчисли Z Z = -4.650 Прогноза: 0.95% ✓ Нисък риск от инфекция

Фигура 42. Използване на инструмента NeoInfectCalc за изчисляване на прогнозния риск от развитие на ВБИ на база рискови фактори. (*PN- парентерално хранене; *BPD- бронхо-пулмонална дисплазия)

Единият модел включва рискови фактори - показателите парентерално хранене (брой в дни), бронхо-пулмонална дисплазия (дали е налице), тегло при раждането. Под формата на първи лист от Excel таблица прогностичният модел изглежда по следният начин:

От уравнението от задача 2

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

където

$$Z = 2,685 \text{ПХ дни} \geq 9,5 + 2,214 \text{ХДН} + 0,818 \text{Weight} \leq 1530 - 4,103$$

Създадохме таблица със следните колони:

Бебе	PN дни	BPD	Тегло	Значение на Z	Прогноза %
------	--------	-----	-------	---------------	------------

Интерпретация:

- **PN дни** – брой дни на парентерално хранене
- **BPD** – бронхопулмонална дисплазия (0 = няма, 1 = има)
- **Тегло** – тегло при раждане в грамове
- **Z** – логит-функция, която се преобразува в процент чрез сигмоидна функция

- **P (%)** – прогнозен риск от инфекция:

$$P = 1 / (1 + e^{(-Z)}) * 100$$

Пример за пациент А със следните анамнестични данни: брой дни на парентерално хранене; диагностицирана БПД; тегло при раждане 1500 г.

Стъпка по стъпка изчисление на Z:

- $PN \text{ дни} \geq 9.5 \rightarrow 10 \geq 9.5 \rightarrow \text{Да} \rightarrow 1 \rightarrow 2.685 * 1 = 2.685$
- $BPD = 1 \rightarrow 2.214 * 1 = 2.214$
- $\text{Тегло} \leq 1530 \rightarrow 1500 \leq 1530 \rightarrow \text{Да} \rightarrow 0.818 * 1 = 0.818$
- Изваждаме 4.103
- **$Z = 2.685 + 2.214 + 0.818 - 4.103 = 1.614$**

Изчисляване на Прогноза (P):

$$P = 1 / (1 + e^{(-1.614)}) \approx 0.834 \rightarrow 83.40\%$$

Резултат:

$$Z = 1.614$$

Прогноза: 83.40% риск от инфекция

Другият модел включва диагностични маркери - показателите PCT, IL-6, I:T-index и Plt. Под формата на втори лист от Excel таблица прогностичният модел изглежда по следният начин:

От уравнението от задача 5

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

където

$$Z = 1,389PCT \geq 0,46 + 1,371IL-6 \geq 4,97 + 1,637I: T\text{-index} \geq 0,335 + 3,240PLT \leq 161,5 - 3,232$$

Създадохме таблица със следните колони:

Baby	PCT	IL-6	I:T index	PLT	Meaning of Z	Прогноза (P) %
------	-----	------	-----------	-----	--------------	----------------

Пример с пациент от ред 2:

Baby PCT IL-6 I:T index PLT Meaning of Z Прогноза (P) %

1 0,5 2,2 0,3 100 1,397 80,17

Колона "Значение на Z"

=IF(B2+C2+D2+E2 > 0; 1,389*IF(B2>=0,46;1;0) + 1,371*IF(C2>=4,97;1;0) + 1,637*IF(D2>=0,335;1;0) + 3,24*IF(E2<=161,5;1;0) - 3,232; 0)

Ако B2 (PCT) е по-голямо или равно на 0,46, тогава добавяме 1,389, иначе добавяме 0.

Ако C2 (IL-6) е по-голямо или равно на 4,97 тогава добавяме 1,371, иначе добавяме 0.

Ако D2 (I:T index) е по-голямо или равно на 0,335, тогава добавяме 1,637, иначе добавяме 0.

Ако E2 (PLT) е по-малко или равно на 161,5 тогава добавяме 3,24, иначе добавяме 0.

Изваждаме 3,232.

Колона "Прогноза": = ROUND(1 / (1 + EXP(-F2)) * 100;2)

Изчисляваме стойността на сигмоидната функция: 1 / (1 + EXP(-F2)).

Умножаваме резултата по 100, за да го представим като процент.

Закръгляваме резултата до 2 десетични знаци с ROUND.

