

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №3

2020



УДК 616-053.3

14.01.08 Педиатрия 14.03.02 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.24

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ© Дмитриев И.В.¹, Доросевич А.Е.²¹Смоленский областной институт патологии, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме***Цель.** Показать особенности геморрагических проявлений при неонатальном сепсисе.**Методика.** Проведен сплошной ретроспективный анализ 89 протоколов вскрытий новорожденных детей с патологоанатомическим диагнозом сепсис. На основании полученных данных были выделены 3 группы. 1-я группа – дети только с проявлениями сепсиса и без клинически и морфологически значимых геморрагических проявлений. 2-я группа – дети с сепсисом и единичными локализованными клинически и морфологически значимыми геморрагическими проявлениями. 3-я группа – дети с проявлениями сепсиса и ДВС-синдрома.**Результаты.** Относительно массы тела детей в каждой из трех групп преобладали дети с весом менее 1000 г. (50,0%, 44,4% и 44,5%). Так же в каждой из трех групп средний возраст женщин составил 31 год и срок беременности в этих группах незначительно колебался около 30 недель. При анализе данных по среднему сроку жизни выявлены статистически значимые различия между детьми без геморрагий и детьми с ДВС-синдромом. Наиболее частыми геморрагическими проявлениями являлись двусторонние внутрижелудочковые кровоизлияния (62,9% и 63,9%). Однако ДВС-синдром и хроническое продуктивное воспаление не играли существенной роли в генезе внутрижелудочковых кровоизлияний. Качественный состав микроорганизмов в группах детей без геморрагий, детей с единичными геморрагиями и детей с ДВС-синдромом был относительно разнороден. Так в первой группе преобладали ассоциации микроорганизмов (68,8%), из монокультур лидировала – *Klebsiellae pneumoniae*, а стафилококки с стрептококки не были выделены. Во второй группе ассоциаций было 35,6%, а преобладали монокультуры грамположительных аэробных кокков родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*. В третьей группе ассоциаций микроорганизмов уже же было в два раза меньше (18,8%) по сравнению со второй группой и в три раза меньше по сравнению с третьей группой. В ней главенствовали монокультуры. Ряд микроорганизмов – *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* встречались только в ассоциациях. По качественному составу монокультур и ассоциаций микроорганизмов первая и вторая группы отличались на 80%, первая и третья группы различались на 84%, вторая и третья группы – на 80%, а все три группы лишь в 12% имели одинаковую микрофлору.**Заключение.** От неонатального сепсиса в 2,5 раза чаще умирали мальчики. В 44-50% случаев масса тела детей составляла менее 1000 г. Дети рождались при среднем сроке беременности 30 недель у женщин, средний возраст которых был 31 год. В генезе внутрижелудочковых кровоизлияний при неонатальном сепсисе наличие продуктивного воспаления в субэпендимарной зоне не является значимым фактором. Это же касается и ДВС-синдрома, который при неонатальном сепсисе является лишь одним из многих, но не главенствующим фактором риска развития ВЖК. Однако при кровоизлияниях в надпочечники, легкие, печень, стенку желудка и кишечника при неонатальном сепсисе ДВС-синдром играет статистически значимую роль, хотя и разной степени выраженности. При неонатальном сепсисе определенные монокультуры микроорганизмов и их ассоциации возможно, в какой-то степени могут влиять на само наличие отдельных геморрагических осложнений и ДВС-синдрома. Хотя для абсолютного подтверждения этих выводов нужны дальнейшие углубленные исследования. Геморрагические осложнения при неонатальном сепсисе имеют существенное значение для выживаемости детей.**Ключевые слова:** неонатальный сепсис, кровоизлияния в желудочки головного мозга, ДВС-синдром, микроорганизмы**FEATURES OF HEMORRHAGIC MANIFESTATIONS IN NEONATAL SEPSIS**Dmitriev I.V.¹, Dorosevich A.E.²¹Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To show features of hemorrhagic manifestations in neonatal sepsis

Methods. Full retrospective analysis of 89 autopsy protocols of newborn children with pathoanatomic diagnosis of sepsis was performed. Based on the data received, 3 groups were identified. First group included children with only sepsis manifestations and without clinically and morphologically significant hemorrhagic manifestations. Second group – children with sepsis and single localized clinically and morphologically significant hemorrhagic manifestations. Third group – children with sepsis and disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome.

