

УДК: 616-053.36:616.831:612.15]-071-073.432.19
DOI: 10.25284/2519-2078.1(94).2021.230608



СУРКОВ Д.М., КАПУСТИНА О.Г.

МІКРОБНИЙ ПЕЙЗАЖ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ: РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ

КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР», Дніпро

Мета роботи. Дослідити структуру, антенатальні та інтранатальні фактори ризику та результати лікування неонатального сепсису.

Матеріали і методи. У цьому дослідженні був використаний аналіз 137 історій хвороби новонароджених з 2015 по 2019 рік. Ми оцінили фактори ризику для матері, інтранатальну асфіксію, тривалість лікування, кількість днів на ШВЛ, наявність сепсису, некротичний ентероколіт, смертність.

Результати і обговорення. Більшість дітей мали вагу понад 2500 г (69,3%). Немовлят з масою тіла при народженні менше 1500 г становило 10,9%. 70,8% новонароджених надійшли протягом перших 24 годин після народження.

З моменту надходження у відділення серед усіх досліджуваних дітей з контамінацією флорою було 71%. Загальна летальність серед досліджуваних становила 14%.

У дітей до 29 тижнів вагітності ризик розвитку сепсису в 17,2 рази був вищий. ($p < 0,001$) У дітей до 1 кг ваги ризик прояву сепсису в 42,2 рази вищий. ($p < 0,001$)

Колонізація мікрофлорою матерів мала ризик розвитку інфекції у дітей в 4,36 рази вище. ($p < 0,001$)

З діагнозом сепсис більшість немовлят перевищували 2,5 кг, а смертність залишалася значно високою - 31,6-36,8% у всіх вагових групах ($p = 0,00001$) незалежно від ваги при народженні.

Більшість досліджуваних були дітьми старше 37 тижнів, але смертність була значно вищою в групі з 29-37 тижнів ($p = 0,00001$), залежно від терміну вагітності.

Материнська мікробна контамінація нараховувала до 38,7%, а наявність висхідного інфікування плаценти та хоріоамніоніту до 18,2% та достовірно пропорційно підвищували летальність у немовлят при материнських інфекціях до 23% ($p = 0,020$), а при інфекціях плаценти до 32% ($p = 0,008$).

Висновки. Ризик розвитку неонатального сепсису підвищувався при висхідній інфекції (хоріоамніоніт) у 6,65 рази ($p < 0,01$), при контамінації коагулазонегативною флорою в 5,83 ($p < 0,011$) та інвазивній респіраторній підтримці у 18,52 рази. ($p < 0,002$)

На рівень смертності впливають гестаційний вік менше 37 тижнів OR=13,81 ($p < 0,001$), маса тіла при народженні 1-1,5 кг OR=13,15 ($p < 0,001$), 1,5-2,5 кг OR=2,86 ($p = 0,043$), материнські фактори (вагінальна колонізація, висхідна інфекція) OR=3,22 ($p < 0,023$), висхідне інфікування плаценти OR = 4,32 ($p < 0,008$), наявність сепсису OR=15,56 ($p < 0,001$), некротичний ентероколіт OR=8,06 ($p < 0,001$) та CoNS OR=4,98 ($p < 0,033$).

Ключові слова: неонатальний сепсис; летальність; висхідне інфікування плаценти; контамінація мікробною флорою

ВСТУП

Проблема сепсису серед дітей та новонароджених не втрачає актуальності, бо близько в 3 млн. немовлят та 1,2 млн. дітей щорічно діагностують сепсис. З кожних 10 випадків смертей від сепсису у новонароджених третина викликана резистентною флорою [1–3].

Кожна 10 смерть, пов'язана з вагітністю та пологами, спричинена інфекцією у матері. З них 95% – у країнах з низьким та середнім рівнем життя [1–3].

Серед новонароджених з раннім сепсисом 85% манифестує протягом 24 годин (середній вік початку захворювання – 6 годин), 5% починаєть-

Для кореспонденції: Сурков Денис Миколайович, д.мед.н., завідувач відділенням анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених, КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР», Дніпро, Україна, e-mail: densurkov@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6456-8493>

ся протягом 24–48 годин і менший відсоток стартує протягом 48–72 годин. Найбільш швидкий початок відзначається у недоношених новонароджених [2–4].

