

Мельникова Н.И., Острейков И.Ф., Строгонов И.А., Павлова Д.Е., Харитонов Г.Д., Венгерская Г.В.,  
Габулаев С.В., Дземешко Е.Ю.

## ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНОСТИ И ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

*Кафедра анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста ГБОУ ДПО  
Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, 123995,  
Москва, ул. Баррикадная, 1/3, стр. 2; Детская городская клиническая больница  
Св. Владимира Департамента здравоохранения Москвы, Россия, 107014,  
Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3*

*Смертность новорожденных детей с соматической патологией снизилась после создания перинатальных центров, но летальность детей с маленьким сроком гестации и тяжелыми врожденными пороками развития остается высокой. Основные причины тяжести состояния и смерти: полиорганная недостаточность, морфофункциональная незрелость, инфекционный процесс (вирусная и/или бактериальная, грибковая инфекции). Тяжесть состояния коррелирует с признаками воспаления. Появление поли- и панрезистентных штаммов микроорганизмов у преждевременно рожденных детей, невозможность санации очага инфекции — причины развития осложнений и летальности в послеоперационном периоде.*

*Ключевые слова: новорожденные дети; пороки развития; инфекция; летальность; микрофлора; чувствительность к антибактериальным препаратам; динамика.*

## CAUSES OF MORTALITY AND SEVERITY IN NEWBORNS WITH INBORN DEFECTS

*Mel'nikova N.I., Ostreikov I.F., Strogonov I.A., Pavlova D.E., Kharitonova G.D., Vengerskaya G.V.,  
Gabulaev S.V., Dzemeszko E.Yu.*

*<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, 123995, Moscow, Russian Federation; <sup>2</sup>Saint Vladimir Children's  
City Clinical Hospital, 107014, Moscow, Russian Federation*

*There is significant decrease in mortality rate of newborns with system dysfunction after development of perinatal centers in Russia. But in children with small gestational age and severe inborn defects the mortality rate is still high. Main causes of mortality and severity are: multiorgan failure, immaturity, infections (virus and/or bacteria, fungi). Severity of patient's condition strongly correlates with inflammation markers. Other factors effecting on mortality rate and probability of complication in postoperative period, are appearance of resistant microbes in premature babies and inability to total elimination of infectious source.*

*Key words: newborns, inborn defects, infections, mortality, microflora, sensitivity to antibiotics*

Создание перинатальных центров в России привело к снижению смертности новорожденных, но летальность детей с хирургической патологией на фоне врожденных пороков развития (ВНР) с экстремально низкой (ЭНМ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) выросла на 3,4% (Байбарина Е.Н., 2013); в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) детского городского стационара составляет соответственно массе тела 83 и 45%. Внедрение протоколов лечения детей с маленьким сроком гестации в ОРИТ хирургического профиля не привело к улучшению состояния новорожденных в послеоперационном периоде, что и явилось поводом к исследованию.

Задачи исследования: 1) провести анализ основных причин летальности и тяжести состояния новорожденных детей, оперированных по срочным показаниям; 2) выявить некоторые морфофункциональные особенности у детей разного возраста гестации; 3) исследовать причины длительного присутствия синдрома системной

воспалительной реакции у новорожденных детей с хирургической патологией.

**Материал и методы.** Для решения поставленных задач использован многофакторный анализ 107 историй болезни и карт умерших детей с тяжелыми пороками развития. Критерии включения: новорожденные дети, возраст гестации 24—39 нед, пороки развития (кишечник с перфорацией полого органа или язвенно-некротическим энтероколитом, атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом, диафрагмальная грыжа, множественные пороки развития с генетическими аномалиями), требующие срочной хирургической коррекции; данные за 2004—2013 гг. Критерии исключения: умершие дети без патолого-анатомического вскрытия, другие пороки развития, не вошедшие в критерии включения. Для комплексной диагностики пороков развития использованы клинические, рентгенологические и лабораторные методы исследования; осмотр специалистов, мониторинг функции дыхания, кровообращения (нейросонография, УЗИ сердца, почек, кишечника). При оценке органной недостаточности в родильном доме и ОРИТ применялась балльная шкала тяжести состояния новорожденных [1]. Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) оценивали по клиническим признакам органной декомпенсации и данным лаборатории: определяли тест прокальцитонина (ПКТ), С-реактивный белок, коагулограмму, D-димеры, лимфоциты, лейкоциты, нейтрофилы, эритроциты, тромбоциты. Все дети получали свежезамороженную плазму, исследования иммун-

