

***Профилактика
неонатального сепсиса.
Это возможно?***

И.М.Шатилло

кафедра педиатрии и неонатологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Неонатальный сепсис

- ВОЗ (2019 г.): в 2018 г. в мире умерли 2,5 млн детей в течение первого месяца жизни, 7 000 случаев смерти новорожденных в день. 2 млн детей умерли в течение первых 7 дней жизни.

У 14% новорожденных причиной смерти явился сепсис.

Сепсис – это угрожающая жизни дисфункция органов, вызванная несбалансированным ответом организма на инфекцию

(определение сепсиса у взрослых Консенсус Sepsis-3, 2016 г.).

В настоящее время , нет единого консенсусного определения неонатального сепсиса.

Неонатальный сепсис- клиническая манифестация системного инфекционного процесса в первые 28 сут жизни (ранний < 72 ч, поздний > 72 ч).

А есть ли проблема?

- Streptococcus pneumoniae и Streptococcus A являлись основными возбудителями неонатального сепсиса с 1933 по 1943 гг. С 1943 г. до конца шестидесятых годов XX века лидирующие позиции занимала E.coli.
- В 70-е годы прошлого века в развитых странах стрептококк группы В (СГВ) вытеснил грамотрицательные бактерии с первых позиций в этиологической структуре неонатальных инфекций.
- С тех пор ведущая роль СГВ в структуре неонатального сепсиса остается незыблемой (0,2–5 и более на 1000 живорожденных).
- Среди заболевших 70% составляют доношенные дети.
- В мире причина смерти 90 тыс младенцев первых 3 месяцев жизни – неонатальный СГВ сепсис (2017 г.).

Характеристика стрептококков группы В

- *Streptococcus agalactiae* был впервые описан в 1887 году (Nocard M. Ann Inst Pasteur 1887) как возбудитель мастита коров (отсюда и произошло его название, поскольку на фоне мастита прекращалась лактация у больных животных). *Streptococcus agalactiae* является единственным представителем стрептококков группы В по классификации Lancefield
- До второй половины XX века СГВ привлекал внимание, в основном, ветеринаров и фактически не вызывал интереса клиницистов как инфекционный агент в патологии человека. Однако, с начала 60-х годов исследователи стали отмечать, что заболевания, вызванные СГВ среди людей встречаются чаще, чем о них было принято думать. СГВ-инфекция у человека изначально могла возникнуть как результат передачи инфекции от больных маститом коров человеку при употреблении зараженных молочных продуктов и при последующей адаптации родительского клона-возбудителя к условиям новой экологической ниши.
- В настоящее время описаны 10 серотипов СГВ (Ia, Ib, II – IX).

А есть ли решение?

Клинические рекомендации «Нормальная беременность»

Год утверждения (частота пересмотра):2020.

«Рекомендовано направлять беременную пациентку на определение антигена стрептококка группы В (S.agalactiae) в отделяемом цервикального канала в 35-37 недель беременности».

Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н Об утверждении Порядка

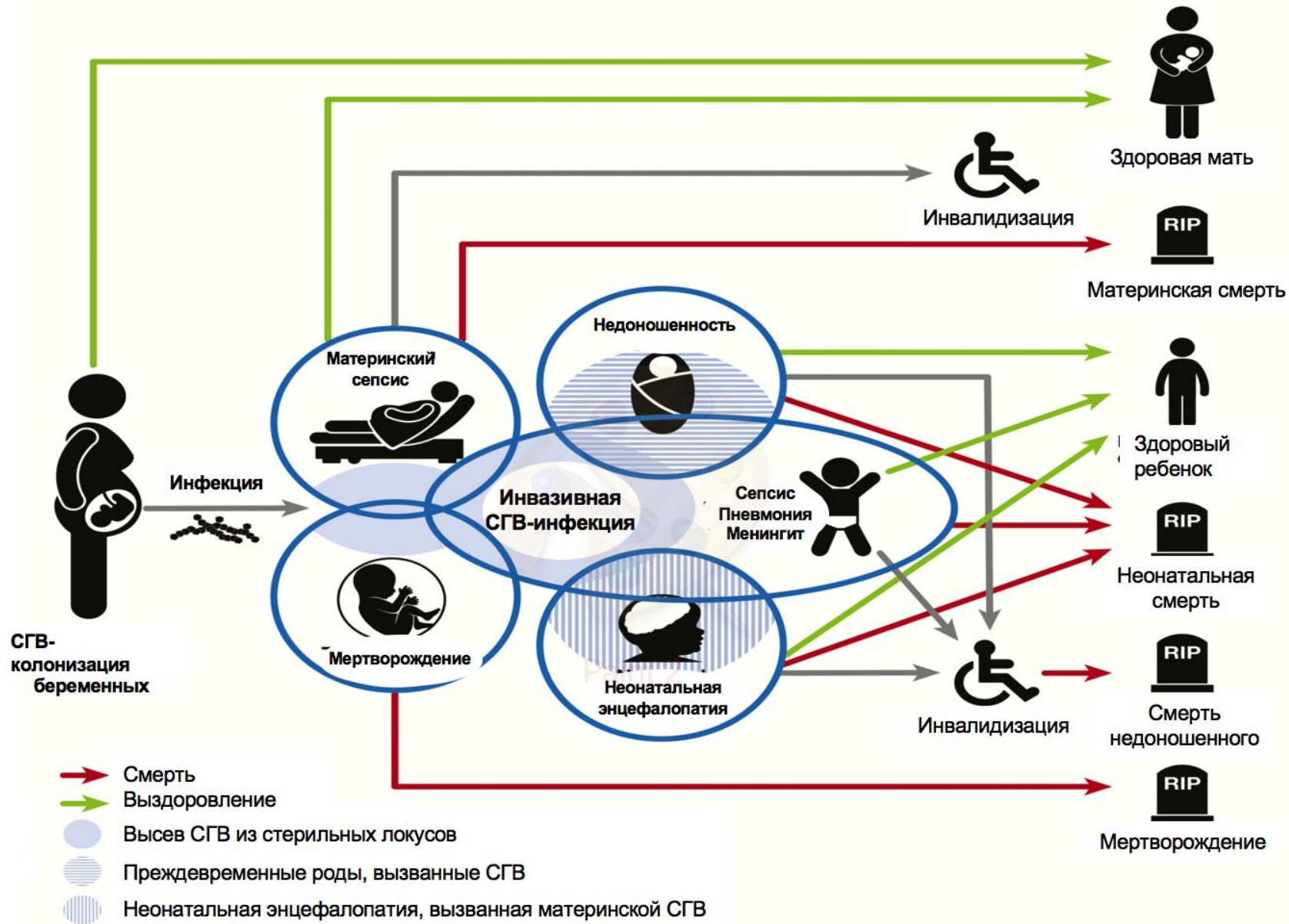
оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология

(Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869)

«Определение антигена стрептококка группы В (S.agalactiae) в отделяемом цервикального канала или ректо-вагинальном отделяемом в 35-37 нед. беременности».

Эпидемиология

- ✓ Резервуаром СГВ в организме человека является пищеварительный тракт, а в организме женщины еще и ряд отделов мочеполовой системы – влагалище и мочеиспускательный канал. **10-40% беременных женщин являются бессимптомными носителями СГВ.**
- ✓ 24,3 – 36% беременных в скандинавских странах, 21% в Швейцарии, 26,1% в США, 30% в Канаде колонизированы СГВ.
- ✓ **Всего в мире 21 млн 734 тыс. беременных были колонизированы СГВ 2017 г.**
- ✓ В настоящее время описаны 10 серотипов СГВ (Ia, Ib, II – IX). При раннем неонатальном сепсисе преобладают I, III, V серотипы бактерий, при позднем сепсисе преобладает выделение III серотипа.