В зависимост от данните, с които разполагаме може да използваме съответният калкулатор, с помощта на който получаваме в стойност в проценти прогноза за вероятност от развитие на вътреболнична инфекция. NeoInfectCalc може да бъде полезно средство от помощ на клинициста в преценката на риска от развитие на системна вътреболнична инфекция при начално подозрение за такава. Моделът следва да бъде валидиран в бъдещо проспективно проучване при нова група пациенти, което да проследи процесът на използването му в практиката.

IV. Изводи

1. Средната заболяемост от вътреболнични инфекции в Звено за Интензивно лечение на Клиника по неонатология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД, представител на трето ниво за неонатологични грижи, обгрижващ Централна Северна България, е 13,9 %, като са включени и случаи с непотвърден микробиологично причинител.
2. Вътреболничните инфекции най-често засягат деца с екстремна незрялост и много ниско тегло при раждане, без разлика по отношение на пола и механизма на раждане. Най-често ВБИ дебютира около 16-ти ден след раждането.
3. *Klebsiella pneumoniae* се явява водещият бактериален причинител на вътреболнични инфекции, като изпреварва грам-положителните стафилококи. Няма регистрирани случаи на инвазивна кандидоза за периода на наблюдение.
4. Късният неонатален сепсис се утвърждава като основна клинична проява на ВБИ в проучването, следван от респиратор-асоциираната пневмония. Липсата на изолирани инфекции на уринарния тракт и ниската честота на доказани инфекции на ЦНС насочват към недостатъчно изследване на уро- и ликворологични култури.
5. Вътреболничните инфекции при новородените са тясно свързани с редица рискови фактори, като най-съществени сред тях са ниското тегло при раждане под 1499 г, гестационна възраст под 32 г.с., както и наличието на различни коморбидности като асфиксия и интравентрикуларна хеморагия. Анемично състояние преди епизода на инфекция е значим рисков фактор. Продължителна апаратна вентилация, централен венозен катетър (умбиликален катетър), парентерално хранене, но също така и пласирана гастрална сонда през последните 3 дни преди инфекцията се доказват като рискови медицински процедури. Неинвазивната вентилация се откроява

като самостоятелен рисков фактор за нВБИ, освен инвазивната механична вентилация.

6. Сред количествените рискови фактори най-голямо рисково влияние има факторът "Обща продължителност на ПХ $\geq 9,5$ дни", с отношение на шансовете (OR) около 12, което показва, че продължителността на ПХ значително увеличава риска от инфекция. Следващите най-силни рискови фактори са "БПД" и "Тегло при раждане ≤ 1530 г" (OR = 8,12 и 3,10 съответно).
7. Симптомите на дихателната система, като апнея, диспнея и нуждата от респираторна поддръжка, са водещи в началния стадий на инфекцията и често предшестват по-тежки състояния, като шок или органна дисфункция. Новородените с тези симптоми, особено с понижена двигателна активност, са в най-висок риск от критично състояние и висока смъртност.
8. От рутинно използваните лабораторните маркери, I:T индекс и CRP, се оказват най-значими за диагностициране на неонатален сепсис, като I:T индексът демонстрира висока чувствителност. Левкоцитният и тромбоцитният брой показват по-ниска диагностична стойност, което изисква допълнителна предпазливост при интерпретацията на тези показатели. Специфичните патогени, като *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, са свързани със специфични симптоми - *Escherichia coli* е най-вероятният причинител при новородени, които развиват апнея и диспнея, докато *Klebsiella pneumoniae* е свързан с ниски стойности на тромбоцитите.
9. Въвеждането в рутинната практика на показатели като PCT и IL-6 може да даде възможност за навременна диагностика на вътреболнични инфекции. Може да се разчита на индекса I: T и броя на тромбоцитите, особено когато се интерпретират заедно с PCT и IL-6. Според нашите резултати ендокан (ESM-1) и IL-8 не са надеждни маркери за късен неонатален сепсис.
10. Инструментът NeoInfectCalc, създаден на базата на два прогностични модела за риск от развитие на инфекция, включващи рискови фактори и лабораторни маркери на възпалението, може да бъде полезно средство от

помощ на клинициста в преценката на риска от развитие на системна вътреболнична инфекция при начално подозрение за такава.

V. Приноси

Приноси с оригинален характер:

1. Създадена е база данни, включваща 519 пациента за периода януари 2021 година до юни 2023 година, от които 72 броя деца са с вътреболнична инфекция и 447 броя деца са здрави контроли.
2. Изследвани са нововъведени ранни биомаркери на възпалението PCT, IL-6, IL-8, Endocan, които не са изследвани до момента в Клиниката по Неонатология на УМБАЛ, гр. Плевен, а изследване на Ендокан при новородени се извършва за първи път в България.
3. Създадени са два прогностични модела за изчисляване на вероятност от развитие на инфекция, обединени в инструмента NeoInfectCalc на база рискови фактори (тегло при раждане, продължителност на парентерално хранене, бронхо-пулмонална дисплазия) и лабораторни маркери на възпалението (PCT, IL-6, I:T index, Plt).

