

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В КРОВИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ У НОВОРОЖДЁННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

П. И. Миронов¹, В. А. Руднов²

CLINICAL VALUE OF MONITORING OF PROCALCITONIN LEVEL IN BLOOD DURING ARTIFICIAL LUNG VENTILATION IN NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

P. I. Mironov¹, V. A. Rudnov²

¹ГБОУ ВПО « Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

²ГБОУ ВПО « Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

¹Bashkir State Medical University, Ufa, RF

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, RF

Цель исследования – оценка информационной значимости уровня прокальцитонина крови в диагностике инфекционных осложнений нижних дыхательных путей при проведении искусственной вентиляции лёгких у новорождённых с респираторным дистресс-синдромом. Дизайн исследования – ретроспективное, обсервационное, одноцентровое, исторический контроль. В исследование включены 134 новорождённых. Вентилятор-ассоциированную пневмонию диагностировали на основании критерии CDC/NNIS. Вентилятор-ассоциированный трахеобронхит определяли на основе критериев Code LRI-BRON. Для оценки порогового диагностического значения прокальцитонина крови установили чувствительность, специфичность и площадь под кривой операционных характеристик для больных с его разными концентрациями. Уровень прокальцитонина $\geq 2,1$ нг/мл у новорождённого с респираторным дистресс-синдромом к 6-м сут жизни свидетельствует о наличии у пациента вентилятор-ассоциированной пневмонии или трахеобронхита.

Ключевые слова: прокальцитонин, новорождённые, вентилятор-ассоциированная инфекция, диагностика.

The purpose of the trial is to assess the informative value of procalcitonin level in blood when diagnosing infectious complications of lower respiratory tract during lung ventilation in newborns with respiratory distress syndrome. The trial was designed as retrospective, observatory, one-center historical monitoring. 134 newborns were included into the trial. Ventilator-associated pneumonia was diagnosed basing on CDC/NNIS criteria. Ventilator-associated tracheobronchitis was identified basing on Code LRI-BRON criteria. Sensitivity, specificity and area under operating characteristics curve were set up for patients with different concentration of procalcitonin in order to assess the threshold diagnostic value of procalcitonin level in blood. Procalcitonin level ≥ 2.1 ng/ml in a newborn with respiratory distress syndrome by the 6th day of life proves that the patient has ventilator-associated pneumonia or tracheobronchitis.

Key words: procalcitonin, newborns, ventilator-associated pneumonia, diagnostics.

Согласно современным рекомендациям, вентилятор-ассоциированные инфекции лёгких (ВАИ) включают вентилятор-ассоциированный трахеобронхит (ВАТ) и вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП) [10, 13]. ВАИ остаётся серьёзной проблемой неонатальных отделений интенсивной терапии из-за увеличения летальности и удлинения сроков госпитального лечения [1, 4, 6, 7]. У новорождённых ВАИ ассоциируются с недоношенностью, низкой массой тела при рождении, хроническими заболеваниями лёгких и длительной искусственной вентиляцией лёгких (ИВЛ) [7]. Ряд специалистов рассматривают ВАТ в качестве

предшественника ВАП и требуют антибактериального лечения [13, 17]. До настоящего времени диагностика нозокомиальной пневмонии у новорождённых представляет значительные трудности. Специфичность и чувствительность рекомендуемых для диагностики ВАИ клинических и лабораторных параметров не определены [4, 18]. Известно, что классические клинические и лабораторные признаки системной воспалительной реакции, такие как лихорадка, тахикардия, тахипноэ и лейкоцитоз, могут быть результатом различных причин и не являться специфичными в диагностике инфекции для новорождённых. Поэтому иногда бывает

трудно дифференцировать пациентов с системной инфекцией и пациентов со сходными клинико-лабораторными признаками, но без инфекции (респираторный дистресс-синдром новорождённых – РДС).

К сожалению, и результаты микробиологического исследования не всегда позволяют дать правильную оценку клинической ситуации. Проблема заключается в том, что существуют индивидуальные различия в восприимчивости новорождённых к одному и тому же бактериальному патогену и клинических проявлениях инфекции в зависимости от гестационного возраста. Приемлемый диагностически значимый титр микроорганизмов можно получить лишь при условии наличия в исследуемом материале достаточного количества жизнеспособных бактерий, не повреждённых факторами иммунной защиты и лекарственными препаратами (антибиотиками) [8]. Плотность же бактерий в биоматериале, не достигающая необходимого уровня даже при использовании высокочувствительных стандартизованных питательных сред и автоматических инкубаторов, не может однозначно означать отсутствие инфекции.

