

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА: АНАЛИЗ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

ДЕНИС НИКОЛАЕВИЧ СУРКОВ, канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных с блоком субинтенсивного лечения для недоношенных и больных новорожденных коммунального предприятия «Областная детская клиническая больница», Днепропетровск, главный внештатный детский анестезиолог Главного управления здравоохранения Днепропетровской областной государственной администрации Украины, Днепропетровск, Украина, e-mail: densurkov@hotmail.com

АЛЕКСАНДРА ДЕНИСОВНА СУРКОВА, Днепропетровская государственная медицинская академия, Днепропетровск, Украина

ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ ИВАНОВ, докт. мед. наук, директор Института перинатологии и педиатрии, ФБГУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Москва, тел. 8 (911)-288-90-95, e-mail: doivanov@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — изучить эпидемиологические показатели и факторы риска развития неонатального сепсиса на примере отделения анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных. *Материал и методы.* Проведено ретроспективное одноцентровое обсервационное когортное исследование 48 историй болезни новорожденных с ранним и поздним неонатальным сепсисом, находившихся на лечении в ОАиТН в 2012—2013 гг. *Результаты и их обсуждение.* Выявлено, что на современном этапе стираются различия между ранним и поздним сепсисом как в отношении гестационного возраста и веса детей, так и в отношении факторов риска и даже представителей грамположительных и грамотрицательных штаммов. Особую тревогу вызывает выделение у новорожденных из родильных домов значительного количества полирезистентных как грамположительных, так и грамотрицательных изолятов. *Заключение.* Неонатальный сепсис следует считать не отдельной нозологической формой, а синдромом. Его подразделение на ранний и поздний не влияет на выбор терапии и должно учитываться при планировании мероприятий инфекционного контроля в стационарах.

Ключевые слова: новорожденные, неонатальный сепсис, бактериология, факторы риска.

EPIDEMIOLOGY OF NEONATAL SEPSIS: NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT EXPERIENCE

DENIS N. SURKOV, Ph.D., Head of the Department of anesthesiology and intensive care unit for newborns with subintensive treatment for premature and sick newborns Public enterprise «Regional children's hospital» of Dnepropetrovsk, Chief freelance pediatric anesthesiologist General directorate of health Dnipropetrovsk regional state administration of Ukraine, Ukraine, e-mail: densurkov@hotmail.com

ALEXANDRA D. SURKOVA, Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine

DMITRIY O. IVANOV, M.D., Director of the Institute of perinatology and pediatrics, Head of the Department of children diseases, Federal Almazov Medical Research Centre of the Ministry of health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, tel. 8 (911)-288-90-95, e-mail: doivanov@yandex.ru

Abstract. Aim. To study the epidemiological indicators and risk factors for neonatal sepsis of the neonatal intensive care unit (NICU) of tertiary hospital. *Material and methods:* A retrospective, single-center, observational cohort study of 48 case reports of newborns with early and late neonatal sepsis treated in NICU in 2012—2013. *Results and discussion.* It was revealed that nowadays the differences between early and late sepsis in relation to gestational age and weight of infants as well as risk factors and even representatives of Gr⁺ and Gr⁻ strains disappeared. Particular concern is the allocation of a significant number of multi-drug resistant Gr⁺ and Gr⁻ isolates in neonates admitted from maternity hospitals. *Conclusion.* Neonatal sepsis might be determined not as separate disease but as a syndrome. Its division into early and late does not affect the choice of therapy and should be considered in the planning activities of hospital infection control.

Key words: newborns, neonatal sepsis, bacterial culture, risk factor.

Актуальность. В настоящее время проблема неонатального сепсиса остается одной из наиболее острых в интенсивной терапии новорожденных. По данным М.Е. Hartman et al. (2013), в США за период с 1995 по 2005 г. частота сепсиса у новорожденных удвоилась с 4,5 до 9,7 на 1000 живорожденных [3]. Летальность в отделениях интенсивной терапии остается высокой, несмотря на достигнутые успехи в ранней диагностике и лечении, и достигает, по данным разных авторов, от 13—15% до 30—40% в структуре неонатальной смертности [5—7].

