

Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе

Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, С.В. Халиуллина¹, С.А. Любин², Н.В. Донцова², П.В. Королева¹, А.Д. Кошкина¹, Г.Р. Хасанова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Городская детская больница №1» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Clinical and epidemiological features and organ dysfunction in newborns with neonatal sepsis

Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, S.V. Khaliullina¹, S.A. Lubin², N.V. Dontsova², P.V. Koroleva¹, A.D. Koshkina¹, G.R. Khasanova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²City Children's Hospital No. 1, Tatarstan, Kazan, Russia

Цель исследования. Изучение клинико-эпидемиологических особенностей неонатального сепсиса и оценка влияния на исход заболевания органной дисфункции.

Характеристика детей и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 66 историй болезни детей с неонатальным сепсисом, находившихся на стационарном лечении в отделении реанимации новорожденных Городской детской больницы №1 Казани с 2013 по 2017 г. Диагноз устанавливали на основании развития синдрома системного воспалительного ответа, повышения в крови концентрации С-реактивного белка более 1 мг/дл, наличия одного или нескольких очагов инфекции, развития органной дисфункции и выделения микроорганизма из венозной крови. Бактериемия была обязательным критерием включения пациентов в исследование.

Результаты. Наиболее частыми возбудителями неонатального сепсиса были грамотрицательные бактерии, на долю которых пришлось 54,5% всех случаев. Грамположительные бактерии и грибы приводили к развитию заболевания в 41 и 4,5% случаев соответственно. Среди грамотрицательных бактерий сепсис вызывали преимущественно бактерии *Klebsiella pneumoniae* (27 случаев, 41%), среди грамположительных бактерий – стафилококки (24 случая, 36,5%). Грибковый сепсис был обусловлен двумя микроорганизмами – *Candida kruzei* (у 2 детей) и *Candida albicans* (в 1 случае). Установлено, что дисфункция одного органа отмечалась у 11 (17%) детей, двух органов – у 31 (47%), более двух органов – у 24 (36%). Наиболее часто регистрировались респираторная дисфункция (86%) и нарушения системы гемостаза в виде тромбоцитопении (58%). У 11 (17%) детей неонатальный сепсис завершился летально. Было установлено, что развитие полиорганной недостаточности ассоциируется с риском летального исхода (отношение шансов – ОШ 29,3; 95% доверительный интервал – ДИ 3,4–249,7), а из признаков органной дисфункции прогностическое значение имеют развитие комы (ОШ 30,8; 95% ДИ 3,0–316,6), повышение в крови уровня лактата более 5 ммоль/л (ОШ 22,1; 95% ДИ 3,5–139,6) и снижение количества тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9$ /л (ОШ 5; 95% ДИ 1,2–21,3).

Закключение. Этиология современного неонатального сепсиса разнообразна, при этом в половине случаев возбудителями служат грамотрицательные бактерии. Несмотря на современные методы лечения, неонатальный сепсис по-прежнему остается грозной инфекционной патологией. Риск летального исхода ассоциируется с органной дисфункцией. Кома, высокий уровень лактата в крови и тяжелая тромбоцитопения – наиболее значимые предикторы летального исхода при неонатальном сепсисе.

Ключевые слова: дети, неонатальный сепсис, этиологические факторы, органная дисфункция, предикторы летального исхода.

Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Любин С.А., Донцова Н.В., Королева П.В., Кошкина А.Д., Хасанова Г.Р. Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 176–182. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–176–182

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович – к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9013-4402

e-mail: khalit65@rambler.ru

Анохин Владимир Алексеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1050-9081

Халиуллина Светлана Викторовна – д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7763-5512

Королева Полина Васильевна – студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета

Кошкина Анастасия Дмитриевна – студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета

Хасанова Гульшат Рашатовна – д.м.н., доц., зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Любин Сергей Анатольевич – зав. отделением реанимации новорожденных Городской детской больницы №1, ORCID: 0000-0002-1322-2601

Донцова Надежда Викторовна – врач-реаниматолог отделения реанимации новорожденных Городской детской больницы №1,

ORCID: 0000-0002-8563-8091

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125, А

Purpose. To evaluate clinical and epidemiological features of neonatal sepsis and assess the impact of organ dysfunction on its outcome. **Characteristics of children and research methods.** The authors carried out a retrospective analysis of 66 patients with neonatal sepsis hospitalized to the neonatal intensive care unit of the Kazan City Children's Hospital No. 1 from 2013 to 2017. The diagnosis was based on the development of a systemic inflammatory response syndrome, an increase in C-reactive protein concentration in the blood more than 1 mg/dl, the presence of one or more foci of infection, the development of organ dysfunction and the isolation of the microorganism from venous blood. Bacteremia was a mandatory inclusion criterion.