### Информация для контакта:

Мельникова Наталья Ивановна;

### Correspondent to:

Mel'nikova N.J.; e-mail: melnikova-natal@mail.ru

## Динамика выживших и умерших новорожденных с пороками развития в ОРИТ

Год	Всего/летальность	Атрезия пищевода	Диафрагмальная грыжа	Желудок и кишечник	Язвенно-некротический энтероколит
2004	179/33 (18,4%)				
2007	225/15 (6,7%)	17/5	2/1	32 /4	7/2
2009	192/30 (15,0%)	13/4	10/2	28/3	10/3
2011	188/25 (13,3%)	11/2	—	26/4	17/3
2012	243/33 (13,6%)	16/7	5/1	23/6	24/6
2013	191/32 (16,8%)	12/6	4/1	26/2	2/17
2013	Масса тела > 2500 г	8/2	4/1	18/1	8/2
2013	НМТ	3/1	—	4/0	3/1
2013	ОНМТ	1/2	—	0/1	8/8
2013	ЭНМТ	0/1	—	0/2	1/6

ного статуса не проводили. При поступлении и каждые 5—7 сут пребывания в ОРИТ определяли микрофлору из разных локусов с чувствительностью к антибактериальным препаратам. Видовую идентификацию и чувствительность определяли стандартными бактериологическими методами. Определение микробиологического агента (МБА) проводили в двух лабораториях, результаты в последние годы аналогичные, но в одной лаборатории выдавались на 10-е сутки, в другой через 2 дня определялась чувствительность предварительная, на 5-е сутки получали окончательный результат. Однократно при подозрении на вирусную или специфическую внутриутробную (ВУИ) инфекцию исследовали кровь и другой материал. Определение вируса осуществляли титрованием антител в сыворотке крови или полимеразной цепной реакцией (ПЦР).

**Результаты исследования и их обсуждение.** В последние 10 лет принципиальных расхождений в причинах смерти по данным клинического и патолого-анатомического заключений не было ( $p < 0,02$ ). Основные причины смерти: 1) полиорганная недостаточность (78%) на фоне ВПР (86%) или множественных врожденных пороков развития (23,4%) с генетическими аномалиями; 2) инфекционный процесс — 89% (вирусная, бактериальная, грибковая инфекции); 3) морфологическая незрелость органов и тканей (см. таблицу).