Традиционно выделяют ранний и поздний неонатальный сепсис. Считается, что ранний неонатальный сепсис (Early Onset Neonatal Sepsis, EONS) развивается в первые 72 ч после рождения вследствие трансплацентарного или восходящего инфицирования материнской условно-патогенной микрофлорой. В развитых странах основными эпидемиологическими значимыми возбудителями EONS являются гемолитические стрептококки группы В (GBS), кишечная палочка, коагулазонегативные стафилококки, гемофильная палочка и листерии.

Поздний неонатальный сепсис (Late Onset Neonatal Sepsis, LONS) развивается в период 4—90 дней жизни, по сути являясь нозокомиальным, и среди основных возбудителей наиболее часто выделяют коагулазонегативные стафилококки, золотистый стафилококк, кишечную палочку, клебсиеллы, синегнойную палочку, энтеробактерии, кандиды, гемолитические стрептококки группы В и редко *Serratia*, *Acinetobacter* и анаэробы [1].

Среди факторов риска развития EONS на первом месте располагаются хориоамниониты и вагинальные материнские инфекции [4, 8], причем, по данным G.J. Chan et al. (2013), лабораторно подтвержденные материнские инфекции увеличивают риск развития раннего неонатального сепсиса в 6,6 раза (95% CI 3,9—11,2); лабораторно подтвержденная колонизация влагалища OR — 9,4 (95% CI 3,1—28,5); EONS у детей от матерей, имеющих факторы риска инфекций, OR — 2,3 (95% CI 1,0—5,4) [2]. Факторы риска позднего неонатального сепсиса фактически идентичны таковым для развития любой другой внутрибольничной инфекции с коррекцией на особенности собственно периода новорожденности, особенно у глубоконедоношенных детей [1]. Негативным трендом последних лет стало глобальное распространение множественной устойчивости основных возбудителей сепсиса к антибиотикам [9].

Цель — изучить эпидемиологические показатели и факторы риска развития неонатального сепсиса на примере отделения анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных.

Материал и методы. Был проведен анализ 48 историй болезни новорожденных с ранним и поздним неонатальным сепсисом, находившихся на лечении в ОАиТН в 2012—2013 гг. Оценены данные детей при рождении, материнские, натальные и постнатальные факторы риска, данные бактериологических исследований. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием параметрического критерия Фишера. Дизайн: ретроспективное одноцентровое наблюдательное когортное исследование.

Характеристика отделения. Отделение анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных Областной детской клинической больницы г. Днепрпетровска является региональным центром третьего уровня специализированной помощи новорожденным Днепропетровской области, куда поступают младенцы из лечебных учреждений второго уровня с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией, тяжелой асфиксией в родах, экстремально низкой массой тела при рождении; является центром проведения лечебной гипотермии, выполняет функции специализированного центра нейрохирургии новорожденных, центром перитонеального диализа, а также центром хирургии опухолей и опухолевидных образований врожденного генеза, состоит из блока интенсивной терапии на 6 коек и блока субинтенсивного лечения на 8 коек.

Проблема сепсиса является для отделения актуальной, поскольку в структуре летальности сепсиса среди причин смерти находится на втором месте по

сле ВЖК 3—4-й степени. Общие показатели работы отделения и данные раннего и позднего неонатального сепсиса приведены в *табл. 1*.

Таблица 1

Показатели работы ОАиТН ОДКБ в 2012—2013 гг.

Показатель	Умерло, <i>n</i>	Летальность, %
Всего детей	390/39	10,00
Доношенных	195/12	6,15
Недоношенных	195/27	13,85
Дети <1500 г	55/15	27,27
Сепсис	48/16	33,33
EONS	38/13	34,21
LONS	10/3	30,00

Следует отметить, что летальность при сепсисе превысила втрое общую летальность по отделению и была сопоставима только с летальностью глубоконедоношенных новорожденных вследствие как собственно сепсиса, так и тяжелых ВЖК и пороков развития.