Диагностика

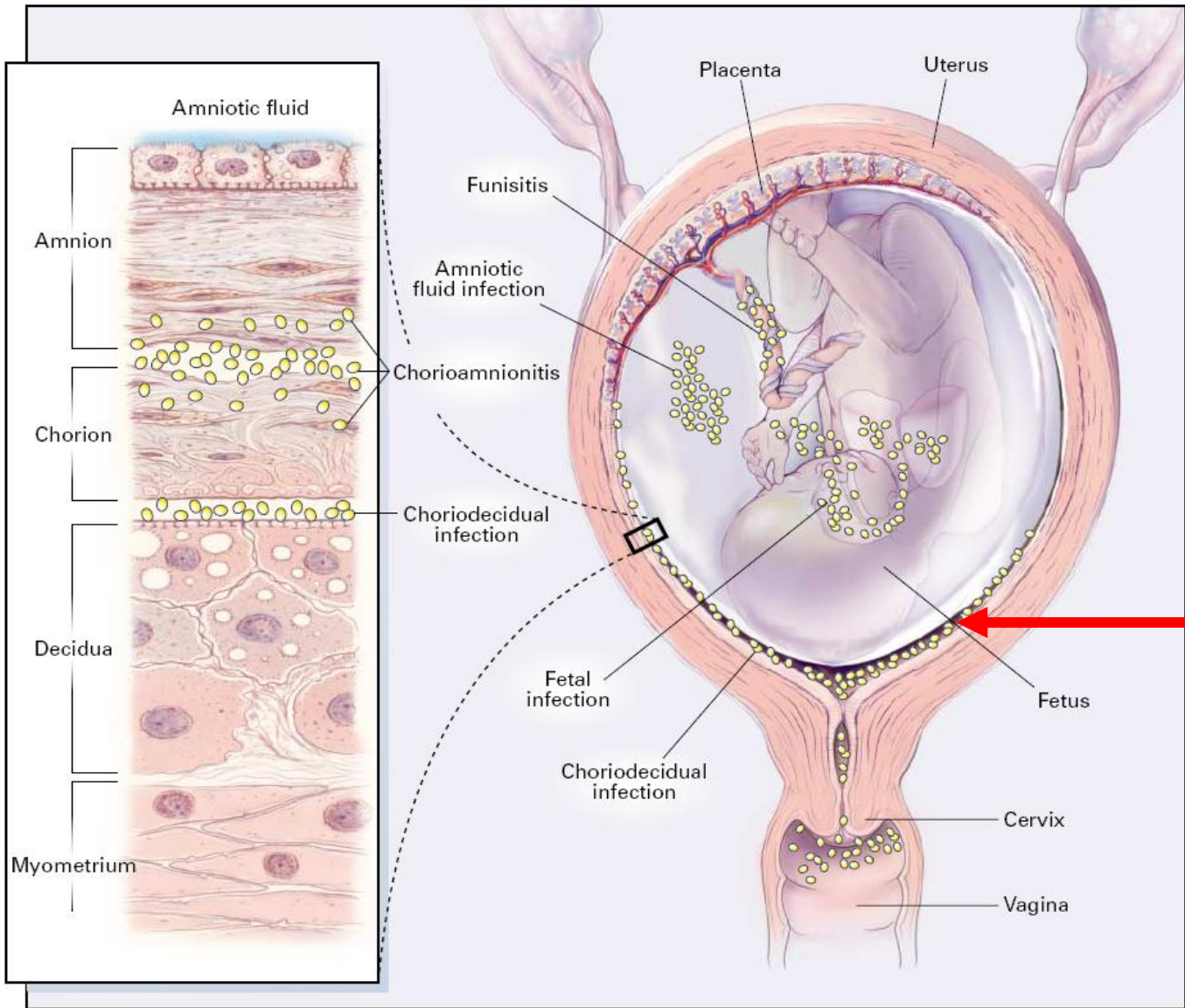
- **“Золотой стандарт”** - изоляция СГВ микробиологическим методом.
- Формулировка задачи исследования – прерогатива лечащего врача (в бланке направления должно быть указано *исследование на стрептококк группы В*). Универсальной питательной среды, использование которой гарантирует выделение любого микроорганизма, не существует. Ни один из современных методов не позволяет определить в исследуемом материале все микроорганизмы одновременно.
- Материалом для микробиологической диагностики СГВ у беременных является отделяемое слизистых *влагалища и прямой кишки!!!*. При анализе только вагинального или только ректального отделяемого обследование 39% беременных сопровождается ложноотрицательными результатами.
- Гемолитические стрептококки весьма требовательны к питательным средам. Посев следует производить на плотные питательные среды, а также *обогащенные* и *селективные* (с гентамицином и налидиксовой кислотой) жидкие среды. Стандартная среда - колумбийский кровяной агар (с колицином и налидиксовой кислотой).
- **СГВ, определяемый в образцах мочи в любом сроке беременности, является маркером массивной материнской колонизации и фактором очень высокого риска заболевания новорожденного.**

