

Г.А. Самсыгина

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС

РУКОВОДСТВО

2-е издание, переработанное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
Предисловие.	5
Глава 1. История развития учения о сепсисе	8
Глава 2. Определение неонатального сепсиса	15
Глава 3. Факторы, предрасполагающие к развитию сепсиса в периоде новорожденности	20
Глава 4. Эпидемиология	34
4.1. Частота сепсиса	34
4.2. Смертность от сепсиса	36
Глава 5. Классификация сепсиса	38
Глава 6. Этиология сепсиса	45
Глава 7. Факторы риска развития сепсиса новорожденных	57
Глава 8. Патогенез неонатального сепсиса	63
Глава 9. Патоморфология сепсиса.	74
Глава 10. Клиническая картина сепсиса новорожденных	81
Глава 11. Септический шок у новорожденных.	98
Глава 12. Диагностика сепсиса новорожденных	106
Глава 13. Дифференциальная диагностика сепсиса.	122
Глава 14. Лечение сепсиса новорожденных	132
14.1. Общие положения	132
14.2. Этиологическое лечение сепсиса и септического шока	133
14.3. Патогенетическая терапия сепсиса	148
14.4. Нутритивная поддержка.	172
14.5. Восстановительная терапия и реабилитация	178
Глава 15. Профилактика сепсиса новорожденных	180
Литература	185

ЭТИОЛОГИЯ СЕПСИСА

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что этиологическая структура сепсиса новорожденного со временем медленно, но изменяется. Причем невозможно определить какую-либо одну причину этого изменения, так как действуют различные факторы. Во-первых, оказывает влияние характер антибактериальной терапии, используемой у новорожденных. Во-вторых, играет роль доминирующая микрофлора половых органов матери, которая тоже со временем меняется. В-третьих, играет роль зрелость новорожденного, и рождение все большего количества глубоко и экстремально недоношенных детей в последние годы оказывает несомненное влияние на этиологическую структуру сепсиса. В-четвертых, играет роль дальнейшее развитие микробиологии, что позволяет идентифицировать штаммы микроорганизмов, ранее не идентифицированные. Также играют роль ряд других факторов: трансформация патогенных свойств микроорганизмов, изменение реактивности макроорганизма ребенка и т.д. Так, в последнее время среди позднего нозокомиального сепсиса возрастает удельный вес полимикробного сепсиса, составляющего от 10 до 30% случаев. При этом особо следует подчеркнуть появление вирулентных штаммов, устойчивых к многочисленным антимикробным агентам, таких, например, как метициллинрезистентные энтерококки и стафилококки, или появление штаммов грамотрицательной микрофлоры с расширенным спектром антимикробной устойчивости.

Итак, этиологическая структура сепсиса новорожденных со временем не резко, но меняется. Так, у нас в стране, по данным А.Д. Островского и А.С. Воробьева [9], в 1970 г. у 95% больных сепсисом новорожденных из крови и гнойных очагов высеивался золотистый стафилококк в монокультуре или в ассоциации с другими микробами. По данным Г.И. Нижарадзе и И.В. Павленишвили [31], в 1980 г. доля стафилококка в этиологии сепсиса составляла 86%, что близко к данным, приводимым А.Д. Островским и А.С. Воробьевым. А к 1982 г. удельный вес золотистого стафилококка в этиологии сепсиса снизился, по данным тех же Г.И. Нижарадзе и И.В. Павленишвили, до 73,1%.

Надо сказать, что в 1950-х годах прошлого столетия этиологическая структура сепсиса новорожденных в США была также представлена *S. aureus*, но наряду с ним обнаруживалась и *E. coli* [23]. С 1950-х по 1980-е годы, хотя этиология сепсиса по-прежнему была преимущественно представлена *S. aureus*, все большее внимание в США уделяется бета-гемолитическому стрептококку группы В (GBS). Возрастание роли GBS в этиологии сепсиса П. Дефис и Д. Гетефорд [19] связывали с изменением микрофлоры половых путей женщин детородного возраста в связи с изменением моды и ношением ими джинсов и брюк. Частота перинатальных инфекций, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы В (*Streptococcus agalactae*), увеличивалась в США буквально стремительно, и к началу 1980-х годов стрептококк группы В стал наиболее частым возбудителем неонатального сепсиса в США.

В нашей стране, как отмечено выше, в эти годы еще господствовали в этиологической структуре неонатального сепсиса стафилококки. Наибольшее снижение удельного веса стафилококков в этиологии сепсиса отметили мы в своей работе 1980–1985 гг. [20]. По нашим данным, сепсис новорожденных в этот период времени только в 48,9% случаев вызывался стафилококками, в 3% — стрептококками пневмонии. Бета-гемолитический стрептококк группы В не был выявлен ни в одном случае неонатального сепсиса. Но отмечалось, что в 35,9% случаев сепсис новорожденных вызывался грамотрицательной флорой. Анаэробы как причина сепсиса были зарегистрированы в 1% случаев. В 10,2% случаев сепсис был вызван ассоциацией возбудителей.