В то же время ранняя диагностика инфекции у новорождённых с РДС позволяет быстро начать адекватную антибактериальную терапию. Одним из наиболее хорошо зарекомендовавших себя объективных маркеров бактериальной инфекции в настоящее время является прокальцитонин (ПКТ). Результаты исследований свидетельствуют о высокой диагностической значимости ПКТ для выявления, оценки риска прогрессирования и контроля динамики лечения гнойно-септических осложнений у новорождённых начиная с 3-х сут жизни [4, 17]. Однако опубликованные результаты исследований применительно к новорождённым очень непоследовательны, особенно в случаях нозокомиальной пневмонии. Отмечаются большая вариабельность критических пороговых значений маркёра и широкий диапазон значений чувствительности и специфичности [5, 15], иногда даже сообщается о потери взаимосвязи между концентрацией ПКТ, адекватностью терапии, этиологии ВАП и её исходами [19].

В этой связи чрезвычайно актуальными являются работы по совершенствованию диагностики ВАИ у новорождённых с использованием референтных клинико-лабораторных критериев диагностики нозокомиальной пневмонии, особенно у лиц с изначально компрометированной респираторной системой. Цель исследования – оценка информационной значимости уровня ПКТ крови в диагностике ВАИ у новорождённых с РДС.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное, обсервационное, одноцентровое с историческим контролем. Критерии включения – гестационный

возраст 25–32 недели, масса тела менее 2 500 г и более 1 000 г, наличие РДС новорождённых (оценка по шкале Доунса 5 баллов и более), терапия сурфактантом в первые 24 ч жизни, ИВЛ с 1-х сут рождения, определение уровня ПКТ. Критерии исключения – врождённая пневмония или сепсис, наличие врождённых пороков развития, требующих экстренной хирургической коррекции, внутрижелудочковое кровоизлияние 3–4-й степени. Место проведения – отделение интенсивной терапии Республиканского неонатального центра (г. Уфа). Сроки исследования – с 01.09.2007 по 30.04.2014 г. Уровень ПКТ определяли люминометром Lymat LB-9507 фирмы Berthold Technologies (Германия) на 2-е, 3-и, 6-е сут жизни 113 новорождённым, на 3-и и 6-е сут – 21 ребёнку.

Всего в исследование включено 134 пациента. ВАП – 21 ребёнок, ВАТ – 6. Средний гестационный возраст детей составил $33,6 \pm 4,04$ недели; масса тела – $1654,1 \pm 216,9$ г. Погибло 5 детей. ВАП диагностировали на основании критерия ВАП CDC/NNIS для детей менее 1 года (табл. 1) [3].

ВАТ определяли на основе критериев Code LRI-BRON, предложенных CDC и National Healthcare Safety Network (NHSN) [9] – при сопоставимости с клиническими и микробиологическими критериями ВАП рентгенологически – отсутствие инфильтратов в лёгких, или прогрессирование старых инфильтратов, или отсутствие повреждения паренхимы лёгких – высып из неконтамируемых образцов мокроты нижних дыхательных путей $\geq 10^5$ КОЕ/мл. В целом диагностику ВАИ осуществляли на основании клинико-рентгенологических, микробиологических данных и уровня ПКТ сыворотки крови новорождённых.

ИВЛ проводили респиратором Avea фирмы Care fusion (США) – дыхательный объём 6–8 мл/кг, PEEP – 4–6 см вод. ст., пиковое давление – не более 12 см вод. ст. Неинвазивную вентиляцию лёгких осуществляли респиратором Infant Flow фирмы Care fusion (США). Её применяли у 40 детей как элемент отлучения от респиратора. Забор материала для выделения причинно-значимых патогенов осуществляли при трахеобронхоАльвеолярном лаваже на 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сут госпитализации ребёнка в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Бактериологическое обследование биоматериала осуществляли на анализаторе фирмы BioMerieux (Франция) (диагностический титр 10^4 КОЕ/мл).

Согласно рекомендации Российской ассоциации специалистов по перинатальной медицине, всем новорождённым с РДС с момента поступления в клинику назначали комбинацию антибиотиков пенициллинового ряда с аминогликозидами [2].