Results. In the most cases (54.5%) neonatal sepsis was caused by gram-negative bacteria. 41 and 4.5% of cases were caused by gram-positive bacteria and fungi, respectively. Among the gram-negative bacteria, the main causative agents of sepsis were *Klebsiella pneumoniae* (27 cases, 41%), among the gram-positive bacteria — staphylococci (24 cases, 36.5%). Fungal sepsis was caused by *Candida kruzei* (2 cases) and *Candida albicans* (1 case). In 11 (17%) cases there was a dysfunction of a single organ, in 31 (47%) cases — dysfunction of 2 organs and in 24 (36%) cases — dysfunction of more than 2 organs. The most common impairments were respiratory dysfunction (86%) and hemostatic disorders in the form of thrombocytopenia (58%). Neonatal sepsis was fatal in 11 (17%) cases. It was found that the multiple organ dysfunction was associated with a risk of death (odds ratio — OR = 29.3; 95% CI 3.4–249.7). Among the signs of organ dysfunction, coma (OR = 30.8; 95% CI 3.0–316.6), elevated blood lactate level of more than 5 mmol/l (OR = 22.1; 95% CI 3.5–139.6) and a low platelet count of less than $50 \cdot 10^9/l$ (OR = 5; 95% CI 1.2–21.3) had the prognostic significance.

Conclusion. Modern neonatal sepsis has a diverse etiology with gram-negative bacteria as causative agents in half of the cases. Despite modern treatment methods, neonatal sepsis remains a formidable infectious pathology. The risk of fatal outcome is associated with organ dysfunction. Coma, elevated blood lactate level and severe thrombocytopenia are the most significant predictors of fatal outcome in neonatal sepsis.

Key words: children, neonatal sepsis, etiological factors, organ dysfunction, mortality predictors

For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Lubin S.A., Dontsova N.V., Koroleva P.V., Koshkina A.D., Khasanova G.R. Clinical and epidemiological features and organ dysfunction in newborns with neonatal sepsis. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2019; 64:(5): 176–182 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–176–182

Неонатальный сепсис — инфекционная патология новорожденных детей, актуальность которой не снижается все последние годы [1, 2]. Несмотря на широкое использование современных технологий диагностики и лечения, летальность при неонатальном сепсисе остается очень высокой. По данным разных источников, она варьирует в широком диапазоне: от 3% у доношенных до 16% у новорожденных детей, родившихся с очень низкой массой тела [3, 4]. О сепсисе известно многое, и именно в последнее время краугольные представления об этой патологии подверглись эволюции, причем практически по всем направлениям. Значительно изменилась этиологическая структура. Если в 70–80-е годы XX века доминирующей причиной неонатального сепсиса в России были стафилококки, то уже к началу XXI столетия возросла роль грамотрицательных микробов семейства *Enterobacteriaceae* [5, 6]. Одновременно с этим обозначилась и выросла до гигантских размеров проблема устойчивости бактерий — возбудителей сепсиса к антибиотикам.

С ростом (фактически скачком) технических и лабораторных возможностей в последние годы изменились и в значительной мере были пересмотрены существовавшие ранее критерии постановки диагноза «сепсис» и оценки его прогноза. К числу таковых можно отнести органную дисфункцию, которую в соответствии с международным согласительным документом по сепсису (СЕПСИС-3) от 2016 г. признали определяющей исход болезни у взрослых [10]. У новорожденных же органная дисфункция может быть результатом как инфекционного процесса, так и существующей на данный момент морфофункциональной незрелости органов и систем. Все это создает немалые сложности постановки диагноза и своевременности начала лечения.