Характерно, что видовая идентификация выделенных от больных сепсисом новорожденных детей стафилококков показала, что золотистый стафилококк, которому отводилась решающая роль в этиологии сепсиса в предшествующие годы, был идентифицирован нами только в 32,9% всех случаев стафилококковых заболеваний сепсисом, то есть в 1/3 случаев. В 67,1% случаев стафилококки относились к коагулазоотрицательным штаммам. Главным образом это был *S. epidermidis* (29,5%), но довольно большую роль играли *S. haemolyticus* (7,9%) и *S. xylosum* (11,4%). Причем изучение ферментативной активности штаммов КОС выявило их высокую гемолитическую, ДНК-азную и лецитинилазную активность и высокую антибактериальную устойчивость, порой даже более высокую, чем у *S. aureus*. А среди грамотрицательной микрофлоры первое место занимала *E. coli* (в 8,2% случаев сепсиса новорожденных). Второе место занимала *Ps. aerogenosa* (6,1%), третье место — *K. pneumoniae* (4,1% случаев), четвертое и пятое места заняли *Enterobacter* и *Cerratia marsensens* (по 2% случаев). То есть грамотрицательная флора была достаточно разнообразной.

В то время в обзоре «Etiology and Clinical Signs of serious infections in young infants in developing countries: a WHO collaborative study», опубликованном в 1999 г., экспертами ВОЗ была проанализирована этиология тяжелых инфекций, в том числе и сепсиса, у детей первых трех месяцев жизни. Эксперты ВОЗ пришли к выводу, что сепсис в развивающихся странах вызывается стафилококками, кишечной палочкой и клебсиеллой, в то время как в индустриально развитых странах сепсис новорожденных вызывается преимущественно стрептококками группы В [32]. Но с чем это связано, они не писали.

Спустя 10 лет, в 1996 г., исследование этиологической структуры неонатального сепсиса повторили [33]. В этот период времени выявили гемолитический стрептококк группы В, но только в 3% случаев. В США же в 1990-х годах, по общему признанию специалистов, основную роль в этиологии раннего сепсиса новорожденных играли гемолитические стрептококки группы В. А в этиологии позднего сепсиса — *E. coli*. Однако уже в этот период времени в США заявил о себе коагулазонегативный эпидермальный стафилококк, который в настоящее время наблюдается среди новорожденных все чаще. И в 2008–2009 гг. в США в эпидемиологии раннего сепсиса имелась четкая тенденция к снижению заболеваемости сепсисом, вызванным GBS: с 3,2 на 1000 новорожденных до 2 на 1000 новорожденных. Это было связано, как предполагают специалисты, с осуществлением пренатального скрининга GBS-инфекции и лечения ее у беременных женщин. Наряду с этим в этиологии раннего сепсиса все большую роль с 2009 по 2015 г. играют такие дополнительные, как выразились A.L. Anderson-Berry и соавт. [23], микроорганизмы, как *L. monocytogenes*, *H. influenzae*, *Enterobacter aerogenes* и различные виды *Bacteroides* и *Clostridium*. Этиология позднего сепсиса новорожденных в США включает коагулазонегативные стафилококки, золотистый стафилококк, кишечную палочку, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* и анаэробов [23, 34]. В 2015–2016 гг. в США отмечено, что при раннем неонатальном сепсисе все большую роль играют *Ureaplasma urealyticum* *parvum*, которые выделяются при бактериальной инфекции плаценты у матерей, особенно при недонашивании. При позднем сепсисе преобладают КОС и представители кишечной флоры [16].

В России в начале XXI в. этиологическая структура сепсиса новорожденных характеризуется тем, что частота грамположительного и грамотрицательного сепсиса приблизительно равна. Она представлена такими грамположительными бактериями, как *Streptococcus agalactae*, но в значительно меньшем количестве, чем в США, *Staphylococcus spp.* и в небольшом количестве — *Enterococcus spp.* Выросла частота сепсиса,

вызываемого неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*), а также *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра действия, и *Enterobacter cloacae*. Анаэробная флора составляет 1,0–1,5% случаев. *L. monocytogenes*, *H. influenzae* тоже встречаются в качестве причины сепсиса, но чаще у доношенных новорожденных, и частота их невелика — не более 1,5% всех вместе взятых микроорганизмов.

Ранний сепсис новорожденных возникает, как известно, вследствие инфицирования ребенка от матери трансплацентарно или восходящим путем через шейку матки, например при инфекции в мочеполовых путях матери или при прохождении ребенка в родах через инфицированный и колонизированный микроорганизмами родовой канал. Микроорганизмами, которые чаще всего связаны с ранним наступлением сепсиса новорожденных в России, являются КОС, затем уже *Streptococcus* группы В, *Klebsiellapneumoniae*, *E. coli* и *Listeria monocytogenes*. Но *E. coli* и *Listeria monocytogenes* составляют в настоящее время где-то по 0,5–1,0%, а *Haemophilus influenzae* и того меньше.

Таким образом, ранний сепсис в России по этиологии обусловлен преимущественно грамположительной кокковой микрофлорой. Среди возбудителей раннего неонатального сепсиса из грамположительных микроорганизмов доминируют различные стафилококки, включая золотистый стафилококк. Из грамотрицательных палочек на первом месте оказалась клебсиелла пневмонии, которая в Европе и США традиционно считается характерной для позднего (или внутригоспитального) сепсиса.