Розвиток раннього сепсису пов'язаний з контамінацією мікроорганізмів від матері. Зараження може відбуватися гематогенно, трансплацентарно: поширення від інфікованої матері або, частіше, висхідне інфікування: при проходженні через шийку матки. Мікроорганізми, які колонізують сечостатеві шляхи матері, можуть передаватися новонародженим при проходженні через колонізований родовий канал при пологах [2–6].

Тому нашу увагу привернула можливість провести аналіз мікробної флори новонароджених, що надійшли до відділення, та виявити фактори ризику розвитку інфекційних ускладнень у цих немовлят.

МЕТА РОБОТИ

Нашою метою було дослідити структуру, антенатальні та інтранатальні фактори ризику, результати лікування неонатального сепсису на прикладі регіонального відділення анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених III рівня.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було проведено ретроспективне обсерваційне одноцентрове когортне дослідження 137 історій хвороб новонароджених за період 2015–2019 рр., що перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених (ВАІТН) КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР».

Критерії включення: діти від народження строком гестації від 22 тижнів та вагою вище 500 грам та не старше 7 днів від народження.

Критерії виключення: діти строком гестації менше 22 тижнів та вагою нижче 500 грам та новонароджені старше 7 днів від народження.

Всім дітям проводилась рутинна інтенсивна терапія відповідно до Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року №225.

Методом стратифікації був проведений розподіл дітей на групи за віком гестації: до 29 тижнів (n=10), з 29 до 37 тижнів (n=29), більше 37 тижнів (n=98). За вагою при народженні: до 1 кг (n=5), від 1–1,5 кг (n=10), від 1,5–2,5 кг (n=27), більше 2,5 кг (n=95). За терміном надходження до відділення: до 24 годин від народження (n=97), 24–48 години (n=10), 48–72 години (n=3), більше 72 годин (n=27).

Фактори ризику, що враховувалися: наявність хоріоамніоніту, висхідного інфікування плаценти, контамінація мікробіологічною флорою матері та дитини, наявність асфіксії в пологах та розвиток інфекційних ускладнень та/або сепсису у немовлят.

Мікробіологічні показники, що досліджувалися: Грам-негативна (Гр–), Грам-позитивна (Гр+) флора, гриби, чутливість до антибіотиків, походження матеріалу (мокротиння, сеча, кров, кал, слина, посів з вух, катетери та інші).

Клініко-статистичні показники, на які орієнтувалися: летальність, тривалість лікування, надходження на ШВЛ / НШВЛ, захворюваність на некротичний ентероколіт (НЕК) та сепсис.

У якості кінцевих показників були включені: тривалість проведення штучної вентиляції легень та взагалі респіраторної підтримки (включаючи неінвазивну вентиляцію), тривалість знаходження у відділенні інтенсивної терапії та в цілому у лікарні до виписки, а також небажані наслідки лікування, такі як летальність та/або розвиток ускладнення у вигляді НЕКу та сепсису.

Статистичну обробку матеріалів дослідження було проведено з використанням пакету програмного забезпечення STATISTICA 12.6 (2015) у відповідності до загальноприйнятих стандартів математичної статистики. Для порівняння між групами використовувався коефіцієнт кореляції Спірмена. Для непараметричних даних первинна статистична обробка даних включала розрахунок медіани M, 25% та 75% перцентилів. Для статистичного порівняння значень досліджуваних груп використовували U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test). Критерій $p < 0,05$ був прийнятий як значущий в усіх тестах.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Всього проаналізовані результати лікування 137 новонароджених. З них 118 дітей були виписані додому. На момент надходження 71% дітей серед досліджуваних вже були контаміновані мікробіологічною флорою. Загальна летальність серед усіх досліджуваних склала 14%.

В залежності від часу надходження найвища летальність до 20% була в групі дітей, що надійшли від 24 до 48 годин від народження ($p=0,580$).

Загальна структура мікрофлори серед новонароджених була в 53% представлена Гр– флорою, 36% Гр+ флорою та 11% грибами. Показники летальності в залежності від збудників були схожі у всіх досліджуваних: найбільший відсоток від Гр– флори (53%), менший від Гр+ флори (29%) та ще менше від грибкової флори (18%). В порівнянні з 2012–2013 роками, де збудниками раннього неонатального сепсису була в 64% Гр– флора, а Гр+ флора 27% та гриби 9%, на відміну від розвитку пізнього сепсису: де 58% Гр+ флора, а 42% Гр– флора.