Цель исследования: оценка возможных клинико-эпидемиологических особенностей неонатального сепсиса и влияния органной дисфункции на исход заболевания.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 66 историй болезни детей с неонатальным сепсисом, находившихся на стационарном лечении в отделении реанимации новорожденных Городской детской больницы №1 Казани с 2013 по 2017 г. Диагноз неонатального сепсиса установлен на основании клинико-лабораторных данных: развитие синдрома системного воспалительного ответа, повышение в крови концентрации С-реактивного белка (СРБ) более 1 мг/дл, наличие одного или нескольких очагов инфекции, развитие органной дисфункции и выделение микроорганизмов из венозной крови. Бактериemia была обязательным критерием включения пациентов в исследование. Диагностика органной дисфункции осуществлялась с учетом оценки функции нервной, респираторной и сердечно-сосудистой систем, печени, почек и гемостаза. В частности, учитывались следующие показатели: угнетение сознания (развитие комы), необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), повышение в крови уровня лактата более 2 ммоль/л, креатинина более 55 мкмоль/л, активности фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза выше нормы, снижение количества тромбоцитов крови менее $100 \cdot 10^9/l$.

Пациенты получали комплексное лечение, включавшее антибактериальные препараты, инфузионную терапию, ИВЛ, внутривенное введение иммуноглобулина, обогащенного IgM. У 11 (17%) детей наступил летальный исход.

Таблица 1. Характеристика детей с неонатальным сепсисом
Table 1. Characteristics of neonates with sepsis

Показатель	Число детей	
	абс.	%
Гестационный возраст, нед		
<32	29	44
32–37	15	23
>37	22	33
Масса тела при рождении, г		
<1000	18	27
1000–1500	9	14
1500–2500	20	30
>2500	19	29
Пол		
мужской	36	54,5
женский	30	45,5
Способ родоразрешения:		
вагинальный	29	43,9
кесарево сечение	37	56,1

Полученные данные были статистически обработаны с использованием пакета программ Statistica for Windows 6,1 («Statsoft Inc.», США) и программного обеспечения MS Excell («Microsoft», США). Для оценки возможного влияния органной дисфункции на исход неонатального сепсиса определяли основные операционные характеристики используемых тестов: чувствительность и специфичность, отношение правдоподобия и прогностической значимости как положительного, так и отрицательного результатов, отношения шансов (ОШ) и относительного риска развития оцениваемой патологии. Различия между группами выживших и умерших пациентов были сопоставлены с использованием критерия Фишера, достоверность изменений признана при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что большинство детей с неонатальным сепсисом (44 ребенка, 67%) составили недоношенные, из которых 27 родились с очень низкой или экстремально низкой массой тела (табл. 1). Как показала статистика, частота сепсиса не зависела напрямую ни от пола ребенка ($p > 0,05$), ни от способа родоразрешения матери ($p > 0,05$). У 32 (48%) детей был диагностирован ранний неонатальный сепсис, у 34 (52%) – поздний.

Самыми частыми возбудителями неонатального сепсиса были грамотрицательные бактерии, на долю которых пришлось 54,5% всех случаев заболевания (табл. 2). Грамположительные бактерии и грибы приводили к развитию неонатального сепсиса в 41 и 4,5% случаев соответственно. Среди грамотрицательных микробов сепсис вызывали преимущественно бактерии вида *Klebsiella pneumoniae* (27 случаев, 41%). В 6 случаях *Kl. pneumoniae* стала причиной эпидемической вспышки инфекции в одном из род-

Таблица 2. Результаты микробиологического исследования крови у детей с неонатальным сепсисом
Table 2. The results of microbiological blood tests in children with neonatal sepsis

Микроорганизмы	Число детей, абс. (%)
Грамположительные бактерии	27 (41)
<i>Staphylococcus spp.</i> , в том числе продуценты МРС	24 (36,5)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7 (29)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (6)
<i>Staphylococcus hylosus</i>	4 (6)
<i>Staphylococcus simulans</i>	4 (6)
<i>Staphylococcus piscifermentans</i>	2 (3)
<i>Staphylococcus carpaе</i>	2 (3)
<i>Staphylococcus galinarum</i>	1 (1,5)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (1,5)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (1,5)
<i>Kocuria kristinae</i>	2 (3)
	1 (1,5)
Грибы	3 (4,5)
<i>Candida albicans</i>	1 (1,5)
<i>Candida cruzei</i>	2 (3)
Грамотрицательные бактерии	36 (54,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (41)
в том числе продуценты БЛРС	15 (56)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (4,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1,5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (3)
<i>Raoutella planticola</i>	1 (1,5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1,5)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,5)

Примечание. МРС – метициллинрезистентные штаммы; БЛРС – β-лактамаза расширенного спектра действия.