Поздний неонатальный сепсис обычно является следствием постнатального инфицирования новорожденного. При позднем сепсисе в России основными возбудителями являются КОС, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, а стрептококки группы В встречаются крайне редко. Наряду со стафилококками и представителями семейства кишечных приобретают все большее значение такие грамотрицательные возбудители, как псевдомонады и энтеробактер. В порядке частоты выделения грамотрицательных микроорганизмов они располагаются следующим образом: *Klebsiella spp.*, *E. coli* и *Pseudomonas spp.* Такие возбудители, как КОС, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, выступают в роли возбудителей позднего нозокомиального сепсиса у пациентов отделений патологии новорожденных, ОРИТ новорожденных, у новорожденных, находящихся на ИВЛ и парентеральном питании, у хирургических больных, а также при сосудистой или мочевого катетеризации новорожденных и т.д. Тревожным оказался факт выделения значительного количества метициллина резистентных грамположительных кокков. Синегнойная

палочка обладала бета-лактамазным расширенным спектром, а среди штаммов клебсиеллы пневмонии с множественной резистентностью 38% продуцировали карбапенемазы [34]. Тревожным оказался также факт выделения значительного количества полирезистентных грамположительных и грамотрицательных изолятов.

Надо сказать, что на этиологическую структуру постнатального позднего сепсиса новорожденного в каждом конкретном случае существенное влияние оказывает локализация первичного септического очага. Например, в этиологии внебольничного, нозокомиального пупочного сепсиса ведущую роль играют стафилококки и, в меньшей степени, кишечная палочка, а в этиологии внебольничного кожного и риноконъюнктивального сепсиса — стафилококки и β -гемолитические стрептококки группы А. Также можно отметить определенную избирательность спектра возбудителей госпитального, нозокомиального сепсиса в зависимости от входных ворот инфекции. Например, при сепсисе, связанном с катетеризацией новорожденного, преобладающую роль играют КОС, хотя в ряде случаев отмечается смешанная генерализованная инфекция, обусловленная ассоциацией стафилококков и грибов рода *Candida albicans*. При абдоминальном госпитальном сепсисе преобладающими микроорганизмами являются такие возбудители, как энтерококки, энтеробактер, синегнойная палочка, анаэробы.

В табл. 6.1 приведен перечень наиболее вероятных возбудителей сепсиса новорожденных в зависимости от локализации первичного очага.

Таблица 6.1

Наиболее вероятные возбудители сепсиса у новорожденных в зависимости от локализации первичного очага инфекции

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Пупочная рана	<i>S. aureus</i> <i>et epidermidis</i> . <i>E. coli</i>
Легкие, в том числе ИВЛ-ассоциированный легочный сепсис	<i>K. pneumonia</i> . <i>S. aureus et epidermidis</i> . <i>Ps. aeruginosae</i> . <i>Acinetobacter spp.</i>
Кишечный	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i>
Абдоминальный (хирургический)	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Ps. aeruginosae</i> . <i>Анаэробы</i>

Окончание табл. 6.1

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Кожа. Риноконъюнктивальная область	<i>S. epidermidis et aureus.</i> <i>S. pyogenis et viridans</i>
Ротоносоглотка. Среднее ухо	<i>S. epidermidis et aureus.</i> <i>S. pyogenis et viridans.</i> <i>E. coli</i>
Мочевые пути	<i>E. coli</i> и другие виды семейства <i>Enterobacteriaceae.</i> <i>Enterococcus spp.</i>
Внутривенный катетер	<i>S. epidermidis.</i> <i>S. epidermidis</i> и грибы рода <i>Candida</i>

Необходимо также помнить, что сепсис у новорожденного, особенно ранний сепсис у недоношенных детей, нередко развивается на фоне внутриутробного инфицирования, вызванного энтеровирусами или *Coxsackievirus*, вирусами простого герпеса, цитомегаловирусом, реже — вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), токсоплазмами. В этом случае мы говорим о генерализованной бактериально-вирусной инфекции новорожденного, уточняя по возможности этиологию вирусного и бактериального компонентов.

В ряде случаев, главным образом при позднем нозокомиальном, госпитальном сепсисе новорожденного, развивается генерализованная грибково-бактериальная инфекция, вызванная грибами *Candida albicans* в ассоциации с бактериальным компонентом. Реже в качестве возбудителя такой генерализованной инфекции выступают другие виды гриба рода *Candida*: *C. parapsilosis*, *C. glabrata* или *C. tropicalis*.

Теперь подробнее об основных возбудителях сепсиса новорожденных.

Бета-гемолитический стрептококк группы В. Согласно данным зарубежных неонатологов, он до недавнего времени являлся наиболее частым возбудителем раннего неонатального сепсиса. Стрептококк группы В имеет капсулу из типоспецифических углеводов, которые ковалентно связаны с пептидогликаном клеточной стенки и определяют принадлежность к определенным серотипам. Наиболее часто встречаются серотипы Ia, Ib, II, III, IV, V, VI и VIII. При сепсисе новорожденных чаще всего встречается III серотип. На втором месте стоят Ia и V серотипы [37, 38]. Представители стрептококка группы В на питательных средах и в организме человека синтезируют внеклеточные стрепто-

дорназу, стрептолизины, стрептокиназу, лейкоцидин, бактериоцины. Кроме того, они имеют капсулу, состоящую из гиалуроновой кислоты, которая затрудняет их фагоцитоз.