Для сравнения групп детей, перенесших ранний и поздний неонатальный сепсис, были проанализированы гестационный возраст и масса тела детей при рождении, а также следующие показатели:

Факторы риска:

- Асфиксия при рождении.
- Проведение реанимационных мероприятий при рождении.
- Естественные роды или кесарево сечение.
- Бактериовыделение у матери во время беременности.
- Лихорадка в родах.
- Признаки восходящего инфицирования плаценты (ВИП) по данным патоморфологического исследования.
- Наличие у ребенка центрального венозного катетера >72 ч.
- Диагностированный гемодинамически значимый ОАП.
- Полное парентеральное питание >72 ч.
- Начало энтеральных кормлений позже 72 ч от рождения.
- Явления НЭК.
- Проведение селективной деконтаминации кишечника.

Данные бактериологического исследования.

Место забора биологического материала: наружный слуховой проход, кал, кровь, трахеальный аспират, спинномозговая жидкость, слизистые оболочки носа и зева, посев фрагмента центрального катетера после его удаления.

Результаты исследования бактериальных культур систематизированы следующим образом: грамположительная кокковая флора: *Staph. aureus*, прочие стафилококки, *Enterococci*, *CNS*, прочие стрептококки, *GBS*. Кроме идентификации полученного изолята определялась его чувствительность/устойчивость к метициллину (оксациллину) и ванкомицину. Грамотрицательные палочки: *E. coli*, *HIB*, *L. monocytogenes*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*. Также идентифицировалось, явля-

ется ли выделенный штамм продуцентом бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и/или продуцентом карбапенемаз (Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, CRE).

Грибы: *C. albicans*, *C. crusei*, *C. glabrata*. Определялась чувствительность/устойчивость выделенного изолята к флюконазолу.

В последующем проведен статистический анализ достоверности различий указанных данных в группах детей с ранним и поздним неонатальным сепсисом.

Результаты и их обсуждение. Из 48 проанализированных историй болезни диагноз раннего неонатального сепсиса был установлен в 38 случаях, диагноз позднего сепсиса — в 10 случаях. Основным критерием, по которому дети были отнесены к той, или иной группе, было время начала манифестации сепсиса от момента рождения: менее 72 ч или 96 и более часов жизни. Общая характеристика когорты приведена в *табл. 2*.

Таблица 2

Общая характеристика новорожденных с ранним и поздним неонатальным сепсисом, включенных в исследование (n=48)

Показатель	EONS, n=38	LONS, n=10	p-value
Гестация, нед	33,1±4,6	32,1±4,1	0,457
Вес при рождении, г	2000±859	1787±758	0,451
Доношенные	10/38 (26,3%)	2/10 (20,0%)	0,517
Недоношенные	28/38 (73,4%)	8/10 (80,0%)	0,517
Дети <1500 г	16/28 (57,1%)	5/8 (62,5%)	0,559
Кесарево сечение	9/38 (23,7%)	5/10 (50,0%)	0,110

При сравнении детей с ранним и поздним неонатальным сепсисом не было найдено достоверных различий между группами ни по гестационному возрасту, ни по весу детей при рождении. Существенно отличалась лишь частота кесаревых сечений, которая была почти вдвое выше в группе позднего сепсиса (23,7% vs 50,0%). Критерий достоверности *p* составил 0,110, однако ввиду небольшого количества наблюдений данное значение коэффициента достоверности можно считать значимым.

При сравнении групп позднего и раннего неонатального сепсиса не обнаружено достоверных различий по частоте факторов риска, приведенных в *табл. 3*.