Results. Regarding the body weight of children in each of the three groups, children with a weight of less than 1000g (50.0%, 44.4% and 44.5%) prevailed. Also, in each of the three groups, the average age of women was 31 years and the gestational age in these groups varied slightly for about 30 weeks. The analysis of data on the average life span revealed statistically significant differences between children without hemorrhage and children with DIC syndrome. The most frequent hemorrhagic manifestations were bilateral intra-ventricular hemorrhages (62.9% and 63.9%). However, DIC syndrome and chronic productive inflammation did not play a significant role in the genesis of intraventricular hemorrhages. The qualitative composition of microorganisms in groups of children without hemorrhages, children with single hemorrhages and children with DIC syndrome was relatively heterogeneous. Thereby, in the First group associations of microorganisms predominated (68.8%), *Klebsiella pneumoniae* was the leader from monocultures, and staphylococci with streptococci were not isolated. In the second group of associations, it was 35.6%, and monocultures of gram-positive aerobic cocci of the genera *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* predominated. In the Third group of associations of microorganisms, it was already half as much (18.8%) as compared with the second group and three times less as compared with the Third group. It has a domination with monocultures. A number of microorganisms – *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* were found only in associations. In terms of the qualitative composition of monocultures and associations of microorganisms, the first and second groups were different by 80%, the first and third groups were varied by 84%, the second and third groups – by 80%, and all three groups had the same microflora in only 12%.

Conclusions. Boys died by 2.5 times more often from neonatal sepsis. In 44-50% of cases, the body weight of children was less than 1000 g. Children were born with an average gestational age of 30 weeks by women whose average age was 31 years. The presence of productive inflammation in the subependymal zone is not a significant factor in the genesis of intraventricular hemorrhage with neonatal sepsis. The same applies to DIC syndrome, which in neonatal sepsis is only one of many, but not the leading risk factor for the development of intraventricular hemorrhage. However, in case of hemorrhages in the adrenal glands, lungs, liver, stomach and intestinal wall in neonatal sepsis, DIC syndrome plays a statistically significant role, although with different degrees of expression. In neonatal sepsis, certain monocultures of microorganisms and their associations may to some extent affect the presence of individual hemorrhagic complications and DIC syndrome. Although, in order to completely confirm these conclusions, further deeper research is needed. Hemorrhagic complications in neonatal sepsis are essential to child survival.

Keywords: neonatal sepsis, brain ventricular hemorrhages, Disseminated Intravascular Coagulation syndrome, microorganisms

Введение

Несмотря на несомненные достижения в изучении сепсиса, данная патология до сих пор остается противоречивой как в диагностике и лечении больных, так и во взглядах на эту проблему клиницистов и морфологов. Определений сепсиса много. Вот одно из них: «Сепсис – инфекционное заболевание нециклического типа, возникающее в условиях нарушенной реактивности организма при проникновении из местного очага инфекции в кровеносное русло различных микроорганизмов и их токсинов.» (В.С. Пауков, 2015).

Еще сложнее все становится, если мы рассматриваем сепсис новорожденных. От сепсиса по разным источникам умирает от 4 до 15% всех детей, скончавшихся в неонатальный период, а если присоединяется септический шок, то до 60%. Выделяют врожденный ранний сепсис, когда клинические симптомы появляются в первые трое суток и врожденный поздний сепсис, проявляющийся клинически после четвертого дня после родов [5]. Имеется понятие неонатальный сепсис (НС) это сепсис у ребенка первых 28 дней жизни. Для неонатального сепсиса характерен геморрагический синдром, который встречается от 0,5 до 16% новорожденных и не только при сепсисе, но и при других состояниях: тромбоцитопатиях, тромбоцитопенических пурпурах, коагулопатиях и сосудистых нарушениях.

Проявления кровоточивости бывают следующих типов: 1) гематомный в виде кровоизлияний в ткани и суставы; 2) петехиально-пятнистый (синячковый); 3) смешанный синячково-гематомный; 4) васкулитно-пурпурный с кровоизлияниями в виде сыпи или эритемы; 5) ангиоматозный – это геморрагии, обусловленные локальной сосудистой патологией [2]. Эти состояния могут сочетаться и с сепсисом. Но до настоящего времени остается непонятным, почему при одних и тех же показателях срока беременности, роста и веса ребенка, степени тяжести НС у одного новорожденного развивается тяжелый ДВС-синдром, а у другого нет его клинических проявлений. Нет так же и ясного понимания в вопросе роли отдельных видов микроорганизмов в развитии и прогрессировании геморрагий при НС.