Считается, что стрептококки группы В (*Streptococcus agalactae*) являются представителями нормальной микрофлоры человека. В большинстве случаев носительство их бессимптомно у взрослых; у детей, вышедших из периода новорожденности, стрептококки группы В сепсис не вызывают. Также известно, по данным в основном исследователей США, что у 10–30% беременных женщин генитальный тракт и нижние отделы желудочно-кишечного тракта заселены GBS. Однако до сих пор остается неясным, почему же именно GBS с такой частотой переходят в процессе родов к плоду и новорожденному ребенку, так как материнский генитальный тракт заселен разнообразными схожими с GBS или даже более патогенными бактериями, однако они не играют такой эпидемиологической роли, как GBS. Причем инфекционный процесс развивается только у той части новорожденных, которая колонизируется GBS в родах [35–37].

Передача новорожденному стрептококков группы В от матери-носительницы стрептококка составляет 42–72% случаев. Причем примерно 2/3 инфицированных стрептококком новорожденных остаются бессимптомными носителями этой инфекции. Сразу после родов у детей от колонизированных GBS матерей происходит заселение кожи, носоглотки, ротоглотки, конъюнктивы и пуповины GBS. Однако, несмотря на высокий уровень вертикальной передачи микроорганизмов от матери к ребенку, реальная частота клинической стрептококковой инфекции у новорожденных составляет на каждые 100 инфицированных новорожденных только 1 случай клинически явной инфекции в виде стрептококковой врожденной пневмонии, сепсиса и/или менингита. Причем среди заболевших преобладают недоношенные дети и дети, рожденные в затяжных или осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек, родах [36–38]. Полагают, что в реализации стрептококковой инфекции у новорожденного играют немаловажную роль уровень колонизации микроорганизмами генитального тракта матери и уровень антител к стрептококку группы В в крови матери. Известно, что около 2/3 антител к стрептококку группы В класса IgG поступает трансплацентарно от матери к плоду после 30-й недели беременности, причем до 34-й недели этот переход существенно менее значим, чем в более поздние сроки беременности.

Таким образом, отсутствие или недостаточная передача от матери серотипспецифических антител вследствие недонашивания плода

является решающим условием возникновения инфекции у новорожденного. Кроме того, вероятно, что не все беременные женщины вырабатывают достаточное количество специфических антител против капсульных антигенов возбудителя. Возможно, что в основе этого лежит частичный дефицит материнской иммунной системы — неспособность образовывать Т-клеточно-независимые полисахаридспецифические антитела. Пул нейтрофильных гранулоцитов новорожденного, соответственно, не в состоянии быстро и полностью элиминировать возбудителей. Быстрое потребление нейтрофильных гранулоцитов без элиминации возбудителей в конце концов приводит к истощению запасов гранулоцитов и вместе с тем как следствие — к часто наблюдаемой в рамках стрептококковой инфекции нейтропении. Моноцитарно-макрофагальная система, чья иммунологическая функция сохраняется, приводит к активации воспалительной реакции в организме новорожденного, даже к максимальной активации, что клинически проявляется сепсисом [36, 37].

Наряду с описанным выше наиболее частым потенциальным источником инфекции GBS для новорожденного (мать — носительница GBS) в более поздние сроки, то есть после рождения ребенка, является не только мать ребенка, но и медицинский персонал. Около 16–47% медицинского персонала родильного дома являются носителями стрептококка группы В. Кроме того, возможна передача инфекции и от новорожденного к новорожденному. Известно, что при отсутствии инфицирования матери приблизительно 8% новорожденных после родов становятся носителями стрептококка группы В. Но заболеваемость стрептококковой инфекцией у таких детей отмечается после 5–7-го дня жизни с частотой 1,0–1,7 на 1000 живорожденных (нозокомиальная инфекция). Нозокомиальный (госпитальный) риск инфицирования новорожденных стрептококками группы В при отсутствии инфицирования матери составляет 13–43% [35–38].

Самая частая форма поздней стрептококковой инфекции — менингит. В большинстве случаев он бывает вызван штаммами серотипа III. Кроме того, поздняя стрептококковая инфекция может протекать в виде остеомиелита, гнойного артрита, флегмоны челюстно-лицевой области в сочетании с лимфаденитом. А поздний сепсис у новорожденных, вызванный стрептококком группы В, бывает крайне редко.

Стафилококки. Стафилококки являются распространенными микроорганизмами, часть из которых обитает на коже и слизистых оболочках, не вызывая отрицательных последствий для организма человека. Свое название (*staphylococcus*) стафилококки получили за сходство скопле-

ний микробных тел под микроскопом с виноградной гроздью. Отсюда и пошло название, ибо *staphylos* по-гречески как раз и есть «гроздь».

Стафилококки окружены микрокапсулами, которые являются их дополнительной защитой от иммунитета хозяина — клеток-фагоцитов и иммуноглобулинов. Все штаммы стафилококков, производящие коагулазу, называются *золотистыми*. В отличие от коагулазоотрицательных стафилококков золотистые стафилококки производят маннитол, вырабатывают гемолизины, основная функция которых состоит в уничтожении кровяных телец — эритроцитов и лейкоцитов. Кроме того, золотистые стафилококки вырабатывают большое количество различных токсинов, отрицательно влияющих на жизнедеятельность организма и вызывающих нарушение его защитных свойств. *S. aureus* обладают способностью к экспрессии пирогенных токсинов, обладающих свойствами суперантигенов, непосредственно воздействующих на Т-клетки и антигенпрезентирующие клетки иммунной системы. Другими словами, отличительные свойства золотистых стафилококков — мощное стимулирующее воздействие на клетки иммунной системы, пирогенность и способность к развитию септического шока.