Таблица 3

Пре- и интранатальные факторы риска у новорожденных с ранним и поздним неонатальным сепсисом

Показатель	EONS, n=38	LONS, n=10	p-value
ВИП	15 (39,5%)	2 (20%)	0,401
Бактериовыделение у матери	19 (50%)	4 (40%)	0,419
Лихорадка в родах	2 (5,3%)	0 (0%)	0,623
Асфиксия в родах	26 (68,4%)	7 (70%)	0,623
Реанимация при рождении	25 (65,8%)	6 (60%)	0,503

Однако, сравнивая те же самые факторы риска у выживших и умерших детей независимо от формы сепсиса, получена достоверная почти двукратная разница (37,5% vs 62,5%, *p*=0,092) результатов частоты бактериовыделения у матерей (*табл. 4*).

Таблица 4

Пре- и интранатальные факторы риска у выживших и умерших новорожденных независимо от формы сепсиса

Показатель	Выжившие, n=32	Умершие, n=16	p-value
ВИП	11 (34,4%)	6 (37,5%)	0,538
Бактериовыделение у матери	12 (37,5%)	10 (62,5%)	0,092
Лихорадка в родах	2 (6,3%)	0 (0%)	0,440
Асфиксия в родах	20 (62,5%)	13 (40,6%)	0,162
Реанимация при рождении	20 (62,5%)	11 (34,4%)	0,462

Из постнатальных факторов риска, связанных с проведением интенсивной терапии и тяжестью состояния, следует отметить близкую к достоверной разницу в частоте проведения деконтаминации кишечника у детей с ранним и поздним неонатальным сепсисом. Однако в обеих группах практически у всех детей отмечались признаки длительной стойкой пищевой интолерантности, которую можно считать независимым фактором риска развития септического процесса у новорожденных (*табл. 5*).

Таблица 5

Постнатальные факторы риска у новорожденных с ранним и поздним неонатальным сепсисом

Показатель	EONS, n=38	LONS, n=10	p-value
Наличие ЦВК >72 ч	31 (81,6%)	8 (80%)	0,611
ОАП	18 (47,4%)	6 (60%)	0,362
ППП >72 ч	33 (86,8%)	10 (100%)	0,293
Начало кормления >72 ч	33 (86,8%)	10 (100%)	0,293
НЭК	23 (60,5%)	8 (80%)	0,223
Деконтаминация кишечника	16 (42,1%)	7 (70%)	0,112

Подтверждением вышесказанному следует считать близкую к достоверной разницу в частоте развития некротического энтероколита (56,3% vs 75%; *p*=0,172) у умерших и выживших новорожденных независимо от формы сепсиса (*табл. 6*).

Таблица 6

Постнатальные факторы риска у выживших и умерших новорожденных независимо от формы сепсиса

Показатель	Выжившие, n=32	Умершие, n=16	p-value
Наличие ЦВК >72 ч	24 (75%)	14 (87,5%)	0,272
ОАП	14 (43,8%)	9 (56,3%)	0,305
ППП >72 ч	28 (87,5%)	14 (87,5%)	0,664
Начало кормления >72 ч	28 (87,5%)	14 (87,5%)	0,664
НЭК	18 (56,3%)	12 (75%)	0,172
Деконтаминация кишечника	15 (46,9%)	8 (50%)	0,540