домов Казани. В 15 (56%) из 27 случаев клебсиеллезного сепсиса изоляты продуцировали β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). Другими клинически значимыми возбудителями неонатального сепсиса были *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* – в 3 и 2 случаях соответственно.

Среди грамположительных бактерий доминировали стафилококки (24 случая; 36,5%). В 7 (29%) из 24 случаев причиной болезни были метициллинрезистентные штаммы. *S. aureus* выделен у 4 детей. Грибковый неонатальный сепсис был обусловлен двумя микроорганизмами – *Candida krusei* (у 2 детей) и *Candida albicans* (в 1 случае).

Очаги инфекции были установлены у 55 (83%) детей с неонатальным сепсисом. Чаще это были пневмония и некротический энтероколит, которые регистрировали в 37 (56%) и 5 (7,5 %) случаях соответственно (табл. 3). У 10 (15%) детей имелась сочетанная патология – пневмония и некротический энтероколит. У 2 детей развился гнойный менингит, у 1 – пиелит. В 11 (17%) случаях заболевание протекало в форме септицемии.

Самыми частыми клиническими проявлениями неонатального сепсиса были диффузная мышечная

гипотония (60 детей; 91%); дыхательная недостаточность с необходимостью проведения ИВЛ (57 детей; 86%), вздутие живота и «мраморность» кожных покровов – в 47 (71%) и 45 (68%) случаях соответственно. Повышение температуры тела более 37,2 °С наблюдали в 9 (14%) случаях. У 10 (15%) детей имелся геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи, а у 6 – кровотечения из мест инъекций, пупочной раны, геморрагическое отделяемое по желудочному зонду.

Оценка выраженности воспалительного ответа показала, что изменение числа лейкоцитов в крови является малоинформативным тестом в диагностике неонатального сепсиса. Лейкоцитоз (более $20 \cdot 10^9/\text{л}$) был выявлен только у 17 (26%) детей, в 7 (11%) случаях отмечалась лейкопения (менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$). Высокие уровни СРБ (более 2 мг/дл) были определены у 34 (52%) детей. В 38 (58%) случаях неонатальный сепсис сопровождался развитием тромбоцитопении с числом тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$. У 27 (41%) детей их уровень был менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$.

При оценке признаков органной дисфункции было установлено, что дисфункция одного органа имела у 11 (17%) детей, двух – у 31 (47%) ребенка и более двух органов – у 24 (36%). Чаще это были грубые расстройства дыхания (86%) и нарушения в системе гемостаза в форме тромбоцитопении (58%).

У 11 (17%) детей неонатальный сепсис завершился летальным исходом. Развитие полиорганной недостаточности, как показали наши наблюдения, ассоциируется с риском летального исхода при неонатальном сепсисе (ОШ 29,3; 95% доверительный интервал – ДИ 3,4–249,7), а из признаков органной дисфункции наибольшее прогностическое значение имели следующие показатели (табл.4): кома (ОШ 30,8; 95% ДИ 3,0–316,6), повышение в крови содержания лактата более 5 ммоль/л (ОШ 22,1; 95% ДИ 3,5–139,6) и снижение числа тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$ (ОШ 5; 95% ДИ 1,2–21,3).

Несмотря на то что неблагоприятный исход регистрировался преимущественно у детей с граммотрицательным сепсисом (9 из 11 случаев), достоверной ассоциации этиологического фактора с летальным исходом не выявлено (ОШ 4,7; 95% ДИ 0,9–23,6). Операционные характеристики тестов, выбранных нами в качестве прогностических, отражены в табл. 5. Наибольшей чувствительностью среди предикторов летального исхода при неонатальном сепсисе обладали дисфункция органов дыхания и тромбоцитопения – 91 и 72% соответственно, а наибольшей специфичностью – кома и уровень лактата с пороговым значением более 5 ммоль/л – 98 и 96% соответственно. Показательно, что максимальные значения отношения правдоподобия положительного результата (LR+) были характерны для комы и высокого уровня лактата – 36 и 15 соответственно; это прямо указывает на высокую прогностическую значимость именно данных тестов.