Из коагулазоотрицательных стафилококков наибольшее значение имеет эпидермальный стафилококк. Кроме них установлено еще около 12 штаммов стафилококков, но они играют незначительную роль в патологии человека.

У 60% здоровых женщин детородного возраста стафилококки в небольших количествах находятся во влагалище, составляя нормальную микрофлору. Но имеются вялотекущие и рецидивирующие стафилококковые заболевания половых органов женщин, которые могут стать источником инфекции для новорожденного путем вертикальной передачи микроорганизмов. Кроме того, заразить новорожденных можно контактно-бытовым путем в семье, особенно при несоблюдении гигиенических правил.

В настоящее время нередко наблюдаются случаи госпитального инфицирования детей, причем наиболее неблагоприятный прогноз внутрибольничных инфекций наблюдается именно в отделениях новорожденных. Так, заражение новорожденных происходит во время процедур, операций, при травмах и обширных ранах кожной поверхности, при зондировании и катетеризации. *S. aureus*, как правило, является причиной позднего сепсиса, хотя в ряде случаев может быть и причиной раннего сепсиса. Новорожденный приобретает его иногда в результате инфицирования околоплодных вод при преждевременном разрыве плодного пузыря. Но более частое инфицирование идет

путем семейных контактов с новорожденным или нозокомиальным путем через руки медицинского персонала, различные манипуляции. Инкубационный период при постнатальном инфицировании новорожденных в среднем колеблется от 5 до 10 дней, но бывает и более коротким (2–3 дня).

S. epidermidis и другие коагулазонегативные стафилококки все чаще рассматриваются как одна из причин нозокомиального (госпитального) сепсиса новорожденного, особенно у преждевременно родившихся детей, которые нуждаются в выхаживании в условиях стационара, и они считаются одной из ведущих причин позднего нозокомиального сепсиса недоношенных. Распространенность *S. epidermidis* и других КОС в качестве причины сепсиса, скорее всего, связана с тем, что КОС благодаря внутренним свойствам микроорганизмов встречаются в довольно больших количествах на внутрисосудистых катетерах и внутрижелудочковых шунтах, используемых при катетеризации новорожденных. Известно, что бактериальные капсулы КОС содержат полисахариды, которые хорошо соединяются с пластиковыми полимерами катетеров. Кроме того, в организме новорожденного найдены белки, которые предотвращают комплементарное осаждение и фагоцитоз микробов именно на пластиковых катетерах. На катетерах накапливаются пленки, которые обеспечивают барьер для защиты микроорганизмов, в том числе и к действию антибиотиков. Поэтому известно, что коагулазонегативный стафилококковый сепсис труднее поддается лечению. Кроме того, среди стафилококков, как *S. aureus*, так и *S. epidermidis* и других кислотно-основных состояний, вызывающих госпитальный сепсис, наблюдается неуклонное увеличение метициллинорезистентных штаммов.

Бактерии группы кишечной палочки. В здоровой микрофлоре человека содержится определенное количество подвижной, не образующей споры кишечной палочки. Она представляет грамотрицательные бактерии палочковидной формы, которые для своей жизнедеятельности не требуют присутствия воздуха. Относится кишечная палочка к обширному семейству энтеробактерий, роду эшерихий. Этот микроорганизм является постоянным обитателем толстого отдела кишечника человека. Также к бактериям группы кишечных палочек относят *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, которые объединены в одно семейство *Enterobacteriaceae* благодаря общности морфологических и культуральных свойств. Они характеризуются различными ферментативными свойствами и антигенной структурой.

Условно-патогенные серотипы кишечной палочки вызывают различные формы инфекционного процесса. Причем чаще у женщин

детородного возраста встречаются воспалительные процессы мочевой системы, особенно если при этом имеется воспаление в половой системе женщины. Кроме того, многие микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* можно выделить из влагалища беременных женщин при вагините (воспалительный процесс влагалища), цервиците (воспалительный процесс канала шейки матки женщины), других воспалительных процессах. Поэтому не случайно, что кишечные палочки встречаются при раннем сепсисе новорожденного, так как они могут передаваться ребенку при хориоамнионите, преждевременном вскрытии плодного пузыря, прохождении плода по родовым путям и т.д. Важно подчеркнуть, что у младенцев с очень низким весом при рождении в течение последних 25 лет имело место увеличение частоты как раннего, так и позднего неонатального сепсиса, вызванного *E. coli*. Нередки случаи, когда кишечная палочка в ассоциациях со стафилококком или некоторыми грамотрицательными бактериями (протей, синегнойная палочка) является причиной внутрибольничного сепсиса. Надо только отметить, что наличие энтеробактерий во влагалище более характерно для беременных женщин, не соблюдающих правила личной гигиены.

E. coli выступает в качестве причины и позднего внебольничного сепсиса новорожденного, например пупочного, так как в ряде случаев *E. coli* колонизирует пупочную рану.