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Microsoft Excel. Значимость различий между количественными критериями оценивали с помощью U-теста Манна – Уитни.

Таблица 1

Диагностические критерии ВАП CDC/NNIS для детей менее 1 года

Рентгенологические критерии	Не менее одного критерия (при сопутствующей патологии не менее двух): <ul style="list-style-type: none"> – новый или прогрессирующий, или персистирующий инфильтрат – слияние очаговых теней – образование полостей либо абсцесса – пневмоцеле
Клинические признаки	Ухудшение газообмена (десатурация $\text{SpO}_2 < 94\%$ при $\text{FiO}_2 = 0,21$), увеличение потребности в кислороде, необходимость в ИВЛ + ещё три ниже описанных критерия: <ul style="list-style-type: none"> – температурная нестабильность без видимых причин – лейкопения ($< 4\ 000 \text{ м}^3$), лейкоцитоз ($> 15\ 000 \text{ м}^3$), сдвиг влево $> 10\%$ незрелых нейтрофилов – появление гнойной трахеобронхиальной секреции, изменение характера секрета или увеличение её объёма, требующее санации – апноэ, тахипноэ, появление хрипов при невыраженной экскурсии грудной клетки – стридорозное дыхание, хрюкающее дыхание – кашель – брадикардия (< 100 в 1 мин), тахикардия (> 170 в 1 мин)
Микробиологические данные	По меньшей мере один из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> – высып патогена из крови при отсутствии другого очага инфекции – высып из плевральной полости – высып из неконтаминированных образцов мокроты нижних дыхательных путей при БАЛ ($\geq 10^4 \text{ КОЕ/мл}$), защищенной БАЛ ($\geq 10^3 \text{ КОЕ/мл}$) – $\geq 5\%$ полученных при БАЛ клеток имеют внутриклеточные патогены или грамположительные бактерии выявляются в мокроте при прямой микроскопии – гистопатологические признаки пневмонии (абсцесс или патогены в паренхиме лёгкого) $\geq 10^4 \text{ КОЕ/мл}$ или доказательства инвазивного микоза лёгких

Относительную силу взаимосвязи между предикторами и исходами болезни определяли как отношение шансов (ОШ) с помощью логистического регрессионного анализа. При 95%-ном доверительном интервале $\neq 1,0$ ОШ между группами пациентов были признаны статистически достоверными. Эффективность систем прогнозирования оценивали на основе определения их дискриминационной способности путем вычисления площади под кривой операционных характеристик (AUC ROC).

Результаты и обсуждение

Всего в отделении интенсивной терапии за период с 2007 по 2013 г. поступило 1 769 новорождённых. ИВЛ более 48 ч проводили 1 612 детям (91,1%) в том числе 1 154 пациентам с РДС новорождённых. Выделение микрофлоры, имеющей клиническое значение, из трахеального аспирата отмечено у 456 (21,2%) детей. Погибло 54 (4,7%) новорождённых.

Выжившие и умершие новорождённые с РДС статистически значимо ($p < 0,05$) отличались по исходной тяжести состояния (шкала Апгар соответственно $4,25 \pm 0,2$ и $3,1 \pm 0,1$ балла, шкала Доунса – $4,7 \pm 0,2$ и $5,6 \pm 0,3$ балла), гестационному возрасту ($34,42 \pm 4,04$ и $30,27 \pm 3,39$ нед.), массе

тела ($1\ 898,60 \pm 81,29$ и $1\ 409,7 \pm 11,4$ г). Не установлено различий в параметрах стартовой ИВЛ, условиях и длительности транспортировки детей. У погибших детей чаще отмечалось выделение из респираторного тракта *Kl. pneumoniae* (6/36) против 1/109 при сопоставимой частоте инфицирования *P. aeruginosa* и различными микробными ассоциациями. Наиболее значимыми ОШ для гибели детей были исходная тяжесть дыхательной недостаточности (2,12) и неадекватная антибактериальная терапия (2,17). Причём основной её причиной являлась запоздалая ($2,4 \pm 0,9$ сут) идентификация возбудителя нозокомиальной инфекции (39 из 54 детей).