Обсуждение

Незрелость врожденного и адаптивного иммунитета – ключевой фактор риска развития сепсиса у новорожденных [11]. Действительно, неонатальный сепсис развивается преимущественно у детей с малым гестационным возрастом и низкой массой тела [12, 13].

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика детей с неонатальным сепсисом

Table 3. Clinical and laboratory characteristics of neonates with sepsis

Показатель	Число детей	
	абс.	%
Очаги инфекции:		
пневмония	37	56
некротический энтероколит	5	7,5
пневмония и некротический энтероколит	10	15
менингит	2	3
пиелит	1	1,5
септицемия	11	17
Температура тела >37 °С	9	14
«Мраморность» кожных покровов	45	68
Геморрагическая сыпь	10	15
Мышечная гипотония	60	91
Вздутие живота	47	71
Количество лейкоцитов в крови		
> $20 \cdot 10^9/\text{л}$	17	26
< $5 \cdot 10^9/\text{л}$	7	11
Признаки органной дисфункции		
ИВЛ	55	83
Кома 1–2	5	7,5
Лактат крови		
>2 ммоль/л	34	51,5
> 5 ммоль/л	7	10
Активность АЛТ более чем в 2 раза выше нормы	13	19
Креатинин крови >55 мкмоль/л	12	18
Тромбоцитов крови		
< $100 \cdot 10^9/\text{л}$	38	58
< $50 \cdot 10^9/\text{л}$	26	39
Дисфункция органов		
1	11	17
2	31	47
>2	24	36

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Частота этой патологии у новорожденных, родившихся на сроке ранее 28 нед, составляет, по данным литературы, 36,3%, у рожденных на 29–32-й неделе гестации – 29,6%, на сроке 33–36 нед – 17,5% [13]. Проведенные нами исследования подтвердили эту статистику: в 44 (67%) из 66 случаев неонатальный сепсис регистрировался у детей с малым гестационным возрастом, из них родились с очень низкой или экстремально низкой массой тела 61%.

Этиология неонатального сепсиса, как известно, в немалой мере определяется сроками развития болезни. Основными возбудителями раннего неонатального сепсиса традиционно считаются стрептококки группы *B* и *E. coli*. В США именно эти микробы служат его причиной в 43 и 29% случаях соответственно [14].

Доминирующие возбудители позднего неонатального сепсиса – коагулазонегативные стафилококки,

на долю которых приходится половина всех случаев заболевания [15, 16]. Грамотрицательные микробы и грибы рода *Candida* регистрируются в 18 и 12% случаев соответственно [15, 16]. В нашем исследовании сепсис чаще вызывали грамотрицательные бактерии – 54,5% всех наблюдений. В большинстве своем это были *Kl. pneumoniae* (41%), которые в половине случаев продуцировали БЛРС. Следует отметить, что сложившаяся этиологическая структура в немалой мере определялась результатами массовой заболеваемости (вспышки) в одном из роддомов города. Речь идет об уже упомянутых *Kl. pneumoniae*, определивших доминирование этой флоры в спектре причин неонатального сепсиса, создав своеобразное «смещение в ее пользу».

Роль в клинической практике штаммов клебсиелл, продуцирующих БЛРС, постоянно растет, что сопровождается проблемами в проведении антибактериальной терапии. В США в 2015 г.