Klebsiella pneumoniae, ранее известная как возбудитель заболеваний дыхательной системы, в настоящее время довольно часто является причиной нозокомиального сепсиса новорожденного, протекающего с поражением дыхательных, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта. *Enterobacter aerogenes* обнаруживают при нозокомиальном сепсисе новорожденного, *Serratia marcescens*, которая представляет собой мелкие палочки и может образовывать на культурах интенсивный красный пигмент. Так вот, непигментированные варианты этих бактерий вызывает нозокомиальный сепсис новорожденного. Надо сказать, что эти микроорганизмы, *Enterobacter aerogenes* и *Serratia marcescens*, становятся патогенными лишь в случаях проникновения их в кровяное русло организма ребенка, обычно при использовании венозных или уретральных катетеров или при других манипуляциях.

Псевдомонады. Псевдомонадная этиология сепсиса новорожденных почти всегда представляет собой госпитальный сепсис, то есть заболевание как бы наслаивается или на другую уже существующую инфекцию новорожденного, или на другое неинфекционное заболевание, приводящее к использованию, особенно длительному, аппаратов ИВЛ,

кувезов и другой аппаратуры, имеющей соединительные трубки, где обычно и бывает резервуар синегнойной палочки.

Pseudomonas aeruginosa (синегнойная палочка) представляет грам-отрицательную подвижную палочковидную бактерию. Обитает в воде и почве, условно-патогенна для человека и является одним из распространенных возбудителей нозокомиальных инфекций ввиду того, что *P. aeruginosa* особенно легко поражает лиц с ослабленным иммунитетом, к которым и относятся новорожденные. Факторами патогенности *P. aeruginosa* являются наличие подвижности, токсинообразование, продукция гидролитических ферментов. Патогенность синегнойной палочки определяется способностью к инвазии и персистенции в тканях, а также к цитотоксическому эффекту и стимуляции генерализованной воспалительной реакции. Факторами, непосредственно влияющими на формирование системного воспаления, являются липополисахарид, экзотоксин S, флагеллин, нитратредуктаза, пиоцианин, фосфолипаза C. Большинство из них инициирует секрецию ключевого провоспалительного медиатора — ФНО, а фосфолипаза наряду с этим способствует либерации ИЛ-1, ИЛ-6, ИНФ- γ из моноцитов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов. У некоторых штаммов *P. aeruginosa* описана система экскреции III типа (своеобразный «молекулярный шприц»), обеспечивающая выведение экзоэнзимов из внутренней среды бактериальной клетки и их транслокацию внутрь эукариотической клетки непосредственно к мишеням. Появились результаты клинических исследований, демонстрирующие более высокую летальность при синегнойной инфекции, вызванной штаммами, имеющими данную секреторную систему. Прогноз ухудшает высокая резистентность к действию антибиотиков, так как *P. aeruginosa* устойчива к действию многих бета-лактамов и аминогликозидов.

Таким образом, этиология сепсиса новорожденного довольно разнообразна и зависит, в первую очередь, от времени инфицирования новорожденного. При раннем начале заболевания преобладает грамположительная флора, хотя встречаются, но редко, кишечная палочка и клебсиелла, и грамположительная подвижная палочка — *Listeria monocytogenes*. При позднем сепсисе новорожденного этиология еще более разнообразная и во многом зависит от входных ворот инфекции и от того, какой характер носит сепсис: нозокомиальный или не нозокомиальный, то есть внебольничный. Грамположительная и грамотрицательная флора представлена почти в равном количестве в этиологической структуре позднего сепсиса новорожденного.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

Факторов риска развития сепсиса у новорожденных называют много. И это не случайно, так как сепсис новорожденного различается по срокам его манифестации в периоде новорожденности и, соответственно, его развитию способствуют различные факторы риска. Кроме того, поздний сепсис еще делится на негоспитальный и госпитальный, и факторы риска их также различаются.

Надо сказать, что часть факторов риска, которые называют авто-ры, например Н.П. Шабалов и Д.О. Иванов [14], A.L. Anderson-Berry и соавт. [23], складываются из общих положений, которые свидетельствуют о неблагоприятном течении беременности. Так, Н.П. Шабалов и Д.О. Иванов среди факторов риска развития сепсиса новорожденного называют длительные (более 4 недель) гестозы, длительное предшествующее бесплодие или гибель ранее рожденных детей, выкидыши у повторно беременных женщин, неоднократные искусственные аборты, а также то, что в анамнезе у матерей часто выявляются очаги хронической инфекции в урогенитальном и/или желудочно-кишечном тракте и недоношенность. A.L. Anderson-Berry и соавт. называют низкую оценку по шкале Апгар (<6 на 1-ю или 5-ю минуту), плохой дородовой уход, плохое питание матерей, низкий социально-экономический статус матерей, привычные выкидыши у матерей, материнскую наркоманию, трудные роды, асфиксию при рождении, врожденные аномалии и недоношенность новорожденного.