Согласно дизайну исследования, на основе вышеописанных критериев включения/исключения практически устранили факторы, определяющие гетерогенность больных (различия в тяжести состояния, в использовании сурфактантной терапии, сроках транспортировки в клинику, стартовой ИВЛ). Для исследования было отобрано 134 новорождённых. Распространённость ВАИ в целом составила 27,1 на 1 000 дней вентиляции. Средние сроки развития инфекции – $5,9 \pm 0,2$ сут интенсивной терапии.

Первоначально выполнили оценку влияния присоединения инфекции на длительность ИВЛ

и пребывания в отделении интенсивной терапии (табл. 2).

Таблица 2
Клиническое значение инфекционных осложнений

Клинические признаки	ВАИ, <i>n</i> = 27	Нет ВАИ, <i>n</i> = 107	<i>p</i>
Длительность ИВЛ, сут	10,3 ± 0,5	5,2 ± 0,7	< 0,001
Длительность лечения в ОИТ, сут	12,1 ± 0,5	8,2 ± 0,1	< 0,001
Длительность госпитализации, сут	23,8 ± 1,5	14,1 ± 1,1	< 0,001
Погибло, <i>n</i>	4	1	< 0,001

Представленные в табл. 2 данные подтверждают многочисленные данные литературы о том, что инфекционные заболевания нижних дыхательных путей, связанные с ИВЛ, увеличивают её длительность, сроки пребывания в отделении интенсивной терапии, в стационаре и сопровождаются повышенным риском смерти [2, 4, 6, 7].

Возбудителями инфекции у 7 новорождённых являлась *Kl. pneumoniae*, у 5 – *P. aeruginosa*, а в 7 случаях она была вызвана бактериями семейства *Enterobacteriaceae*. Комбинация грамотрицательных бактерий встречалась у 5 новорождённых, у 2 детей выделен *S. aureus*, по одному разу встречались *E. faecium* и *C. albicans*. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев инфекционные осложнения были связаны с грамотрицательной микрофлорой.

Установлено, что развитие ВАИ у новорождённых ассоциировалось с повышением уровня ПКТ крови. На 2-е сут рождения в общей популяции детей уровень ПКТ крови составлял 1,92 ± 0,11 нг/мл (*n* = 113), на 3-и сут – 0,27 ± 0,04 нг/мл, (*n* = 134), а на 6-е сут жизни у новорождённых без клинических признаков инфицирования ПКТ – 0,12 ± 0,04 нг/мл. При развитии ВАИ уровень ПКТ на 6-е сут жизни вновь повышался, достигая 2,16 ± 0,61 нг/мл. Медиана уровня ПКТ у новорождённых с ВАИ составила 1,77 нг/мл (1,4–2,8). В то же время у 9 детей без признаков ВАИ уровень ПКТ превышал значения 0,5 нг/мл и составлял в среднем 1,64 ± 0,49 нг/мл (медиана 1,39 нг/мл). Представленные данные указывают на относительно высокое содержание ПКТ в сыворотке крови новорождённых с РДС на 2-е сут жизни с последующим снижением его содержания. Рост его концентрации на 6-е сут жизни отмечался в основном при развитии ВАИ. В то же время наличие в эти же сроки у пациентов с несколько повышенным уровнем ПКТ крови, но без клинико-микробиологического подтверждения ВАП и ВАТ, а также очень высокий уровень среднеквадратичного отклонения уровня ПКТ крови у детей с ВАИ обуславливает необходимость определения приемлемого для практических целей его диагнос-

тического значения. С этой целью рассчитано ОШ развития инфекций у новорождённых с РДС в диапазоне пересечения значений содержания ПКТ у детей с ВАИ и без ВАИ (табл. 3).

Таблица 3
Отношения шансов развития вентилятор-ассоциированного инфицирования у новорождённых с РДС на основании уровня ПКТ в крови

Уровень ПКТ, нг/мл	ОШ	<i>p</i>
1,4	0,88	< 0,05
1,5	0,91	< 0,05
1,6	1,30	> 0,05
1,7	1,67	> 0,05
1,8	2,91	< 0,5
1,9	4,0	< 0,5
2,0	4,10	< 0,5
2,1	80,12	< 0,5

Анализ данных табл. 3 указывает, что только при содержании ПКТ 1,8 нг/мл возникает реальный и достоверный риск развития ВАИ и он практически неизбежен при ПКТ > 2,1 нг/мл.