Таблица 4. Органная дисфункция и предикторы летального исхода у детей с сепсисом

Table 4. Organ dysfunction and predictors of mortality in neonatal sepsis

Признак	Частота показателя		ОШ (95% ДИ; <i>p</i>)
	среди выживших детей (<i>n</i> =55)	среди умерших детей (<i>n</i> =11)	
Клинические признаки:			
ИВЛ	44	10	2,7 (0,3–23,6; >0,05)
кома	1	4	30,8 (3,0–316,6; <0,05)
Лабораторные признаки:			
Активность АЛТ более чем в 2 раза выше нормы	9		
креатинин крови >55 мкмоль/л	9	4	2,9 (0,7–12,0; >0,05)
лактат крови >5 ммоль/л	2	3	1,9 (0,4–8,5; >0,05)
Число тромбоцитов в крови:		5	22,1 (3,5–139,6; <0,05)
<100·10 ⁹ /л	29	9	4,0 (0,8–20,4; >0,05)
<50·10 ⁹ /л	19	8	5,0 (1,2–21,3; <0,05)
грам(–) сепсис	27	9	4,7 (0,9–23,6; >0,05)
дисфункция более 2 органов	14	10	29,3 (3,4–249,7; <0,05)

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. *p* – для различий признаков между группами пациентов; вычисление проведено по критерию Фишера.

Таблица 5. Предикторы летального исхода при неонатальном сепсисе

Table 5. Predictors of mortality in neonatal sepsis

Признак	Порог отсечения	Se, %	Sp, %	LR+	LR–	PPV	NPV	RR (95% ДИ)	<i>p</i>
Органная дисфункция	> 2 органов	90	74	3,6	0,12	41	2	17,5 (2,4–128,5)	<0,05
ИВЛ	–	91	20	1,1	0,4	20	8	2,4 (0,3–16,8)	>0,05
Кома	–	36	98	36	0,64	80	11	6,9 (3,0–15,8)	<0,05
Активность АЛТ крови	Более чем в 2 раза выше нормы	36	83	2,2	0,7	30	13	2,3 (0,8–6,7)	>0,05
Лактат крови, ммоль/л	>5	45	96	15	0,5	71	10	7 (2,8–17,1)	<0,05
Креатинин крови, мкмоль/л	>55	27	83	1,7	0,8	25	14	1,7 (0,5–5,4)	>0,05
Число тромбоцитов в крови, ·10 ⁹ /л	<50	72	65	2,1	0,41	72	7	3,8 (1,1–13,2)	<0,05

Примечание. Se – чувствительность; Sp – специфичность; LR+ отношение правдоподобия положительного результата теста; LR – отношение правдоподобия отрицательного результата теста; PPV – прогностическое значение положительного результата теста; NPV – прогностическое значение отрицательного результата теста; RR – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АЛТ – аланинаминотрансфераза; *p* – достоверность признака.

частота выделения штаммов *Kl. Pneumonia*, продуцирующих БЛРС, составила 23%, а в ряде стран Европы – уже 85–100% [17]. Именно эти микробы становятся причиной эпидемических вспышек в роддомах и отделениях реанимации новорожденных [18, 19]. В нашем исследовании 6 из 21 наблюдаемого случая сепсиса, вызванного *Kl. pneumoniae*, «представляли» вспышку инфекции в одном из роддомов Казани. Большая частота выделения *Kl. pneumoniae* от детей с неонатальным сепсисом, как правило, ассоциируется с высоким уровнем носительства этих бактерий среди взрослого населения и нередко объясняется недостаточным противоинфекционным контролем в лечебном учреждении. Одна из биологических особенностей *Kl. pneumoniae* – способность длительно сохраняться во внешней среде и формировать устойчивые очаги внутрибольничного заражения. Так, у здоровых людей частота выделения клебсиелл из кишечника (бессимптомное бактерионосительство) составляет 5–38%, из ротовой полости – 1–6% [20]. Пребывание их в условиях стационара сопровождается ростом частоты выделения микроба из пищеварительного тракта до 77%, из носоглотки – до 19%, а с поверхности рук – до 42% [20].

Грамположительные бактерии в нашем наблюдении стали причиной неонатального сепсиса в 41% случаев, среди них доминировали маловирулентные виды стафилококков (36,5%), тогда как *S. aureus* стал причиной сепсиса только у 4. Инвазивный кандидоз в нашем исследовании зарегистрирован в 4,5% случаев и развивался только у детей с экстремально низкой массой тела, что подтверждало роль иммунной недостаточности в развитии кандидемии [21].

В 17% случаев неонатальный сепсис завершился летальным исходом. Ключевыми факторами риска такого исхода, как известно, служат малый гестационный возраст и низкая масса тела при рождении [3, 8, 22]. Логика развития инфекционного процесса подсказывает, что повлиять на уровень летальности могут микробиологические особенности микроорганизма, в частности его вирулентность и антибиотикорезистентность. Однако в нашем исследовании достоверная связь этиологического фактора с развитием летального исхода не обнаружена.