Все эти факторы, безусловно, свидетельствуют о нарушениях иммунобиологического и иммуноэндокринного статуса беременной женщины и о нарушениях иммунобиологических взаимоотношений в системе «мать–плацента–плод». В частности, у детей, рожденных от подобных беременностей, отмечаются низкие уровни IgG при повышенном по сравнению с нормой содержании IgM. У них отмечается выраженная недостаточность функции усиления эффекторных реакций полиморфноядерных лейкоцитов, хемотаксиса, незавершенность

фагоцитоза и т.д. То есть перечисленные выше факторы, несомненно, способствуют развитию инфекции у новорожденного, в том числе и сепсиса, но с таким же успехом они способствуют развитию гипоксии плода и асфиксии в родах и тому подобной патологии. Короче, они свидетельствуют о неблагоприятном анамнезе беременной женщины и неблагоприятном течении данной беременности, приводящим к широкому спектру патологии у детей, рожденных от такой беременности, в том числе и к неонатальному сепсису в силу снижения противоинфекционной защиты у новорожденного. Действительно, неонатальный сепсис развивается, как правило, у детей, рожденных от неблагоприятно протекающей беременности, часто он развивается на фоне тяжелого постасфиксического синдрома, внутриутробного инфицирования, мекониальной аспирации и т.п. Но самое главное — это недоношенность ребенка. Не случайно, что именно у недоношенных детей чаще всего регистрируется сепсис, причем чем более недоношен плод, тем чаще он заболевает сепсисом.

Таким образом, недоношенность — единственный из перечисленных выше факторов риска, коррелирующий именно с развитием сепсиса у новорожденного. Вспомним, что, по данным A.L. Anderson-Berry и соавт., сепсис встречается у новорожденных, родившихся с массой тела 1000–2000 г., у 8–9 на 1000 живорожденных, а у родившихся с очень малой массой тела частота сепсиса составляет до 26 на 1000 живорожденных, тогда как у доношенных новорожденных она составляет 1 на 1000 детей. Вспомним, что, по отечественным данным, частота позднего неонатального сепсиса у новорожденных с гестационным возрастом менее 25 нед составила 46 на 1000 родившихся живыми, а у новорожденных с гестационным возрастом 29–32 нед — 10 на 1000 родившихся живыми. Поэтому-то фактором риска развития сепсиса новорожденного номер один мы называем именно недоношенность, так как недоношенные дети, особенно глубоко и экстремально недоношенные, являются наиболее незащищенными от условно-патогенной инфекции в силу недостаточности их иммунного ответа, как врожденного, так и приобретенного. У недоношенных детей отмечается более низкий уровень комплемента, лизоцима и антител, которые содержатся в пассивно приобретенной фракции (трансплацентарно приобретенной) материнского IgG. Содержание же самого IgG у недоношенных детей низкое. Кроме того, у преждевременно родившихся детей функция фагоцитоза очень несовершенна. То есть с уменьшением массы тела ребенка при рождении по сравнению с нормой риск возникновения сепсиса пропорционально увеличива-

ется. Об этом же пишут и A.L. Shane и соавт. [16]. Они отмечают, что наиболее важным фактором риска развития сепсиса является недоношенность и маловесность новорожденного.

Необходимо иметь в виду, что именно у недоношенных и маловесных детей чаще требуются инвазивные процедуры, такие как катетеризация пупочной вены и других вен, интубация легких и др. Кроме того, не секрет, что недонашивание ребенка часто связано с внутриутробной инфекцией плода, вызванной цитомегаловирусом человека (CMV), вирусом простого герпеса (HSV), токсоплазмозом, *Mycobacterium* туберкулеза, кампилобактером и *Listeria*, а в последние годы стали говорить и о роли уреаплазм. Такой новорожденный уже в момент инфицирования условно-патогенной флорой характеризуется низкой неспецифической резистентностью, несостоятельностью противoinфекционной защиты, низким уровнем пассивного иммунитета и общей иммунологической недостаточностью.

Итак, первейшим фактором риска развития сепсиса у новорожденного является недоношенность и маловесность ребенка. Причем этот фактор риска играет свою отрицательную роль как при раннем, так и при позднем сепсисе новорожденного, как при нозокомиальном сепсисе, так и при ненозокомиальном.

К факторам риска развития раннего неонатального сепсиса относят преждевременный разрыв плодного пузыря и длительный безводный промежуток (более 18 ч). Известно, что эти два фактора повышают вероятность развития у новорожденного инфекции. Разрыв плодного пузыря в течение более 24 ч до родов приводит к 1% увеличению числа случаев неонатального сепсиса [16]. Лихорадка матери свыше 38 °С во время родов тоже является фактором риска развития раннего сепсиса, так как увеличивает заболеваемость новорожденных сепсисом на 1% [16, 27]. Но наибольшее значение в зарубежной литературе придается такому фактору риска развития раннего сепсиса, как наличие у беременной женщины в родовых путях и/или нижних отделах желудочно-кишечного тракта выраженной колонизации бета-гемолитическим стрептококком группы В (*Streptococcus agalactae*), которая к тому же является хронически позитивной. Надо сказать, что выраженная колонизация беременной GBS на 23–26-й неделях беременности приводит к недонашиванию, что значительно повышает риск развития сепсиса новорожденного [16, 27].

Ученые из Великобритании провели исследование с целью изучения факторов риска возникновения инфекции, вызванной стрептококком группы В, как со стороны матери, так и со стороны ребенка.

В 65% случаев имел место один или более факторов риска ее развития. Это — преждевременные роды, длительный безводный промежуток, носительство стрептококка группы В матерью, лихорадка в родах. В результате мультивариантного регрессионного анализа было установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития инфекции, вызванной стрептококком группы В, были носительство стрептококков группы В матерью (отношение шансов — ОШ=6,9), инфекция у матери в родовом периоде (ОШ=4,2) и лихорадка в родах (ОШ=2,2 на каждый градус повышения температуры тела). Также оказалось, что инфекция новорожденного была связана с 2-кратным повышением вероятности наличия длительного безводного промежутка. Кроме того, авторы отметили, что тахикардия плода может говорить о развитии раннего сепсиса ($p=0,05$ и $p=0,07$ соответственно) [39].