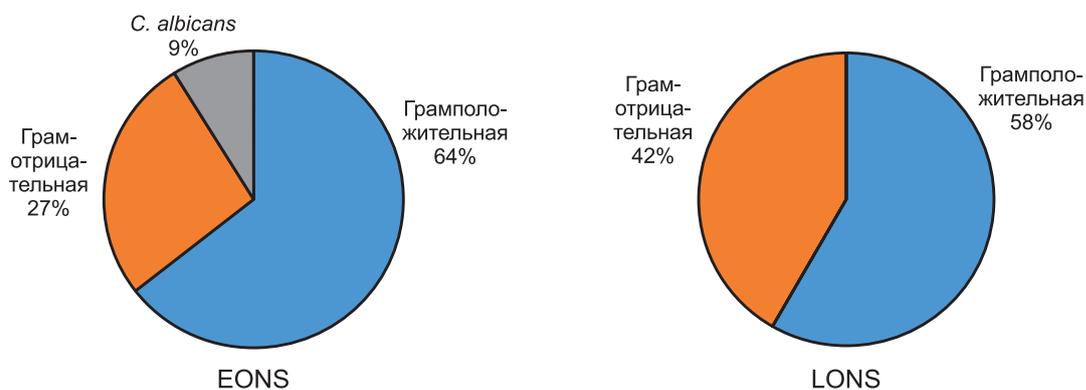


Рис. 1. Удельный вес выделенной грамположительной, грамотрицательной и грибковой флоры в исследуемых группах

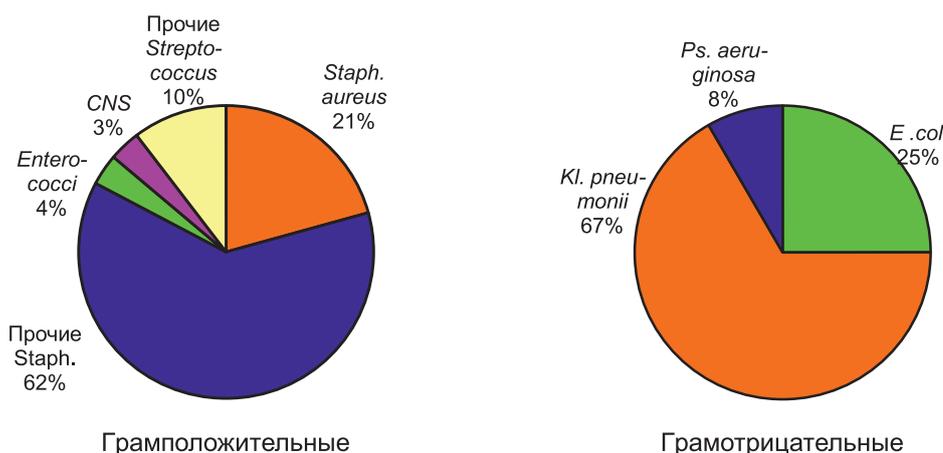


Рис. 2. Выделенные возбудители раннего неонатального сепсиса

Анализируя спектр выделенных возбудителей (рис. 1), следует отметить тот факт, что в отличие от данных, полученных в США и Западной Европе, где доминирующим этиологическим фактором развития, прежде всего, раннего неонатального сепсиса является гемолитический стрептококк группы В, в нашем исследовании не было обнаружено ни одного изолята GBC как в группе раннего, так и позднего сепсиса. Кроме того, не было выделено ни одного штамма гемолитической палочки, *L. monocytogenes*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *C. Crusei* и *C. glabrata*. Также в условиях ОАиТН ОДКБ за два года не выявлено ни одного случая позднего неонатального сепсиса грибковой этиологии.

В нашем исследовании основными этиологическими причинами развития как раннего, так и позднего сепсиса следует считать представителей грамположительной кокковой флоры.

Детально структура выделенных бактериальных изолятов представлена на рис. 2 (ранний) и рис. 3 (поздний неонатальный сепсис).

Среди возбудителей раннего неонатального сепсиса из грамположительных микроорганизмов доминировали различные стафилококки, включая золотистый. Из грамотрицательных палочек на первом месте оказалась клебсиелла пневмонии, которая в Европе и США традиционно считается характерной более для позднего (или внутригоспитального) сепсиса.

Эпидемиологическая структура возбудителей, выделенных у детей с поздним неонатальным сепсисом, была практически идентичной раннему, когда на первые места вышли представители стафилококков и клебсиелла. Интересным фактом следует считать отсутствие выделения у больных этой группы золотистого стафилококка. Поскольку данный возбудитель является одним из ведущих причин раневой и катетер-ассоциированной инфекции, то его отсутствие в микробном пейзаже отделения, на базе которого проводилось исследование, может объясняться существующей системой инфекционного контроля и адекватной антисептической обработкой рук персонала.