Клинические проявления

- ✓ В акушерстве с инфицированием СГВ связывают хориоамниониты, преждевременные роды, мертворождения.
- ✓ Частота хориоамнионита, вызванного СГВ, составляет 8-11% (Ericson, Laughon, 2015).
- ✓ Доказана решающая роль продуцируемого СГВ β -гемолизин/цитолизина (β Н/С) в гибели трофобластов, нарушении материнско-фетальных барьеров и трансмиссии СГВ к плоду *in vivo*.
- ✓ **57 000 мертворождений**, обусловленных инвазивной СГВ-болезнью плода, зарегистрировано в мире (2017 г.).

Клинические проявления

- ✓ Увеличение продукции провоспалительных цитокинов как ответ клеток иммунной системы в плацентарной ткани на инфекцию, стимуляция синтеза простагландинов являются ключевыми механизмами в инициации преждевременных родов.
- ✓ В мире 3,5 млн преждевременных родов , ассоциировано с носительством беременными СГВ (2017 г.)

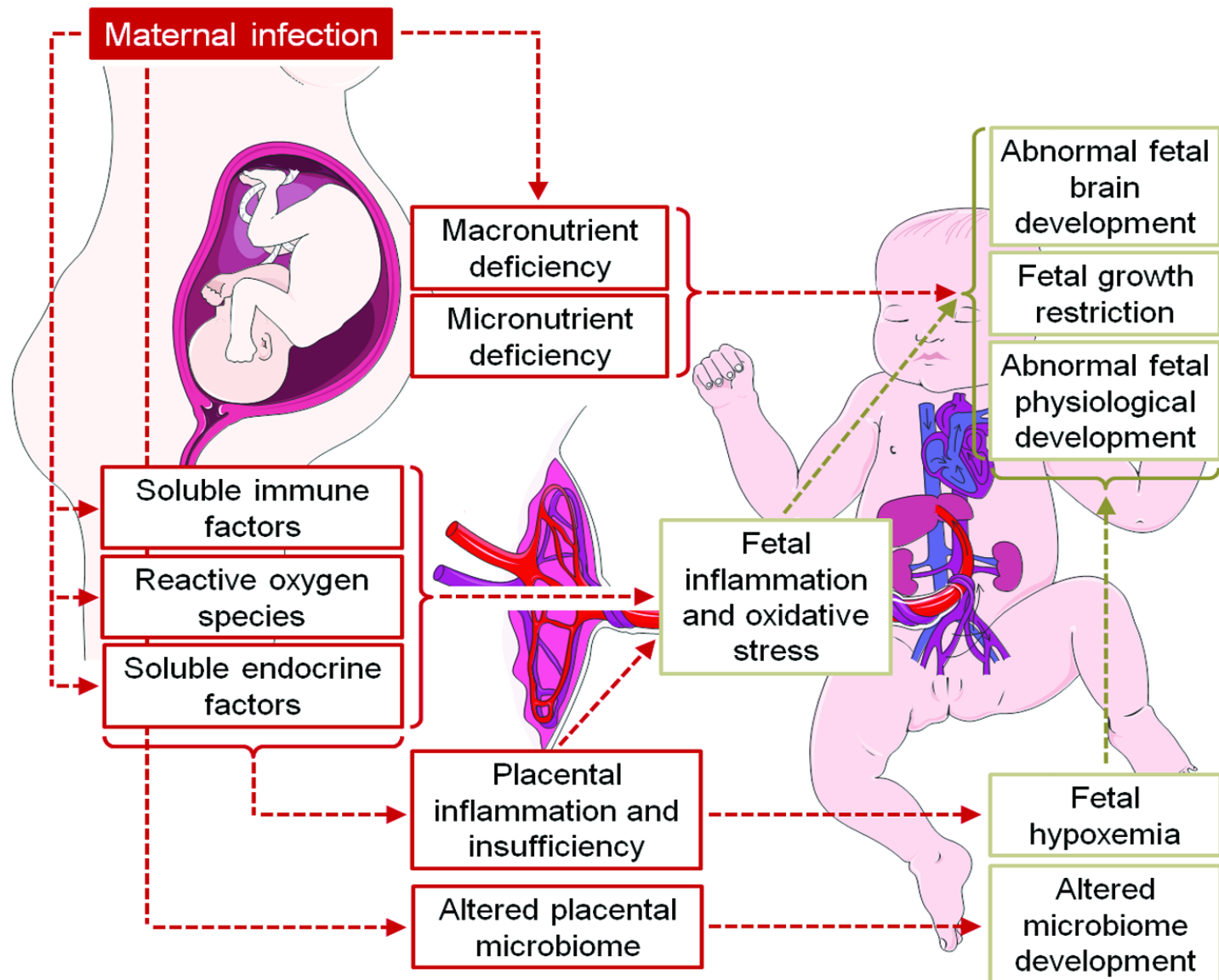


Повышение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8)

INTRAUTERINE INFECTION AND PRETERM DELIVERY

ROBERT L. GOLDENBERG, M.D., JOHN C. HAUTH, M.D., AND WILLIAM W. ANDREWS, PH.D., M.D.

Механизмы влияния материнской инфекции на плод



β -гемолизин/цитолизин

Доказана решающая роль продуцируемого СГВ β -гемолизин/цитолизина (β Н/С) в гибели трофобластов, нарушении материнско-фетальных барьеров и трансмиссии СГВ к плоду *in vivo*.

(Т.М.Рандис, 2014).

Инфекция у новорожденного

- ✓ Классическое проспективное когортное исследование, проведенное в 80-е годы, показало, что риск рождения ребенка с СГВ сепсисом **в 25 раз** выше у женщин с СГВ колонизацией по сравнению с СГВ негативными беременными (Boyer, Gotoff, 1985).