Это согласуется с наблюдением, что хориоамнионит проявляется лихорадкой и болями в животе у матери, мутными, «загрязненными» амниотическими водами и тахикардией плода. А хориоамнионит является фактором риска развития раннего сепсиса, особенно хориоамнионит, осложнившийся или сочетающийся с преждевременным разрывом плодных оболочек. Если разрыв плодных оболочек увеличивает заболеваемость ранним сепсисом новорожденного на 1%, то хориоамнионит в сочетании с разрывом плодных оболочек увеличивает эту заболеваемость в 3—5 раз [23]. Мультицентровое исследование продемонстрировало, что хориоамнионит у матери и выраженная материнская колонизация GBS являются наиболее важными предикторами раннего сепсиса новорожденных [40].

Таким образом, факторами риска развития раннего сепсиса новорожденного являются следующие факторы (расположены по степени важности):

- недоношенность;
- выраженная колонизация стрептококка группы В в родовых путях и желудочно-кишечном тракте у матери;
- инфекция матери в течение родового периода, особенно хориоамнионит;
- преждевременный разрыв околоплодных оболочек;
- длительный безводный промежуток.

Факторы риска, которые приводят к позднему сепсису новорожденного, разнятся в зависимости от того, какой сепсис у новорожденного развивается — ненозокомиальный или нозокомиальный, то есть где и как новорожденного инфицировали.

При нозокомиальном позднем сепсисе источником сепсиса чаще всего являются мать и родственники новорожденного, особенно если они не соблюдают санитарно-гигиенический режим выхаживания, что способствует развитию гнойной инфекции. Причем необходимо помнить, что недоношенные новорожденные и дети с задержкой внутриутробного развития, внутриутробно инфицированные дети обладают нарушением естественных защитных барьеров и поэтому склонны к развитию инфекционного процесса, и сепсиса в частности. У таких детей развиваются омфалит или тромбофлебит пупочных вен, флегмоны кожи, гнойный эпиглоттит, гнойный отит, гнойная инфекция уринарного тракта, что может привести к развитию сепсиса, особенно если лечение гнойной инфекции было недостаточным.

Новорожденные, госпитализированные в подразделения для выхаживания недоношенных, ОРИТ новорожденных, хирургические отделения, подвергаются опасности заражения условно-патогенной микрофлорой в связи с инвазивными процедурами. Это — нозокомиальный поздний сепсис. Госпитальный, или нозокомиальный поздний, сепсис ассоциируется со следующими факторами риска развития:

- недоношенность;
- центральная венозная катетеризация (в течение более 10 дней);
- использование носовых канюль для кислородотерапии;
- интубация трахеи;
- использование протонной помпы для пуповины;
- хирургические операции, особенно с обширным травмированием тканей;
- ожоги новорожденного;
- неблагоприятная эпидемиологическая обстановка в отделении (загрязненное больничное оборудование);
- пребывание ребенка в больнице в течение продолжительного периода времени.

Недостаточная дезинфекция рук медицинского персонала является главной причиной загрязнения окружающей среды при нозокомиальном сепсисе, а также использование недостаточно дезинфицированных материалов и оборудования. При этом, несмотря на то, что в окружающей госпитализированного ребенка среде существует множество условно-патогенных бактерий, они для своего болезнетворного действия должны колонизировать его дыхательные пути и/или желудочно-кишечный тракт, или уринарный тракт. Только после этого условно-патогенные бактерии способны вторгаться в общий кровоток

ребенка. В этом смысле венозная и артериальная пункции и использование внутривенных катетеров упрощает путь для бактерий в общий кровоток. Более легко этот процесс вызывают такие бактерии, как *S. epidermidis*, *Enterococcus*, *E. coli* и т.д. Поэтому именно они создают угрозу развития нозокомиального сепсиса при катетеризации у новорожденных в случае, когда у ребенка снижен уровень IgG, повышено количество провоспалительных цитокинов, снижены нейтрофильные и макрофагальные адгезия, хемотаксис и переваривание.

N. Singh-Naz и соавт. [40] еще в 1996 г. предложили способ расчета коэффициента риска возникновения нозокомиального инфицирования — device utilization ratio (DUR) — в рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний США.

Риск возникновения нозокомиального инфицирования равен:
(Количество дней нахождения катетера в центральной вене +
+ Длительность нахождения уретрального катетера, сут + Длительность ИВЛ,
сут / Длительность лечения ребенка до развития внутрибольничной
инфекции, сут.

Чувствительность данного показателя составила 0,67, специфичность — 0,88, ценность отрицательного результата — 33,3%, положительного — 12,2%, площадь под ROC кривой равна $0,868 \pm 0,27$. Представленные данные свидетельствуют о достаточно высокой информативной и прогностической ценности данного показателя у новорожденного, находящегося в ОРИТ новорожденных, что указывает на необходимость более широкого его использования в клинической практике.

Итак, факторы риска развития сепсиса у новорожденного ребенка, за исключением такого фактора, как недоношенность, зависят от времени манифестации сепсиса и его характера и наиболее значимы при раннем сепсисе и позднем нозокомиальном сепсисе.