Аналізуючи дані згідно терміну гестації, потрібно відзначити, що більшість склали діти більше 37 тижнів (72%). Натомість в структурі летальності значення були вищими в групі від

29 до 37 тижнів (68%) ($p=0,00001$), що підтверджує, що сепсис у недоношених немовлят розвивається стрімкіше та агресивніше.

Контамінація мікробною флорою в залежності від гестаційного віку та ваги при народженні не мала достовірної різниці, бо Гр- флора превалювала у всіх досліджуваних групах.

Стратифікація летальності в залежності від ваги при народженні у немовлят, що розвинули інфекційні ускладнення виявилася майже однаковою (31,6% діти більше 2,5 кг; 31,6% - від 1 до 1,5 кг та 36,8% 1,5 до 2,5 кг).

Оскільки 70% немовлят при надходженні мали контамінацію патогенної та/або умовно-патогенної флори, летальність серед них була високою до 14% ($p=0,090$). Материнська мікробна контамінація нараховувала до 38,7%, а наявність висхідного інфікування плаценти та хоріоамніоніту 18,2% достовірно пропорційно підвищували летальність при материнських інфекціях до 23% ($p=0,020$), а при інфекціях плаценти до 32% ($p=0,008$).

Серед біологічних зразків більшість з патогенною флорою – це аналізи калу (42%), центральні венозні катетери – 18%, вуха – 17% та мокротиння – 13%. Цим можна пояснити розвинення НЕКу у цих хворих (27,7%) та відтермінований початок ентеральних годувань.

Тенденції Гр+ ізолятів за період 2009–2013 років показують збільшення коагулазонегативного коккового сепсису, при цьому більшість ізолятів метицилін резистентні (MRSA), та вперше з'явилась флора ванкоміцин-резистентна (VR), враховуючі дані 2014–2019 років – таких патогенних резистентних штамів стало ще більше.

Згідно аналізу чутливості Гр- флори був виявлений високий рівень мультирезистентності. Прикро, бо в порівнянні з 2009–2013 роками в 2014–2019 роках з'явилися Гр- штами карбапенем-резистентні (CRE: *Klebsiella*, *Pseudomonas*).

Серед грибкових ізолятів зберігається 100% чутливість до амфотерицину В, 80% чутливі до ністатину, 55% зберігають чутливість до флюконазолу.

Узагальнюючи отримані дані, треба відзначити, що факторами ризику, які впливають на підвищення летальності, є асфіксія при народженні, НЕК, розвиток сепсису.

Фактори ризику розвинення сепсису з боку дитини: гестаційний вік менше 29 тижнів в 17,17 разів підвищує ризик розвитку сепсису (95% СІ 3,42–86,05; $p<0,001$), гестаційний вік менше 37 тижнів відповідно в 10,99 разів (95% СІ 4,30–28,04; $p<0,001$), маса тіла до 1 кг в 42,2 рази (95% СІ 2,26–786,6; $p<0,001$), до 1,5 кг в 17,17 рази (95% СІ 3,42–86,05; $p<0,001$).

З боку матері наявність контамінації флорою пологових шляхів збільшує вірогідність інфекції у

дитини в 4,36 рази (95% СІ 1,88–10,08; $p<0,001$), а якщо є плацентарна інфекція, то в 6,65 разів (95% СІ 2,60–16,96; $p<0,001$). Якщо виникла інтранатальна асфіксія, то ризик сепсису зростає в 2,67 рази (95% СІ 0,86–8,28; $p<0,099$). Якщо дитина знаходиться на ШВЛ та/або НШВЛ, то ризик інфікування в 18,52 разів (95% СІ 1,09–313,9; $p<0,002$) вищий, ніж без респіраторної підтримки. За наявності Гр- флори в 2,08 рази (95% СІ 0,90–4,81; $p<0,084$), а безпосередньо носійство *Klebsiella* підвищує розвиток септичного процесу в 2,55 рази (95% СІ 1,12–5,79; $p<0,029$).