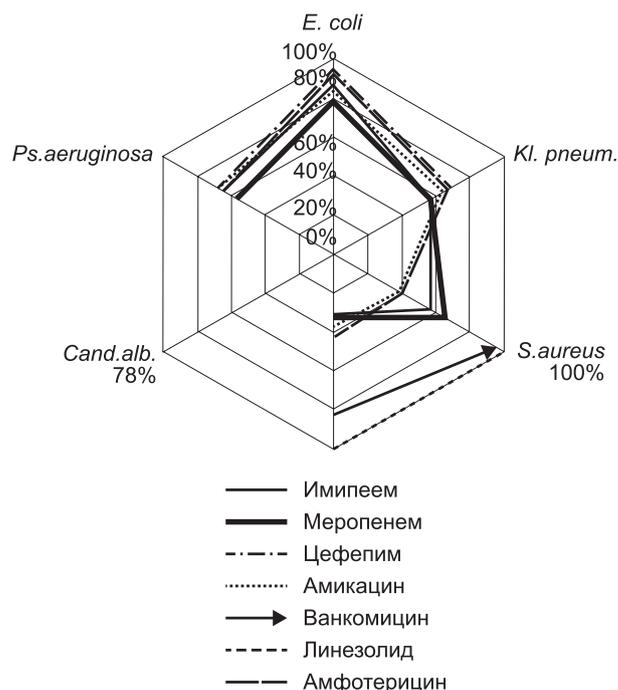
Признаки ССВР разной степени выраженности наблюдали у всех детей. Тяжесть состояния коррелировала с признаками воспаления ( $r = 0,87$ ). Предрасполагающими факторами развития системной воспалительной реакции после перевода из родильного дома в ОРИТ специализированного хирургического стационара являлись: внутриутробные инфекции — 36% ( $p > 0,1$ ), маленький возраст гестации, поздний возраст беременной — 42—36 лет (42%), перинатальная гипоксия. Источником инфекции служили родовые пути, руки персонала, окружающая среда и большое количество инородных тел (катетеры, интубационные трубки, зонды, др.). В многопрофильное ОРИТ дети переводились из других стационаров, иногда проходили несколько стационаров, включая родильные дома. У детей с подозрением на ВУИ реализация инфекционного процесса возможна через 72 ч после рождения, реализация нозокомиальной инфекции — через 48 ч после поступления в стационар. В 1-е сутки поступления детей в хирургический стационар дифференциальная диагностика инфекционного агента затруднительна, а манифестация инфекционного процесса смешанной этиологии возможна в любые сутки жизни, часто после оперативных вмешательств. Диагностика риска развития ВУИ возможна с помощью

хромато-масс-спектрометрического метода или УЗИ околоплодных вод и плода [2], но для решения практических задач универсального метода диагностики в настоящее время не предложено. По данным медицинских карт, только 65% женщин наблюдались в консультации, менее 30% обследованы в I триместре на TORCH-инфекцию. Поэтому при подозрении на ВУИ у ребенка, которому не проводили переливания компонентов крови, определяли антитела; в остальных случаях методом ПЦР определяли IgG и IgM предполагаемого вируса, бактерии или другого микробиологического агента. В настоящее время особое внимание уделяют детям, мамы которых перед беременностью не выделяли вирусного агента и могли инфицировать плод, что увеличивало риск развития специфической инфекции плода и ребенка. Только ранняя терапия специальными препаратами (ацикловир при ВПГ 1,2 типов; цитотек при ЦМВ-инфекции) может спасти малыша от инвалидности [3].

По результатам морфологии признаки вирусно-бактериальной инфекции обнаружены у 42% детей без лабораторного подтверждения ВУИ (статистически недостоверно —  $p > 0,05$ ), сепсис — у 33% новорожденных ( $p > 0,02$ ). Провоцирующим фактором развития септического процесса являлась незрелость органов иммунной системы: дистрофические изменения паренхиматозных органов, миелоз тимуса, наличие гемосидерина в селезенке, тимусе, лимфатических узлах, у 86% умерших детей выявлена акцидентальная инволюция тимуса, снижено количество лимфоцитов; при крайней степени истощения определяли единичные тельца Гассалья. В 3 раза чаще у новорожденных с маленьким сроком гестации выявляли отек и набухание вещества головного мозга, внутричерепные и внутрижелудочковые кровоизлияния разной степени выраженности. К морфологическим особенностям недоношенных новорожденных следует отнести часто выявляемый дисэмбриогенез миокарда с очаговым внутриутробным миокардитом, дистрофией миокарда, комбинированными пороками с гипертрофией кардиомиоцитов; врожденную бронхолегочную дисплазию (БЛД) и синдром дыхательных расстройств. В ОРИТ всем детям проводили ИВЛ в связи с морфофункциональной незрелостью легких (45%;  $p < 0,05$ ), мозга (13%;  $p > 0,02$ ), декомпенсацией кровообращения 31%;  $p < 0,02$ ), тяжелым ишемическим поражением органов (54%;  $p > 0,05$ ). При незрелости легочной ткани выявляли рудиментарные альвеолы, ателектазы, распространенный фиброз межальвеолярных перегородок. При