Приноси с научно-теоретичен характер:

1. Представени са теоретичните познания в областта на дефинициите, рисковите фактори, етиологията, методите за диагностика на вътреболнични инфекции при новородени.
2. Извършен е анализ на редица рискови фактори от страна на новороденото и използваните медицински процедури в Интензивно неонатологично отделение.

Приноси с приложен характер:

1. Създаден е входен документ за организиране на база данни за пациенти с риск от развитие на вътреболнична инфекции, както и с клинично съмнение за развитие на късен неонатален сепсис.
2. Тествани са 21 качествени и количествени показатели за влияние върху възникването на вътреболнична инфекция при новородени.

3. Изготвена е количествена оценка на установените рискови фактори за развитие на инфекция.
4. Установени се прагови стойности на изследваните показатели за отграничаване на здрави от инфектирани новородени.
5. Установена е прагова стойност за IL-6, за който няма стандартизирани такива до момента при новородени деца.
6. Тествани са критериите за валидизация на диагностични показатели, които се използват рутинно, както и на навлизащите в практиката PCT и IL-6.

VI. Приложения

Приложение 1.

Списък на научните публикации във връзка с дисертацията:

- Gatseva, Preslava, Alexander Blazhev, Zarko Yordanov, and Victoria Atanasova. 2023. "Early Diagnostic Markers of Late-Onset Neonatal Sepsis" *Pediatric Reports* 15, no. 3: 548-559. <https://doi.org/10.3390/pediatric15030050>
- Preslava Radoslavova Gatseva, Victoria Atanasova Georgieva. 2023. "Outbreak of nosocomial sepsis in NICU by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Diagnostic challenges." *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 2023, 20(01), 015–022. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.20.1.1989>
- Gatseva, Preslava & Blazhev, Alexander & Yordanov, Zarko & Atanasova, Victoria. (2023). Diagnostic Utility of Endocan and Interleukins for Late-Onset Neonatal Sepsis. *Journal of Biomedical and Clinical Research*. 16. 124-130. 10.2478/jbcr-2023-0016. <http://dx.doi.org/10.2478/jbcr-2023-0016>

Списък на участията в научни конференции във връзка с дисертацията:

1. Участия в научни форуми в чужбина
 - Gatseva P. R., Blazhev A. B., Yordanov Z. Y., Atanasova V. G. MARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS OF LATE-ONSET SEPSIS IN NEWBORNS. 5th JENS Congress of joint European Neonatal Societies, 19-23.09.2023, Rome, Italy
 - P. Gatseva, V. Atanasova, S. Porov, Z. Yordanov. OUTBREAK OF NOSOCOMIAL SEPSIS IN NICU BY MULTIDRUG-RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE – DIAGNOSTIC CHALLENGES 12th International Congress of UENPS. 2-4.9.2022 Krakow, Poland

- Gatseva P., Atavanosa V. Nosocomial infections in neonatal intensive care unit – incidence, etiology and risk factors. 14th World Congress of Perinatal Medicine, 11-14.9.2019, Istanbul, Turkey
2. Участия в научни форуми в България:
- Гацева П., Блажев А., Йорданов З., Атанасова В. МАРКЕРИ ЗА РАННА ДИАГНОСТИКА НА ВЪТРЕБОЛНИЧНИ ИНФЕКЦИИ ПРИ НОВОРОДЕНИ ДЕЦА. Национална конференция по Неонатология, 21-23.4.2023, Хисаря
 - Gatseva P. R., Blazhev A. B., Yordanov Z. Y., Atanasova V. G. DIAGNOSTIC UTILITY OF ENDOCAN AND INTERLEUKINS FOR LATE-ONSET NEONATAL SEPSIS. XX International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors, 16-20.10.2023 Pleven
 - Preslava R. Gatseva, Viktoria G .Atanasova, Vanya N .Nedkova. New Approaches to Diagnosis of Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Unit. Юбилейна Научна Конференция – 45 години на висшето училище в Плевен, 31.10-02.11.2019, Плевен

Участие в научни проекти:

- МАРКЕРИ ЗА РАННА ДИАГНОСТИКА НА ВЪТРЕБОЛНИЧНИ ИНФЕКЦИИ ПРИ НОВОРОДЕНИ ДЕЦА, Вх. №D/2022г.