При этом не выявили статистически значимой разницы (*p* > 0,05) в концентрации ПКТ крови у пациентов с ВАП (*n* = 21) и ВАТ (*n* = 6): соответственно 2,09 ± 0,21 нг/мл (диапазон значений 1,82–2,80 нг/мл) против 1,92 ± 0,23 нг/мл (диапазон значений 1,66–2,14 нг/мл). Тем не менее можно отметить наличие тенденции к более низкому содержанию ПКТ у новорождённых с ВАТ.

Для более точной оценки порогового диагностического значения ПКТ крови в выявлении ВАИ при РДС новорождённых определили чувствительность, специфичность и площадь под кривой операционных характеристик для данных ПКТ с реальным риском развития ВАИ (табл. 4).

Как следует из табл. 4, при концентрации ПКТ = 2,1 нг/мл крови имело место наиболее оптимальное соотношение чувствительности и специфичности. Достоверных различий по информационной ценности по сравнению с уровнем

Таблица 4
Значения площади под кривой операционных характеристик у новорождённых с ВАИ при различном уровне ПКТ крови

Уровень ПКТ, нг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUG ROC
1,8	84	66	0,716
1,9	96	66	0,719
2,0	96	78	0,790
2,1	97	83	0,821
2,2 – 2,8	98	72	0,848

2,1 нг/мл при увеличении диагностического порога 2,2–2,8 нг/мл не наблюдали ($p > 0,05$). В этой связи можно полагать, что при наличии подозрения клинических признаков ВАИ у новорождённого с РДС рост уровня ПКТ до 2,1 нг/мл на 5–7-е сут интенсивной терапии с высокой долей вероятности свидетельствует о наличии инфекции и необходимости проведения антибактериальной терапии в соответствии с существующей этиологической структурой возбудителей и характером их чувствительности к антибиотикам.

Между тем представляется, что не нужно абсолютизировать диагностическую значимость именно данного уровня ПКТ как из-за индивидуальной реактивности, так и разнородности пациентов по тяжести инфекции – ВАТ; ВАП (локальная инфекция); ВАП, осложнённая сепсисом. Принципиальным результатом является возможность скрининга новорождённых с РДС, требующих пролонгированной респираторной поддержки, с помощью ПКТ на группы – бактериальная инфекция (–) / бактериальная инфекция (+).

Кроме того, ещё одним ограничением работы является отсутствие в нём пациентов с массой тела менее 999 г. Возможно, что для уточнения информационной ценности ПКТ-теста у новорождённых с экстремально низкой массой тела требуется дополнительное исследование.

Диапазон пороговых диагностических значений ПКТ, применимый для выявления инфекции, достаточно широк и прежде всего связан с гетерогенностью новорождённых по критериям включения. Так, например, полученные нами результаты вполне согласуются с данными J. L. Sastre et al., указывающими на полезность оценки значений ПКТ в комплексной диагностике сепсиса новорождённых, хотя диагностическую значимость ПКТ в качестве маркёра инфекции они отмечают как умеренную [16].

В то же время обширный систематический анализ, выполненный M. Meem et al., указывает, что медиана значения ПКТ для диагностики бактериальной инфекции у новорождённых составляет 1,17 нг/мл, но наиболее убедительным наличие инфекции представляется при его концентрации 8,92 нг/мл (чувствительность – 78%, специфичность – 82%) [14]. Между тем в 48% работ, включённых в метаанализ, диагностическая точка (cut-off) находится в пределах 0,34–1,0 нг/мл; у 39% – 2–10 нг/мл; 13% – 11–100 нг/мл. Действительно, значительная часть публикаций лежит в плоскости диагностики неонатального сепсиса, а не инфекции как таковой вне зависимости от её тяжести. Концентрация внимания на более узкой популяции новорождённых давала менее разнородные результаты. В частности, исследование J. L. Laham et al. определяет, что у младенцев с бронхиолитом при появлении клинических признаков инфекции «критическим» является значение ПКТ $\geq 1,5$ нг/мл

(чувствительность – 80%, специфичность – 100%, площадь под ROC кривой – 0,88) [11].

Применительно к нашим пациентам с ВАИ ни у одного из них уровень ПКТ не превышал 2,8 нг/мл. Вероятно, одной из возможных причин низких значений ПКТ является назначение антибиотиков, согласно рекомендациям Российской ассоциации специалистов по перинатальной медицине, всем новорождённым с РДС с момента поступления в клинику [2]. Хотя, с нашей точки зрения, эта позиция неонатологов не имеет необходимых объективных доказательств. Рутинно всем пациентам с РДС, требующим искусственной респираторной поддержки, антибиотики с профилактической целью назначать не должны.