вторичной БЛД в препаратах определяли метаплазию эпителия бронхов в БЛД или пролиферацию эпителия бронхов разных калибров, десквамацию альвеолярного эпителия и признаки воспаления. Присоединение бактериальной инфекции приводило к трахеобронхиту, утолщению стенок сосудов за счет плазматического пропитывания, резкого нарушения микроциркуляции с эритроцитарными стазами, сладжами и тромбами. Нередко клиницисты вторичную БЛД с признаками бактериального воспаления принимали при эндоскопическом исследовании за порок развития бронхов, но аккуратная санация бронхов, продленная ИВЛ (в течение месяцев) и этиотропная антибактериальная терапия устраняли обструкцию и ателектазы, полностью восстанавливалась проходимость «дозревающих» бронхов и бронхиол.

У 73% пациенток сепсис был диагностирован по клиническим признакам органной недостаточности с последующим лабораторным подтверждением у 64% новорожденных. Без лабораторной диагностики доказать наличие инфекционного процесса невозможно (статистически незначимо) и назначить специфическую терапию сложно. К примеру, результаты клинического осмотра и УЗИ мозга позволяли определить степень ишемического поражения, но не давали ясности в этиологии, не выявляли корреляцию с бактериальной и/или вирусной инфекцией ( $r = 0,57$ ). По нашим данным, высокочувствительными лабораторными признаками ССВР у новорожденных детей при поступлении являлись: тест ПКТ — чувствительность 58% [5], С-реактивный белок (чувствительность 69%), измененная гемограмма (с лимфопенией у 86% детей), Д-димеры (чувствительность 53%). Максимальная выраженность инфекционного процесса проявлялась через 5 дней после операции (тесты увеличивались в 1,5—3 раза), причиной служила эндогенная и/или экзогенная нозокомиальная инфекция. На фоне эффективной эмпирической терапии тесты чаще были отрицательными. Введение имипенема в первую схему антимикробного лечения [4] привело к снижению воспалительных изменений в легких в 3 раза. До 2000 г. у всех детей ОРИТ выявляли признаки воспаления альвеол, деструктивную пневмонию (67%), врожденную патологию альвеол определяли у 10% пациентов. В последние годы деструктивные изменения легких снизились в 4 раза, у 30% пациентов определена интерстициальная пневмония. Морфологическим обоснованием для бактериемии являлась органная недостаточность с признаками ДВС (нарушение гемостаза на уровне микроциркуляции, блокада микроциркуляторного русла). При септическом шоке признаки ДВС трактовали как «геморагический диатез» (точечные кровоизлияния в плевру легких, мягкие мозговые оболочки, тимус, сердце, надпочечники, полнокровие органов, сладж-феномен, стазы с гемолизом эритроцитов, тромбозы). Тромбы выявляли в мелких и крупных сосудах; в 68% случаев определены паретически расширенные кровеносные сосуды, в 9% — спазмированные. Во всех случаях отмечали нарушение проницаемости стенок, отек, периваскулярные кровоизлияния, фибриноидный некроз. Очагом инфекции чаще являлся кишечник. Морфологи считали, что очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация слизистой оболочки тонкой и толстой кишки с умеренной пролиферацией эпителия характерна для вирусного поражения; при серозном энтероколите и фибринозно-гнойном перитоните бактериального происхождения отмечали отечность стенок, расширение паретических сосудов, диффузную лимфолейкоцитарную инфильтрацию стенок, десквамацию эпителия слизистой, разрушение ворсин; на серозной стенке присутствовало наложение фибрина, лейкоцитов,



Чувствительность флоры в ОРИТ ДГКБ Св. Владимира.

полнокровие сосудов, расстройство микроциркуляции; у детей с перфорацией стенок кишечника определяли очаговую гипоплазию мышечного слоя, короткий кишечник (17%).