- ✓ Риск инфицирования СГВ новорожденного в случае колонизации матери составляет 40-70%, в среднем – 50%.
- ✓ Фактически заболевают 1-3% колонизированных новорожденных.

Три варианта сепсиса новорожденных, вызванного СГВ:

- ✓ Ранний неонатальный сепсис
- ✓ Поздний неонатальный сепсис
- ✓ Очень поздний неонатальный сепсис

Ранний неонатальный сепсис

- ✓ Проявившийся в первые 3 суток жизни ребенка. В структуре стрептококкового сепсиса ранний сепсис составляет 80%.
- ✓ В 90% случаев ранний неонатальный сепсис проявляется в первые 24 часа жизни. **Первичный гнойный очаг отсутствует.**
- ✓ Начальные признаки заболевания:
 - респираторный дистресс у доношенного ребенка;
 - лихорадка/гипотермия/температурная нестабильность;
 - тахикардия/брадикардия/шок;
 - летаргия/судороги.

В мире зарегистрировано 205 000 случаев раннего неонатального СГВ сепсиса (2017 г., Seale et al.).

Летальность – 4 - 10%

Поздний неонатальный сепсис

- ✓ В структуре сепсиса новорожденных, обусловленного СГВ, поздний сепсис составляет 20%.
- ✓ Сепсис чаще вызывается серотипом III СГВ. Заражение детей происходит, вероятно, путем горизонтальной трансмиссии от матери, др. окружающих или через грудное молоко.
- ✓ Колонизация СГВ детей от матерей, получивших антибиотикопрофилактику в родах, наступает значительно позже (> 1 месяца жизни), чем новорожденных, матери которых не получили антибиотикопрофилактику (1-я неделя жизни) (Toyofuku M. et al, 2017)
- ✓ Принципиальным фактором риска развития позднего СГВ сепсиса является материнская СГВ колонизация.