Методика

Проведено сплошное, нерандомизированное, сравнительное, ретроспективное изучение 89 протоколов вскрытий за 2012-2018 гг. новорожденных детей с патологоанатомическим диагнозом сепсис исследовавшихся в отделении детской патологии ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии» г. Смоленск. Критериями включения участников исследования в сравниваемые группы являлось наличие или отсутствие геморрагических проявлений разного типа, связанных с определенной патологией у детей. На основании полученных данных были выделены 3 группы: 1-я группа – дети только с проявлениями сепсиса и без клинически значимых геморрагических проявлений; 2-я группа – дети с проявлениями сепсиса и единичными локализованными, но клинически значимыми геморрагическими проявлениями и без клиничко-лабораторных и морфологических данных за ДВС-синдром; 3-я группа – дети с проявлениями сепсиса и клиничко-лабораторными и морфологическими данными за ДВС-синдром.

Объем выборки был обусловлен научными соображениями и критериями включения в исследование. Полученные результаты анализировали при помощи программы StatSoft Statistica v 10. Оценивали нормальность распределения показателей в группах по критерию Шапиро-Уилка (при $n < 50$). Если во всех группах было нормальное распределение, то оценивали статистическую значимость различий показателей, сравнивая рассчитанное значение F-критерия Фишера и определяя уровень значимости «р» с помощью статистической программы. Если сравнивали показатели, распределение которых отличалось от нормального, то применяли критерий Краскела-Уоллиса, так же определяя уровень значимости «р» с помощью статистической программы. Если обнаруживались различия по последнему критерию, то для попарного сравнения групп применяли критерий Манна-Уитни, который более точно выявляет имеющиеся тенденции.

Цель исследования – показать особенности геморрагических проявлений при неонатальном сепсисе.

Результаты исследования и их обсуждение

Первая группа включала 26 новорожденных (73,01% мальчиков и 26,99% девочек). Вторая группа включала 27 новорожденных (70,37% мальчиков и 29,63% девочек). Третья группа включала 36 новорожденных (66,67% мальчиков и 33,33% девочек). Количество умерших мальчиков в группах превышало более чем в 2 раза число девочек. Если не брать сепсис, то в популяции среди новорожденных от разных причин мальчики умирают в 1,12 раза чаще девочек. Это объясняют множество теорий. Например, теория дисбаланса генов (Gunter, 1923; Huxley, 1924; Schirmer, 1929) и ряд других теорий, среди которых сложно выделить доминирующую. Возможно, при наличии сепсиса все имеющиеся патологические изменения в организме у ребенка значительно усиливаются. И вероятно, развитие этих нарушений в качественном и количественном отношении происходит более интенсивно мужском организме для сохранения в популяции более жизнеспособных особей после контакта со внешней средой. Это в какой-то степени объясняет более высокую летальность мальчиков. Хотя это всего лишь предположение. На течение неонатального сепсиса оказывает влияние и другая патология, имеющаяся у новорожденных, например, врожденные пороки развития (табл. 1).

Во всех трех группах среди пороков развития не было фаворитов. Отмечались пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, опорно-двигательной системы и т.д. Во второй группе имел место синдром Дауна, в третьей группе – синдром Шерешевского-Тернера. Из другой патологии – в первой группе было 2 случая диабетической фетопатии, в третьей группе – 1 случай диабетической фетопатии. Естественно, что вся вышеуказанная патология существенно утяжеляет течение сепсиса, но её разнородность при учете ещё и ряда других факторов делает сложным их анализ относительно прогноза развития НС.

Таблица 1. Клинически значимые врожденные пороки развития

Пороки развития	1-я группа абс./%	2-я группа абс./%	3-я группа абс./%
Врожденные пороки развития(изолированные)	2/7,7%	2/7,4%	1/2,8%
Врожденные пороки развития(системные)	2/7,7%	–	1/2,8%
Врожденные пороки развития(множественные)	2/7,7%	2/7,4%	2/5,6%

Примечание: абс./% – абсолютные цифры/проценты

Вероятно, более существенными в этом плане являются представленные в табл. 2 основные показатели массы и срока жизни детей, а также срок беременности и возраст их матерей.