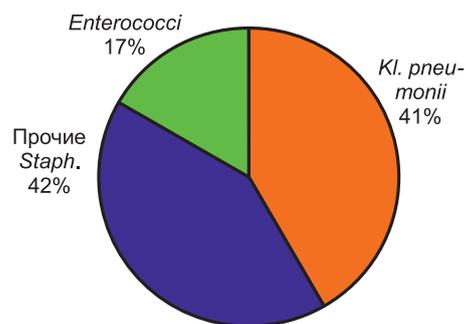


Рис. 3. Выделенные возбудители позднего неонатального сепсиса

Структура выделенной бактериальной флоры в зависимости от источника биологического материала представлена на рис. 4.

При исследовании контаминированности различных биологических сред и центральных венозных катетеров не было выявлено достоверной разницы между исследуемыми группами. Невысокий процент высеваемости с ЦВК также свидетельствует о достаточной профилактике катетерассоциированных инфекций. Низкая частота положительных гемокультур в обеих группах может объясняться, с одной стороны, фактом проведения антибактериальной терапии на этапах лечения до ОДКБ, с другой — требует пересмотра качества бактериологических сред, которые рутинно используются для обследования новорожденных. Обращает на себя внимание высокий процент контаминированности наружных слуховых проходов у детей. По данным зарубежных авторов, выделяемая из ушей новорожденных флора практически на 100% соответствует флоре материнских родовых путей. Таким образом, данный показатель коррелирует с частотой

бактериовыделения из наружных половых путей рожениц.

Данные о резистентности выделенной грамположительной и грамотрицательной флоры представлены на рис. 5 и 6 соответственно.

Тревожным оказался факт выделения значительного количества метициллина (или, точнее, оксациллина) — резистентных грамположительных кокков, и даже некоторое количество ванкомицин-резистентных стрептококков, чувствительных только к линезолиду.

Также должен настораживать факт, что в исследуемых группах в 100% выделенной синегнойной палочки продуцентами были бета-лактамазы расширенного спектра, а среди штаммов клебсиеллы пневмонии с множественной резистентностью 38% продуцировали карбапенемазы, т.е. были устойчивы ко всем известным антибиотикам, включая колиместатин (он же полимиксин Б). Следует отметить, что из 4 детей, у которых был выделен такой штамм, умерло двое, т.е. летальность составила 50%. При этом частота выделения данного штамма в группах раннего и позднего сепсиса была одинаковой.

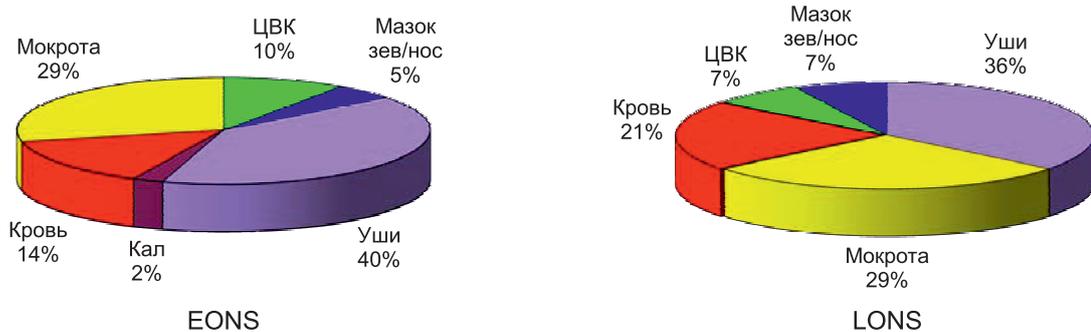


Рис. 4. Контаминация различных биологических сред организма и центральных венозных катетеров у новорожденных с ранним и поздним неонатальным сепсисом