Без знания МБА этиотропное назначение антибактериальных препаратов невозможно, хирургическая санация очага инфекции из-за тяжести состояния или характера поражения у маленьких пациентов не всегда возможна. Перинатальная флора смешанная: грамположительная (*Str. b-gemol.* или *S. aureus*, включая штаммы MRSA) и грамотрицательная (*Klebsiella* spp., *E. coli*). После операции к данной флоре или меняя ее присоединялась нозокомиальная флора стационара, эндогенная флора желудочно-кишечного тракта (чаще грамотрицательная с чувствительностью к имипенему и ципрофлоксацину); на 10-е сутки от начала антибактериальной терапии появлялся *Enterococcus* spp. с чувствительностью к ванкомицину (клиническая значимость 28%). Введение имипенема в первую 10-дневную схему антибактериальной терапии у новорожденных детей с хирургической патологией привело к снижению летальности в ОРИТ в 1,5 раза, уменьшению числа осложнений. Через 5 лет из выделенных 157 клинически значимых штаммов (79 — *P. aeruginosa*, 14 — *Acinetobacter* spp., 32 — *Klebsiella pn.*) все были чувствительны к имипенему и амикацину, резистентны к цефалоспорином III поколения; курс терапии карбапенемов удлинился вдвое в связи с длительно сохраняющейся клинически значимой грамотрицательной флорой. Все клинически значимые штаммы *S. aureus*, *S. epidermidis* и *Enterococcus* spp., полученные из смывов трахеи, содержимого кишечника, катетеров и стом были чувствительны к ванкомицину в терапевтической дозе. Через 8 лет выделено только 56% штаммов MRSA чувствительных к ванкомицину в стандартной дозе, 27% штаммов *Klebsiella pn.* чувствительных к карбапенемам или цефалоспорином IV поколения; чувствительность *P. aeruginosa* к имипенему составляла 68,2%, к меропене-

нему — 42,3%, амикацину — 64,6%, цефалоспорином III поколения — 34%. При поступлении в ОРИТ новорожденным с хирургической патологией, пороками развития до и/или после операции назначали комбинированную антибактериальную терапию (карбапенемы с амикацином или ванкомицином); при положительных лабораторных тестах ССВР вводили обогащенные иммуноглобулины, проводили дополнительное обследование на наличие внутриутробной инфекции и/или грибов. Особенность врожденного неспецифического иммунитета — иммуносупрессия, незрелая система фагоцитоза, что провоцирует рецидив не только вирусной, но и нозокомиальной флоры [6]. Поэтому назначение пентаглобина мы считаем важным компонентом заместительной иммунной терапии, а гарантией правильности введения специфических антител является знание микрофлоры. В 2012 г. из 207 штаммов бактерий клиническое значение имело только 40% штаммов; в 2,5 раза реже выделяли клинически значимую микрофлору, но из этого числа до 70% штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* не имели чувствительности ни к одному из разрешенных антибактериальных препаратов в обычной концентрации, у *Klebsiella pn.* определялась чувствительность только к амикацину и карбапенемам. В обычной дозе штаммы *Enterococcus* spp. снизили чувствительность к ванкомицину до 33%, сохранялась чувствительность к линезолиду, однако половина штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* чувствительны к оксациллину, эритромицину, клиндамицину, рифампицину (см. рисунок). После появления новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ роль хирургической санации очага инфекции (кишечника) снизилась, что повлияло на удлинение курса антибактериальной терапии и симптоматической коррекции органических повреждений. С учетом динамики эффективности органной недостаточности дозу и/или кратность введения антимикробных препаратов — дженериков у детей в очень тяжелом состоянии увеличили до максимальной и/или назначали комбинацию АМП, определение минимально подавляющей концентрации препарата не проводилось по техническим причинам.

По мнению многих авторов [7], ведущей угрозой для карбапенемов является наличие карбапенемаз класса А, В, D. Выявить гены металло- $\beta$ -лактамаз групп VIM, IMP, NDM и карбапенемаз групп RPC и OXA-48 возможно методом ПЦР в реальном времени, но не в рутинной практике.

## ВЫВОДЫ

1. У 78% новорожденных детей, нуждающихся в срочной хирургической коррекции пороков развития, причиной смерти являлась полиорганная недостаточность на фоне синдрома системной воспалительной реакции (89%) и морфологической незрелости органов и тканей.