Поздний неонатальный сепсис

- ✓ Типичным очагом является гнойный менингит (50-85% случаев).
- ✓ Гнойный менингит у новорожденных от матерей, колонизированных СГВ и получивших антибиотикопрофилактику в родах, имеет более мягкое течение (Toyofuku M. et al, 2017).
- ✓ При позднем неонатальном сепсисе могут наблюдаться очаги другой локализации:
 - септический артрит;
 - остеомиелит;
 - этмоидит;
 - воспаление подкожной клетчатки лица;
 - некротизирующий фасцит;
 - отит;
 - орхит.

Летальность – 4-6%

Очень поздний неонатальный сепсис (Late late onset sepsis)

- ✓ У детей старше 3 месяцев жизни.
- ✓ Развивается у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, или у детей с первичными иммунодефицитами.

Предупреждение РНС (первичная профилактика)

Применение антибиотикопрофилактики в родах позволило снизить частоту раннего неонатального СГВ сепсиса в США с 1,7 до 0,35 случаев на 1 000 живорожденных.

Обследование всех беременных женщин на носительство СГВ в сроке 35-37 нед. беременности (с 2019 г. 36 -38 нед.).

Антибиотикопрофилактику назначают не позднее, чем за 4 часа до родоразрешения и продолжают до родоразрешения.

Цель антибиотикопрофилактики в родах:

быстрое достижение адекватной дозы антибиотика в крови у плода и в амниотической жидкости.

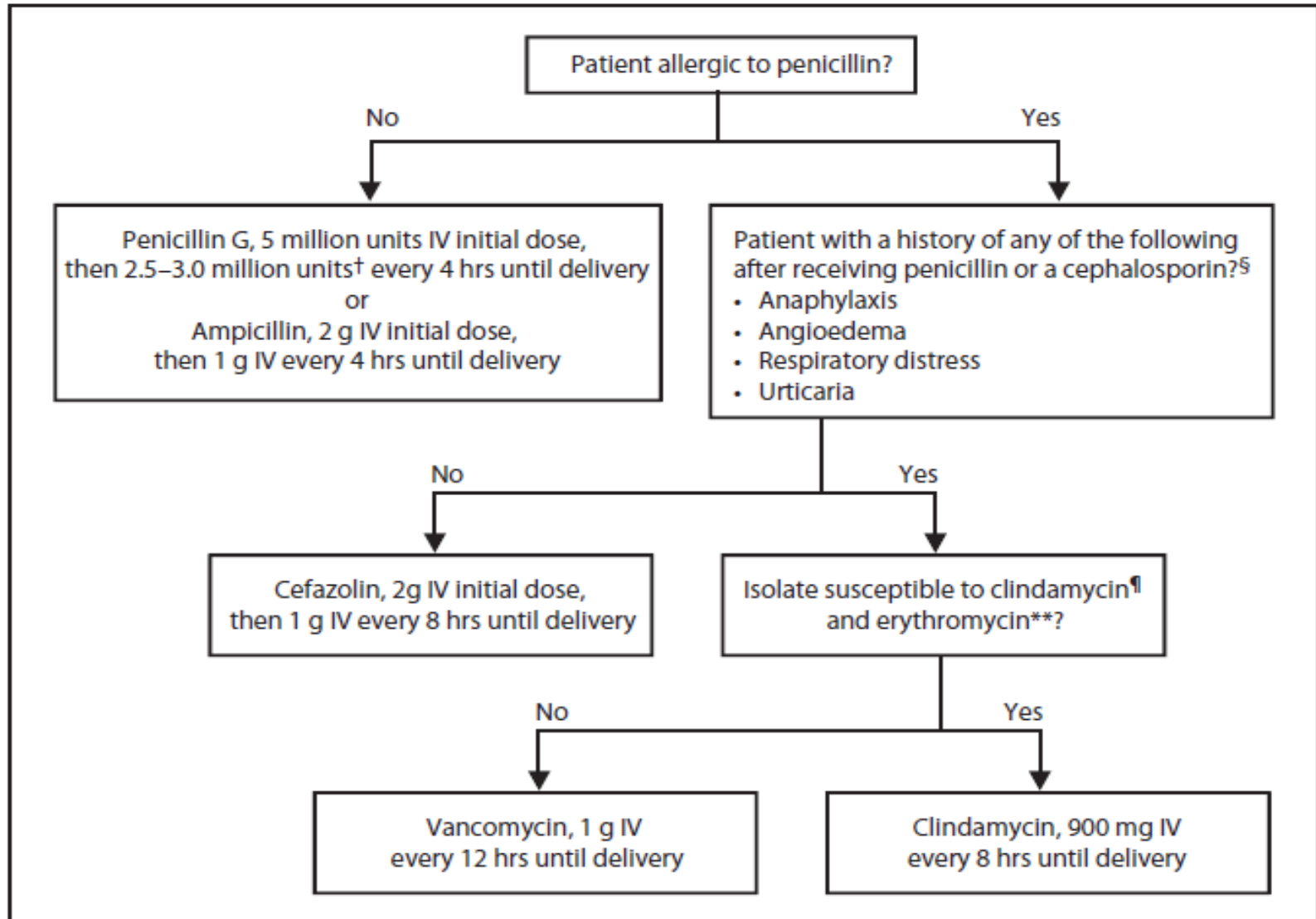
Предупреждение РНС (первичная профилактика)