Большое значение в исходе сепсиса имеет учет предикторов летального исхода. Одним из направлений в оценке прогноза является определение выраженности воспалительного процесса. Для прогноза сепсиса у детей Н.Р. Wong и соавт. (2012) [23] была предложена модель PERSEVERE (Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model), основанная на измерении в крови 5 биомаркеров воспаления: С-С-хемокинового лиганда (CCL-3), интерлейкина-8, белка теплового шока-1В, гранзима В и матричной металлопротеиназы-8. Чувствительность и специфичность

модели PERSEVERE в оценке риска летального исхода при сепсисе у детей, по данным авторов, составила 83 и 75% соответственно, прогностическая значимость положительного результата – 34%, а прогностическая значимость отрицательного результата теста – 97% [24]. Другое направление в определении прогноза – оценка органной дисфункции, для чего используются различные шкалы – SOFA, PELOD, PELOD-2 [25–27].

В нашем исследовании дисфункция более 2 органов стала важным предиктором летального исхода при неонатальном сепсисе (ОШ 29,3; 95% ДИ 3,4–249,7). По сути дела, у новорожденных при расстройствах функции 2 органов и более (полиорганная недостаточность) шансы смерти от сепсиса возрастают почти в 30 раз даже в условиях специализированного стационара. Среди показателей органной дисфункции наибольшее значение имели недостаточность функций ЦНС (кома; ОШ 30,8; 95% ДИ 3,0–316,6), высокий уровень лактата крови (более 5 ммоль/л; ОШ 22,1; 95% ДИ 3,5–139,6) и тромбоцитопения (число тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9$ /л; ОШ 5; 95% ДИ 1,2–21,3). Среди предикторов летального исхода при неонатальном сепсисе эти три показателя имели наибольшее положительное прогностическое значение, составившее 80, 71 и 72% соответственно. Относительный риск развития летального исхода пациентов с подобного рода изменениями возрастал в 3,8–17,5 раза (см. табл. 5).

Учитывая существующую связь расчетных показателей теста с распространенностью изучаемой патологии (которую оценить по понятным причинам в данном исследовании не представляется возможным), мы использовали независимый от этой позиции (распространенности) показатель – отношение правдоподобия. Для положительных результатов (LR+) оно представляет собой цифровое выражение отношения числа положительных результатов у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания к числу такого же положительного результата теста, но уже для выживших детей (показатель группы сравнения). В нашем исследовании LR+ двух показателей – развитие комы и высокий уровень лактата в крови (более 5 ммоль/л) – равнялись 36 и 15 соответственно, что позволяет рассматривать их как надежные в диагностической работе показатели угрозы летального исхода.