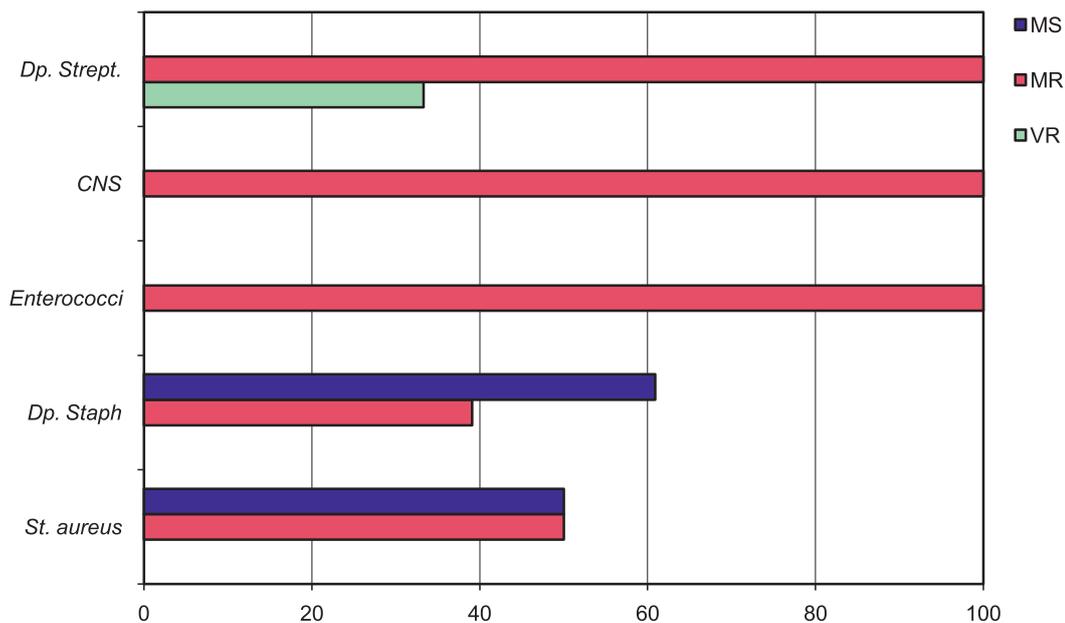


Рис. 5. Резистентность выделенной грамположительной кокковой флоры, %.

Примечание: MS — Methicillin-sensitive (метициллинчувствительный); MR — Methicillin-resistant (метициллинрезистентный); VR — Vancomycin-resistant (ванкомицинрезистентный).

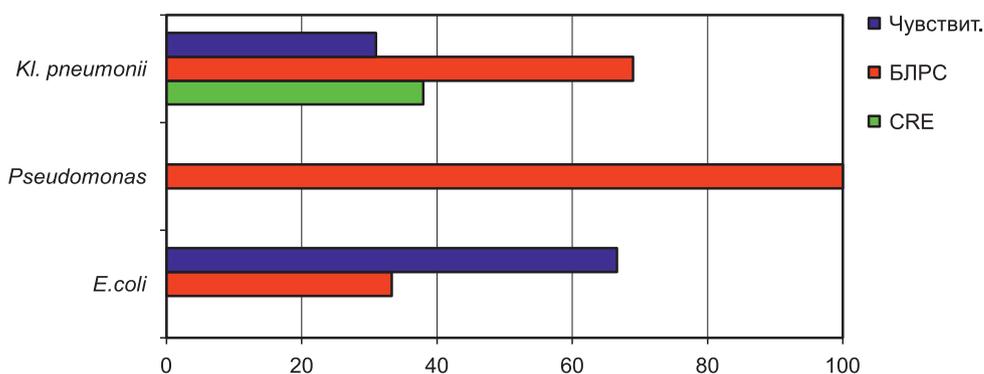


Рис. 6. Резистентность выделенных грамотрицательных палочек, %

Примечание: БЛРС — β-лактамазы расширенного спектра; CRE — Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (карбапенем резистентные энтеробактерии).