Таблица 2. Показатели массы и срока жизни детей, а также срок беременности и возраст их матерей

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Дети с массой тела при рождении от 2500 до 1501 гр. (%)	15,4%	22,2%	13,9%
Дети с массой тела при рождении от 1500 до 1001 гр. (%)	3,8%	25,9%	27,8%
Дети с массой тела при рождении менее 1000 гр. (%)	50,0%	44,4%	44,5%
Средняя масса тела детей (грамм)	1446,54 ±230,09	1335,56 ±141,09	1997,08 ±264,02
Средний срок жизни детей (суток)	16,7±3,53	8,98±2,15	5,3±0,96
Возраст матерей (лет)	31,4±0,89	31,29±0,83	31,8±0,97
Средний срок беременности (недель)	29,69±0,89	28,01±0,82	30,06±0,86

Примечание: М – среднее значение показателя, m – стандартное отклонение среднего значения показателя

Из таблицы видно, что во всех 3-х группах отмечается преобладание детей с массой тела менее 1000 г. (50,0%, 44,4% и 44,5%). Это соответствует и данным литературы [12], где указывается, что частота развития сепсиса у доношенных новорожденных составляет около 0,1%. Однако при массе тела менее 1000гр. она увеличивается уже до 35%, а если вес ребенка менее 750 гр. – до 50%. Во всех трех группах (табл.2) средний возраст женщин составил 31 год и срок беременности в трех группах незначительно колебался около 30 недель, при этом различия по статистическим критериям были не значимы. Принимая во внимание эти факты с большим количеством оговорок можно сделать предположение, что вероятно для развития СН в организме беременной женщины этого возрастного периода и при этом сроке беременности создаются наиболее благоприятные условия для возможного начала развития септического процесса у ребенка, конечно при наличии еще ряда способствующих этому факторов.

При анализе данных по среднему сроку жизни детей с НС (табл. 2) выявлены статистически значимые различия ($p < 0,01$) между первой и третьей группами (16,7±3,53 и 5,3±0,96 суток соответственно). Данный факт вероятнее всего свидетельствует о том, что наличие ДВС-синдрома (3-я группа) имеет существенное отрицательное значение для выживаемости детей с НС. И, следовательно, необходимо активно проводить лечебные мероприятия для как для его профилактики, так и лечения. Сделать это будет непросто, т.к. даже у доношенного новорожденного без какой-либо патологии уже к концу второго дня количество протромбина и фактора VII снижается до 10% от нормы. Потом количество этих веществ начинает постепенно увеличиваться и к восьмому дню составляет до 65% от нормы. При этом у недоношенных детей колебания фактора VII и протромбина более выражены из-за недостаточного использования уже имеющегося протромбина. Временами отмечается и кратковременное усиление фибринолиза. У новорожденных давно описаны разные виды кровотечений и кровоизлияний, в которых существенную роль играют нарушения, связанные с витамином К необходимого для образования фактора VII и протромбина в печени, которая у недоношенных является функционально незрелой. У новорожденных при нормальном времени свертывания цельной крови происходит увеличение протромбинового времени, что связано не столько с недостатком протромбина, сколько с нехваткой V и VII факторов свертывания.

Относительно показателей средней массы тела детей (табл. 2) выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между второй и третьей группами с учетом того, что масса тела детей в третьей группе (ДВС-синдром) была выше. Масса новорожденного в определенной степени отражает степень зрелости его различных систем, в т.ч. и системы гемостаза, которая в зависимости от своих параметров и вида патологии, реализует определенные клинические проявления у ребенка.

Однако само появление ДВС-синдрома и его тип в значительной степени зависят и от различных клинических условий у конкретного новорожденного [11]. Нередкое развитие ДВС-синдрома у

новорожденных с различными видами патологии, в т.ч. и с сепсисом, связано с множеством факторов: печень у них не может быстро увеличить синтез антикоагулянтов и прокоагулянтов, уровень которых изначально низкий; способность макрофагов элиминировать промежуточные продукты, образующиеся в процессе свертывания крови крайне низкая; имеется тенденция к повышенной агрегации тромбоцитов, увеличению проницаемости стенки сосудов и т.д. При этом надо учитывать, что и сама стадийность ДВС-синдрома может быть нарушена. Ряд исследователей [4], считают, что часто ДВС-синдром у новорожденных протекает со скудным количеством симптомов или даже клинически бессимптомно, и только уже на вскрытии находят тромбы из фибрина. Д.О. Иванов (1996) считает, что НС в 100% сопровождается ДВС-синдромом, который лишь в 50% сопровождается геморрагическим синдромом, но зато всегда проявляется в виде полиорганной недостаточности разной степени выраженности. Возможно поэтому существует понятие «ДВС крови без ДВС-синдрома». Однако это неоднозначный вопрос, т.к. даже морфологически нередко очень сложно доказать наличие ДВС-синдрома без достаточных клинических и лабораторных данных и наоборот. А полиорганная недостаточность может быть разного генеза.