Кроме того, крайне важным для нас представляется точка зрения C. E. Luyt et al., утверждающих, что при диагностике ВАП у новорождённых с РДС крайне важным является не однократное его измерение, а мониторинг в течение 5 сут интенсивной терапии: повышение его значения на 41% от исходного или его содержание в крови на 5-е сут лечения, превышающее 2,14 нг/мл [12]. Вполне возможно, что повышение надёжности диагноза может быть достигнуто посредством использования комбинации биомаркеров.

Выводы

1. При наличии традиционных клинико-лабораторных признаков уровень ПКТ, равный или превышающий значение 2,1 нг/мл у новорождённого с РДС, требующим искусственной респираторной поддержки к 6-м сут жизни, с высокой степенью вероятности свидетельствует о развитии инфекции нижних дыхательных путей.

2. Динамический контроль содержания ПКТ в крови у новорождённых с РДС в процессе ИВЛ позволит ограничить назначение антибиотиков с профилактической целью.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Миронов Петр Иванович

Башкирский государственный медицинский университет,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры детской хирургии с курсом ИПО.
450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
Тел.: 8 (347) 229-08-11.
E-mail: mironovpi@mail.ru

Руднов Владимир Александрович

Уральский государственный медицинский университет,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
E-mail: vrudnov@mail.ru

Литература

- Байбарина Е. Н., Дегтярев Д. Н. Перинатальная медицина: от теории к практике // Рос. вестн. перинатал. и педиатрии. – 2013. – № 5. – С. 4–7.
- Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: Метод. рекоменд. РАСПМ / Под ред. акад. РАН В. В. Володина. – 2014. – 72 с.
- Centers for Disease Control and Prevention: Criteria for defining nosocomial pneumonia. www.cdc.gov/ncidod/hip/NNIS/members/pneumonia/Final/PneuCriteriaFinal.pdf accessed January 17, 2009.
- Cernada M., Brugada M., Golmbeck S. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: an update // Neonatology. – 2014. – Vol. 105. – P. 98–107.
- Duflo F., Debon R., Monneret G. et al. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 96. – P. 74–79.
- Edward A. M., Warren D. K., Fraser V. J. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes // Pediatrics. – 2002. – Vol. 109. – P. 758–764.
- Foglia E., Hollenbeck C., Fraser V. et al. Costs associated with nosocomial bloodstream infections and ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients (abstract 109) // 16th Annual Meet. Soc. Healthcare Epidemiol, Chicago. – 2006. – P. 109.
- Gramm H. J., Hannemann L., Reinhart K. et al. Sepsis: a conception in change. Possibilities and limitations of diagnosis based on clinical criteria // Dutch. Med. Wochenschr. – 1995. – Vol. 120. – P. 498–502.
- Horan T. C. The CDC National Healthcare Safety Network (NHSN) Code LRI-BRON: lower respiratory infection-bronchitis, tracheobronchitis, bronchiolitis, tracheitis, without evidence of pneumonia // Am. J. Infect. Control. – 2008. – Vol. 36. – P. 309–332.
- Klompas M. Complications of ventilation – the CDCs new surveillance paradigm // New Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 1472–1475.
- Laham J. L., Breheny P. J., Gardner B. M. et al. Procalcitonin to predict bacterial coinfection in infants with acute bronchiolitis A preliminary Analysis // Pediatric Emergency Care. – 2014. – Vol. 30. – P. 11–15.
- Luyt C. E., Combes A., Reynaud C. et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia // Int. Care Med. – 2008. – Vol. 34. – P. 1434–1440.
- Magill S. S., Klompas M., Balk R. et al. Developing new national approach to surveillance for ventilator-associated events: executive summary // Amer. J. Infect. Control. – 2013. – Vol. 41. – P. 1096–1099.
- Meem M., Modak J. K., Mortuza R. et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics // J. Global Health. – 2011. – Vol. 1. – P. 201–209.
- Oppert M., Reinicke A., Muller C. et al. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation // Resuscitation. – 2002. – Vol. 53. – P. 167–170.
- Sastre J. L., Solis D. P., Seradilla V. R. et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin // BMC Pediatrics. – 2006. – Vol. 6. – P. 1–7.
- Simpson V. S., Bailey A., Higgerson R. A. et al. Ventilator-Associated Tracheobronchitis in a Mixed Medical/Surgical Pediatric ICU // CHEST. – 2013. – Vol. 144. – P. 32–38.
- Venkatachalam V., Hendley J. O., Willson F. The diagnosis dilemma of ventilator-associated pneumonia in critically ill children // Pediatr. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 12. – P. 286–296.
- Zielinska-Borkowska U., Skirecki T., Zlotowicz M. et al. Procalcitonin in early onset ventilator-associated pneumonia // J. Hosp. Infect. – 2012. – Vol. 81. – P. 92–97.