2. В ОРИТ городского хирургического стационара дети поступали со смешанной микрофлорой и разной степенью органной декомпенсации.

3. Причиной длительного инфекционного процесса являлась нозокомиальная, перинатальная флора, эндогенное инфицирование из кишечной трубки. Невозможность хирургической санации очага инфекции связана с морфологической незрелостью органов (чаще у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ), что затрудняет хирурги-

ческое вмешательство и вынуждает длительно использовать инородные тела (источник нозокомиальной флоры), проводить антибактериальную терапию. За последние 10 лет изменилась чувствительность антимикробных препаратов к микрофлоре. Препаратами выбора при грамотной флоре остаются карбапенемы, но в комбинации с амикацином или цефалоспорином IV поколения; при грамположительной флоре — ванкомицин. Появились панрезистентные штаммы *P. aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, что вызывает необходимость определения минимально подавляющей концентрации современных антибактериальных препаратов и определение карбапенемаз.

## REFERENCES. \* ЛИТЕРАТУРА

- Ostreykov I.F., Mel'nikova N.I. *Intensive therapy of newborns with congenital defects (before and after surgery): educational posobie.* M.; 2009. (in Russian)
- Podzolkova N.M., Skvortsova M.Yu., Mel'nikova N.I., Ostreykov I.F. *Prenatal infection: face with Edirof problemset and gynecology.* 2009; 3: 27—32. (in Russian)
- Zaplatnikov A.L. The intravenous immunoglobulins in the practice of pediatra: selection Criteria and indications for use. *Russian Vestnik perinatologii and pediatrii.* 2001; 4: 47—52. (in Russian)
- Mel'nikova N.I., Strogonov I.A., Baybarina E.N., Kartseva E.V. Tienam in the treatment of newborns with purulent surgical diseases. *Russian Vestnik perinatologii and pediatrii.* 2000; 45 (5): 25—8. (in Russian)
- Matesanz J.L., Fernandez E., Fernandez J.M., Viejo G. Plasma procalcitonin and C-reactive protein concentration in pediatric patients with Epstein-Barr virus infection. *Clin. Chem.* 2003; 49 (12): 2103—4.
- Sepbaeva A.D. *Anesthesia protection during surgery in newborns: Diss.* Moscow; 2009.
- Tapalskiy D.V., Osipov V.A., Skleenova E.Yu., Edelshtein M.V. Effectiveness of antibiotic combinations against carbapenemases isolates *Pseudomonas Aeruginosa* — producers of metal-beta-laktamaz. In: *Abstracts of the XVI International Congress of IACMAC antimicrobial therapy. 21—23 May 2014, Moscow.* Moscow; 2014: 38. (in Russian)

\* \* \*

- Острейков И.Ф., Мельникова Н.И. *Интенсивная терапия новорожденных детей с пороками развития (до и после операции): Учебное пособие.* М.; 2009.
- Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Мельникова Н.И., Острейков И.Ф. Внутриутробная инфекция: грани единой проблемы. *Акушерство и гинекология.* 2009; 3: 27—32.
- Заплатников А.Л. Иммуноглобулины для внутривенного введения в практике педиатра: критерии выбора и показания к применению. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2001; 4: 47—52.
- Мельникова Н.И., Строгонов И.А., Байбарина Е.Н., Карцева Е.В. Тиенам в лечении новорожденных с гнойной хирургической патологией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2000; 45 (5): 25—8.
- Сепбаева А.Д. Анестезиологическая защита при оперативных вмешательствах у новорожденных детей: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
- Тапальский Д.В., Осипов В.А., Склеенова Е.Ю., Эйдельштейн М.В. Эффективность комбинаций антибиотиков в отношении карбапенемазрезистентных изолятов *Pseudomonas Aeruginosa* — продуцентов металло-бета-лактамаз. В кн.: *Тезисы XVI Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии. 21—23 мая 2014, Москва.* М.; 2014: 38.

Received. Поступила 18.05.14