Таким образом, резюмируя вышесказанное, можно подчеркнуть следующие полученные в результате исследования факты:

1. Особенностью течения неонатального сепсиса на современном этапе является то, что стираются различия между ранним и поздним сепсисом как в отношении гестационного возраста и веса детей, так и в отношении факторов риска и даже представителей грамположительных и грамотрицательных штаммов.

2. По сути, единственным реальным отличием раннего и позднего неонатального сепсиса остается только время манифестации клинических признаков до или после 72 ч пребывания в стационаре.

3. Проведение оперативного родоразрешения уменьшает вероятность развития раннего сепсиса ($p=0,110$) вследствие того, что ребенок минует контаминированные родовые пути матери.

4. При этом бактериовыделение у матери увеличивает риск летального исхода при развитии сепсиса ($p=0,092$).

5. Проявления пищевой интолерантности: невозможность начала кормлений, НЭК являются предиктором развития как раннего, так и позднего неонатального сепсиса, независимо от гестационного возраста и веса ребенка

6. В настоящее время в отличие от стран Европы и США, в Украине не являются эпидемиологически значимыми для развития неонатального сепсиса такие возбудители, как гемолитический стрептококк группы В, листерии, гемофильная палочка и *Acinetobacter*.

7. В исследованных группах главную этиологическую роль играли грамположительные стафилококки а из грамотрицательных энтеробактерий — *Kl. pneumoniae*.

8. Особую тревогу вызывает выделение значительного количества полирезистентных как грамположительных, так и грамотрицательных изолятов.

Выводы:

1. По-видимому неонатальный сепсис в условиях отделений интенсивной терапии для новорожденных приобретает характер не столько отдельной нозологической формы, сколько синдрома. Его подразделение на ранний и поздний не влияет на выбор терапии и больше должен учитываться при

организации наблюдения за беременными, а также планировании мероприятий инфекционного контроля в стационарах.

2. Поскольку этиологическая структура неонатального сепсиса в Украине существенно отличается от данных США и Западной Европы, этот факт ставит под сомнение безоговорочную имплементацию существующих международных рекомендаций по антибактериальной терапии без собственных больших многоцентровых исследований этиологической структуры неонатального сепсиса, особенно данных о резистентности выделенных штаммов к используемым антибиотикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Anderson-Berry, A.L.* Neonatalsepsis / A.L. Anderson-Berry, T. Rosenkrantz. — 2014. — URL: <http://emedicine.medscape.com/article/978352-overview#a0101>
2. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis / G.J. Chan [et al.] // *PLoS Med.* — 2013. — Vol. 10(8). — P.e1001502.
3. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis / M.E. Hartman, W.T. Linde-Zwirble, D.C. Angus, R.S. Watson // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 14(7). — P.686—693.
4. *Malloy, M.H.* Chorioamnionitis: epidemiology of newborn management and outcome United States 2008 / M.H. Malloy // *Journal of Perinatology.* — 2014. — doi:10.1038/jp.2014.81.
5. Verbal autopsy: an analysis of the common causes of childhood death in the Barekese sub-district of Ghana / S. Manortey [et al.] // *Journal of Publ. Health in Africa.* — 2011. — Vol. 2(2). — doi:10.4081/jphia.2011.e18.
6. *Mathur, N.B.* Neonatal sepsis / N.B. Mathur // Elsevier. — 2010. — 104 p.
7. Newborn numbers // Healthy Newborn Network. — 2014. — URL: <http://www.healthynewbornnetwork.org/page/newborn-numbers>.
8. *Thomas, W.* Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? / W. Thomas, C.P. Speer // *Neonatology.* — 2011. — Vol. 99. — P.177—187.
9. Antimicrobial resistance: global report on surveillance // World Health Organization. — 2014. — URL: <http://www.who.int/drugresistance/en>

Поступила 24.10.2014