ВИСНОВКИ

Згідно проведеному аналізу, слід зазначити, що ризик розвитку неонатального сепсису підвищувався при висхідній інфекції (хоріоамніоніт) у 6,65 рази ($p<0,01$), за наявності коагулазонегативної культури в 5,83 ($p<0,011$) та при тривалій інвазивній респіраторній підтримці у 18,52 рази ($p<0,002$).

На рівень смертності впливають гестаційний вік менше 37 тижнів OR=13,81 ($p<0,001$), маса тіла при народженні 1–1,5 кг OR=13,15 ($p<0,001$), 1,5–2,5 кг OR= 2,86 ($p=0,043$), материнські фактори (вагінальна колонізація, висхідна інфекція) OR=3,22 ($p<0,023$), висхідне інфікування плаценти OR= 4,32 ($p<0,008$), наявність сепсису OR=15,56 ($p<0,001$), некротичний ентероколіт OR=8, 06 ($p<0,001$) та колонізація CoNS OR =4,98 ($p<0,033$).

Фінансування / Funding
Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 16.01.2021

Після доопрацювання / Revised: 20.01.2021

Прийнято до друку / Accepted: 24.01.2021

Опубліковано онлайн / Published online: 30.04.2021

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Gollehon N.S. Neonatal Sepsis Treatment & Management/ Nathan S. Gollehon, M. Aslam [et al.] // *Medscape*. – 2019.
2. Hassanein W. Bacteria Isolated from a Neonatal Intensive Care Unit at an Egyptian University Hospital: Antibiotic Susceptibility and Virulence Factors / W. Hassanein, H. Elsayed, R. El-Sokkary and A. Mekky // *Annals of Microbiology and Immunology*. – 2019. - Volume 2 / Issue 1 /Article 1010/ P. 1-7
3. Paolucci M. How Can the Microbiologist Help in Diagnosing Neonatal Sepsis? / M. Paolucci, M. Paola Landini and Vittorio Sambri // *International Journal of Pediatrics*. – 2012. doi: 10.1155/2012/120139
4. van den Hoogen A. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents / A.van den Hoogen, L.J. Gerards, M.A. Verboon-Macielek [et al.] // *Neonatology*. – 2010. – 97 (1). – P. 8-22. [Medline].
5. Berardi A. Strategies for preventing early-onset sepsis and for managing neonates at-risk: wide variability across six Western countries / A. Berardi, C. Rossi, C. Spada [et al.] for the GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. - 32 (18). - 3102-3108. [Medline].
6. Weston E.J. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. / E.J. Weston, T. Pondo, M.M. Lewis [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2011 – 30 (11) – 937-941. [Medline].

СУРКОВ Д.Н., КАПУСТИНА О.Г.

МИКРОБНИЙ ПЕЙЗАЖ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Цель работы. Исследовать структуру, антенатальные и интранатальные факторы риска и результаты лечения неонатального сепсиса.

Материалы и методы. В этом исследовании был использован анализ 137 историй болезни новорожденных за период с 2015 по 2019 года. Мы оценили материнские факторы риска, интранатальную асфиксию, длительность лечения в отделении, количество дней на ИВЛ, развитие сепсиса, некротического энтероколита, смертность.

Результаты и обсуждение. Большинство исследуемых новорожденных были более 2500 г (69,3%). Новорожденные с массой тела при рождении менее 1500 г составили 10,9%. 70,8% новорожденных поступили в отделение в течение первых 24 часов после рождения.

С момента поступления в отделение детей, которые были контаминированы флорой составили 71%, смертность среди них составила 14%.

У новорожденных до 29 недель гестации риск развития сепсиса был в 17,2 раза выше. ($p < 0,001$) У детей весом до 1 кг риск проявления сепсиса был в 42,2 раза выше. ($p < 0,001$)

Колонизация микрофлорой матерей повышает риск развития инфекции у детей в 4,36 раза выше. ($p < 0,001$)

Сепсис был диагностирован у новорожденных с весом выше 2,5 кг, а смертность оставалась достаточно высокой от 31,6 до 36,8% во всех весовых группах ($p = 0,00001$) вне зависимости от веса при рождении.

Большинство исследуемых были новорожденные старше 37 недель гестации, но смертность была значительно выше в группе детей с 29 до 37 недель ($p = 0,00001$).