References

- Baibarina E.N., Degtyarev D.N. Prenatal medicine: from theory to practice. Ros. Vest. Perinatal i Pediatr. 2013, no. 5, pp. 4–7. (In Russ.)
- Vedenye novorozhdenykh s respiratornym distress-syndromom: Metod. rekomend. RASPM. [Management of newborns with respiratory distress syndrome: guidelines of Russian Association of Prenatal Medicine Specialists]. PACIM / Edited by V.V. Volodin, Academician of RAMS. 2014, 72 p.
- Centers for Disease Control and Prevention: Criteria for defining nosocomial pneumonia. www.cdc.gov/ncidod/hip/NNIS/members/pneumonia/Final/PneuCriteriaFinal.pdf accessed January 17, 2009.
- Cernada M., Brugada M., Golmbeck S. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: an update. Neonatology. 2014, vol. 105, pp. 98–107.
- Duflo F., Debon R., Monneret G. et al. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. Anesthesiology. 2002, vol. 96, pp. 74–79.
- Edward A.M., Warren D.K., Fraser V.J. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes. Pediatrics. 2002, vol. 109, pp. 758–764.
- Foglia E., Hollenbeck C., Fraser V. et al. Costs associated with nosocomial bloodstream infections and ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients (abstract 109). 16th Annual Meet. Soc. Healthcare Epidemiol, Chicago, 2006, pp. 109.
- Gramm H.J., Hannemann L., Reinhart K. et al. Sepsis: a conception in change. Possibilities and limitations of diagnosis based on clinical criteria. Dutch. Med. Wochenschr. 1995, vol. 120, pp. 498–502.
- Horan T.C. The CDC National Healthcare Safety Network (NHSN) Code LRI-BRON: lower respiratory infection-bronchitis, tracheobronchitis, bronchiolitis, tracheitis, without evidence of pneumonia. Am. J. Infect. Control. 2008, vol. 36, pp. 309–332.
- Klompas M. Complications of ventilation – the CDCs new surveillance paradigm. New Engl. J. Med. 2013, vol. 368, pp. 1472–1475.
- Laham J.L., Breheny P.J., Gardner B.M. et al. Procalcitonin to predict bacterial coinfection in infants with acute bronchiolitis A preliminary Analysis. Pediatric Emergency Care. 2014, vol. 30, pp. 11–15.
- Luyt C.E., Combes A., Reynaud C. et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Int. Care Med. 2008, vol. 34, pp. 1434–1440.
- Magill S.S., Klompas M., Balk R. et al. Developing a new national approach to surveillance for ventilator-associated events: executive summary. Amer. J. Infect. Control. 2013, vol. 41, pp. 1096–1099.
- Meem M., Modak J.K., Mortuza R. et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. J. Global Health. 2011, vol. 1, pp. 201–209.
- Oppert M., Reinicke A., Muller C. et al. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation. 2002, vol. 53, pp. 167–170.
- Sastre J.L., Solis D.P., Seradilla V.R. et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. BMC Pediatrics. 2006, vol. 6, pp. 1–7.
- Simpson V.S., Bailey A., Higgerson R.A. et al. Ventilator-Associated Tracheobronchitis in a Mixed Medical/Surgical Pediatric ICU. CHEST. 2013, vol. 144, pp. 32–38.
- Venkatachalam V., Hendley J.O., Willson F. The diagnosis dilemma of ventilator-associated pneumonia in critically ill children. Pediatr. Crit. Care Med. 2011, vol. 12, pp. 286–296.
- Zielinska-Borkowska U., Skirecki T., Zlotowicz M. et al. Procalcitonin in early onset ventilator-associated pneumonia. J. Hosp. Infect. 2012, vol. 81, pp. 92–97.