Показания к антибиотикопрофилактике в родах (Guidelines from CDC, 2010)

- ✓ Положительный высев СГВ при вагинально-ректальном скрининге в 35-37 нед. беременности
- ✓ СГВ инфекция у новорожденного при предыдущих родах
- ✓ СГВ бактериурия в течение любого триместра текущей беременности
- ✓ Неизвестный СГВ статус в родах (анализ не сделан, не окончен или результаты неизвестны) при наличии хотя бы одного из следующих признаков:
 - Роды с сроке гестации < 37 недель
 - Промежуток времени от разрыва плодных оболочек до родоразрешения ≥ 18 час
 - Лихорадка в родах $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
 - Положительный результат ПЦР на СГВ в родах

Предупреждение РНС (первичная профилактика)

(Guidelines from CDC, 2010)



Ведение новорожденных риска РНС (вторичная профилактика)

Ведение новорожденных группы риска развития раннего неонатального сепсиса (РНС) – одна из самых частых и сложных задач неонатолога и педиатра. Основные составляющие:

- 1. Оценить степень риска развития РНС у новорожденного ребенка.***
- 2. Определить объем вмешательства (включая эмпирическую антибактериальную терапию).***
- 3. Решить вопрос о прекращении эмпирической антибактериальной терапии (ключевой вопрос!).***

Новорожденные высокого риска

(COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, AAP, 2018)

Факторы риска:

1. Мать с клиническим диагнозом «хориоамнионит»;
2. Клинический признак возможной инфекции;
3. Мать с колонизацией СГВ и неадекватная профилактика в родах, при этом длительность безводного промежутка > 18 часов или роды до 37 нед. гестации;
4. Мать с колонизацией СГВ и неадекватная профилактика в родах, но без дополнительных факторов риска.

Рекомендации:

- 1 и 2 - лабораторные тесты и эмпирическая антибактериальная терапия;
- 3 – лабораторные тесты;
- 4 – наблюдение (48 и более часов).

Заключение

- ✓ Скрининг беременных на наличие СГВ (корректное микробиологическое исследование).
- ✓ Национальные клинические рекомендации борьбе с СГВ-инфекцией должны быть построены на отечественных показателях распространенности возбудителя, серологической и генетической характеристике и чувствительности к антибиотикам.
- ✓ Позиция ВОЗ - вакцина против СГВ для применения у беременных. Гексавалентная вакцина (серотипы Ia, Ib, II, III, IV, V).

Absalon J. et al.

Safety and immunogenicity of a novel hexavalent group B streptococcus conjugate vaccine in healthy, non-pregnant adults: a phase 1/2, randomised, placebo-controlled, observer-blinded, dose-escalation trial
Lancet Infect Dis. 2020 Sep 3;S1473-3099(20)30478-3. Online ahead of print.