Материнская микробная контаминация насчитывала до 38,7%, а наличие восходящего инфицирования плаценты и хориоамнионита до 18,2% и достоверно пропорционально повышали летальность у младенцев при материнских инфекциях до 23% ($p = 0,020$), а при инфекциях плаценты до 32% ($p = 0,008$).

Выводы. Риск развития неонатального сепсиса повышался при восходящем инфицировании плаценты (хориоамнионит) в 6,65 раза ($p < 0,01$), контаминацией коагулазонегативной флорой в 5,83 ($p < 0,011$) и проведением респираторной поддержки в 18,52 раза. ($p < 0,002$)

На уровень смертности влияют гестационный возраст ребенка менее 37 недель $OR = 13,81$ ($p < 0,001$), масса тела при рождении 1-1,5 кг $OR = 13,15$ ($p < 0,001$), 1,5-2,5 кг $OR = 2,86$ ($p = 0,043$), материнские факторы (вагинальная колонизация, восходящая инфекция) $OR = 3,22$ ($p < 0,023$), восходящее инфицирование плаценты $OR = 4,32$ ($p < 0,008$), наличие сепсиса $OR = 15,56$ ($p < 0,001$), некротический энтероколит $OR = 8,06$ ($p < 0,001$) и CoNS $OR = 4,98$ ($p < 0,033$).

Ключевые слова: неонатальный сепсис; летальность; восходящее инфицирование плаценты; контаминация микробной флорой.

SURKOV D., KAPUSTINA O.

MICROBIAL LANDSCAPE OF THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Objective. To investigate the structure, antenatal and intranatal risk factors and results of treatment of neonatal sepsis.

Materials and methods. This study used analysis of 137 case histories of newborns from 2015 to 2019. We evaluated maternal risk factors, intrapartum asphyxia, duration of treatment, number of days on mechanical ventilation, the presence of sepsis, necrotic enterocolitis, mortality.

Results and discussion. Most children were over 2500 g (69.3%). In infants with a birth weight lower than 1500 g were 10.9%. 70.8% of newborns received in the first 24 hours after birth.

From the moment of admission to the department, among all infected children was 71%, mortality was 14%.

In children under 29 weeks of gestation, the risk of developing sepsis is 17.2 times higher. ($p < 0.001$) In children under 1 kg of weight, the risk of manifestation of sepsis is 42.2 times higher. ($p < 0.001$)

The maternal colonization have the risk of developing a child's infection is 4.36 times higher. ($p < 0.001$)

With a diagnosis of sepsis most infants were more than 2.5 kg and mortality remained significantly high 31.6-36.8% in all weight groups (0.00001), depending on birth weight.

The majority of the applicants were children over 37 weeks, but mortality was significantly higher in the group from 29-37 weeks (0.00001), depending on the term of gestation.

Among the studied mothers, up to 53% were maternal colonization and in this group the mortality of children was significantly higher than 23% ($p = 0.020$).

However, in the group of children where there were signs of ascending infection of the placenta (there were 25%) mortality was still significantly higher by 1.4 times, 32% ($p = 0.008$).

Conclusions. The risk of developing neonatal sepsis was increased in ascending infection (clinical chorioamnionitis) in 6.65 times, ($p < 0.001$), the presence of a coagulase-negative culture by 5.83 ($p < 0.011$) and invasive respiratory therapy by 18.52 times. ($p < 0.002$)

Mortality rates are affected by gestational age $OR = 13.81$ ($p < 0.001$), birth weight 1-1.5 kg $OR = 13.15$ ($p < 0.001$), 1.5-2.5 kg $OR = 2.86$ ($p = 0.043$), maternal factors (vaginal colonization, ascending infection) $OR = 3.22$ ($p < 0.023$), infection of placental membranes $OR = 4.32$ ($p < 0.008$), the presence of sepsis $OR = 15.56$ ($p < 0.001$), necrotic enterocolitis $OR = 8.06$ ($p < 0.001$) and CoNS $OR = 4.98$ ($p < 0.033$).

Key words: neonatal sepsis; mortality; vaginal colonization, ascending infection; infection of placental membranes.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

СУРКОВ Д.М. – дизайн дослідження, концепція статті, науковий інтерес і керівництво роботою, назва роботи, контроль дослідження;

КАПУСТИНА О.Г. – виконання дослідження, обробка даних, написання статті.