Заключение

Этиология современного неонатального сепсиса разнообразна, при этом в 50% случаев возбудителями служат грамотрицательные бактерии. Риск летального исхода ассоциируется с развитием органной дисфункции. Кома, высокий уровень лактата в крови и тяжелая тромбоцитопения являются наиболее значимыми предикторами летального исхода при неонатальном сепсисе.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Verma P., Berwal P.K., Nagaraj N.* Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr* 2015; 2 (3): 176–180. DOI: 10.18203/2349-3291.ijcp20150523
2. *Camacho-Gonzales A., Spearman P.W., Stoll B.J.* Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 367–389. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.003
3. *Vergano S., Menson E., Kennea N., Embleton N., Russell A.B., Watts, T. et al.* Neonatal Infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F9–14. DOI: 10.1136/adc.2009.178798
4. *Stoll B.J., Hansen N.I., Sanchez P.J., Faix R.G., Poindexter B.B., Van Meurs K.P. et al.* Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127: 817–826. DOI: 10.1542/peds.2010–2217
5. *Самсыгина Г.А.* Неонатальный сепсис. М., 2014; 173. [Samsygina G.A. Neonatal sepsis. Moscow, 2014; 173 (in Russ.)]
6. *Островский А.Д., Воробьев А.С.* Сепсис у детей раннего возраста. Л., 1979; 125. [Ostrovskij A.D., Vorob'ev A.S. Sepsis in young children. Leningrad, 1979; 125 (in Russ.)]
7. *Borghesi A., Stronati M.* Superbugs and antibiotics in the newborn. *J Pediatr Neonat Indiv Med* 2015; 4(2): e040253. DOI: 10.7363/040253
8. *Shane A., Sanchez P., Stoll B.* Neonatal sepsis. *Lancet* 2017; www.the lancet.com. DOI: dx.doi.org/10.1016/S0106-6736(17)31002-4
9. *Wynn J.L.* Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 135–140. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000315
10. *Singer M., Deuschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. et al.* The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
11. *Cuenca A.G., Wynn J.L., Moldawer L.L., Levy O.* Role of Innate Immunity in Neonatal Infection. *Am J Perinatol* 2013; 30(2): 105–112. DOI: 10.1055/s-0032-1333412
12. *Cortese F., Scicchitano P., Gesualdo M., Filaninno A., De Giorgi E.* Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? *Pediatr Neonatol* 2016; 57: 265–273. DOI: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007
13. *Tsai M.H., Hsu J.F., Chu S.M., Lien R., Huang H.R., Chiang M.C. et al.* Incidence, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in neonates with late onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 7–13. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182a72ee0
14. *Paolucci M., Landini M.P., Sambri V.* How Can the Microbiologist Help in Diagnosing Neonatal Sepsis? *Int J Pediatr* 2012; 2012: 120139. DOI: 10.1155/2012/120139
15. *Stoll B.J., Hansen N.I., Fanaroff A.A., Wright L.L., Carlo W.A., Ehrenkranz R.A. et al.* Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285–291.
16. *Dong Y., Speer C.P.* Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 0: F1–F7. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306213
17. *Gelband H., Miller-Petrie M., Pant S., Gandra S., Levinson J., Barter D. et al.* The state of the world's antibiotics. 2015; Washington: Center for Disease Dynamics, Economics, Policy. https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf
18. *Haller S., Eller C., Hermes J., Kaase M., Steglich M., Radonic A. et al.* What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. *BMJ* 2015; 5: e007397. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007397
19. *Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Николаева И.В., Семенова Д.Р., Любин С.А., Агапова И.В. и др.* Клебсиеллезный неонатальный сепсис. Медицинский Вестник Северного Кавказа 2016; 1: 82–86. [Khaertynov Kh.S., Anohin V.A., Nikolaeva I.V., Semenova D.R., Lyubin S.A., Agapova I.V. et al. Neonatal sepsis caused by *Klebsiella*. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza* 2016; 11: 82–86. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11004 (in Russ.)]
20. *Podschun R., Ullmann U.* *Klebsiella* spp. As Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 4: 589–603.
21. *Perlroth J., Choif., Spellberg B.* Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* 2007; 45: 321–346. DOI: 10.1080/13693780701218689
22. *Cohen-Wolkowicz M., Moran C., Benjamin D.K., Cotten C.M., Clark R.H., Benjamin D.K. et al.* Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1052–1056.
23. *Wong H.R., Salisbury S., Xiao Q., Cvijanovich N.Z., Hall M., Allen G.L. et al.* The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care* 2012; 16(5): R174. DOI: 10.1186/cc11652
24. *Wong H.R., Weiss S.L., Giuliano J.S., Wainwright M.S., Cvijanovich N.Z., Thomas N.J. et al.* Testing the prognostic accuracy of the updated pediatric sepsis biomarker risk model. *PLoS One* 2014; 9(1): e86242. DOI: 10.1371/journal.pone.0086242
25. *Aufieri R., Picone S., Paolillo P.* Multiple organ failure in the newborn. *J Pediatr Neonat Indiv Med* 2014; 3(2): e030254. DOI: 10.7363/030254
26. *Matics T.J., L. Sanchez-Pinto N.* Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr* 2017; 171(10): e172352. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352
27. *Лекманов А.У., Миронов П.И., Руднов В.А., Кулабухов В.В.* Современные дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2018; 15(4): 61–69. [Lekmanov A.U., Mironov P.I., Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Modern definitions and principles of intensive care for sepsis in children. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii (Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care)* 2018; 15(4): 61–69 (in Russ.)] DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.