Выделяют два варианта сепсиса новорожденных: гипоэргический и гиперэргический с соответствующими им двумя отличающимися типами ДВС-синдрома: декомпенсированным и сверхкомпенсированным. При первом отмечается коагулопатия потребления без видимой стадии гиперкоагуляции. При сверхкомпенсированном типе ДВС-синдрома отмечаются колебательные изменения гемостазиологических параметров с преобладанием гиперкоагуляции [8]. Клинически значимые геморрагические проявления во 2-й и 3-ей группах новорожденных отражены в табл. 3.

Таблица 3. Геморрагические проявления при неонатальном сепсисе

Патологический процесс	2-я группа (абс./%)	3-я группа (абс./%)	Сила связи и уровень значимости
Субарахноидальное кровоизлияние	2/7,4%	4/11,1%	несущественная (0,062); $p > 0,05$
ВЖК в одном из желудочков мозга	2/7,4%	3/8,3%	несущественная (0,017); $p > 0,05$
ВЖК двух и более желудочков и/или вещества мозга)	17/62,9%	23/63,9%	несущественная (0,015); $p > 0,05$
Кровоизлияния в надпочечники	2/7,4%	17/47,2%	относит. сильная (0,429); $p < 0,05$;
Кровоизлияния в ткань легких	1/3,7%	20/55,6%	относит. сильная (0,539); $p < 0,05$
Кровоизлияния в ткань и под капсулу печени	1/3,7%	11/30,6%	средняя (0,325); $p < 0,05$
Кровоизлияния в стенку желудка и/или кишечника	1/3,7%	9/25%	средняя (0,288); $p < 0,05$
Кровоизлияния в строму и паренхиму почек	-	5/13,9%	-
Кровоизлияния в кожные покровы	1/3,7%	6/16,7%	слабая (0,200); $p > 0,05$
Кровоизлияния в миокард и под эпикард	-	2/5,6%	-

Примечание: абс./% – абсолютные цифры/проценты; ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния; p – уровень значимости статистических различий показателей между группами

Наиболее частыми геморрагическими проявлениями являлись двусторонние внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК). Их количество во 2-й и 3-ей группах составило 62,9% и 63,9% соответственно. Возможно, это обусловлено тем, что в данных группах дети с массой тела менее 1500 г. и менее 1000 гр. суммарно составили 70,3% и 72,3% соответственно. У детей с низкой массой тела помимо других факторов, как правило, отсутствует ауторегуляция мозгового кровотока. При сравнении 2-й и 3-ей групп по ВЖК получены статистически незначимые различия ($p > 0,05$), что свидетельствует о более значительной роли других факторов, чем наличие ДВС-синдрома в генезе ВЖК. Об этом говорят и данные литературных источников, где ВЖК рассматривается как многофакторное явление. Помимо сепсиса и низкой массы тела к факторам риска ВЖК относят: затяжные роды, открытый артериальный проток, пневмоторакс, колебания количества газов в крови, нестабильность артериального давления, тяжелый респираторный дистресс-синдром, чрезмерно быструю инфузию NaHCO_3 , отсутствие синхронности с работой респиратора, частые аспирации из трахеи и т.д. [9].

По литературным данным наиболее частая причина ВЖК у детей с низкой и экстремально низкой массой тела это кровоизлияние под эпендиму желудочков мозга. Но источником ВЖК могут быть и разрывы вен, и сосудистые сплетения желудочков, и разрыв аневризм, и другие причины. При этом чем меньше гестационный возраст и масса тела ребенка, тем чаще встречаются ВЖК. Так при массе от 2500 до 2999 гр. ВЖК отмечались в 1,8%, а при массе от 1000 до 1499 г. – уже в 24,6%. Что касается сроков, то ВЖК обнаруживали у 16% детей, умерших в 1-е сутки, на 2-е сутки

у 21,8%, при смерти на 3-и сутки у 20%, на 4-е сутки у 17,4% новорожденных, на 5-е сутки у 14,2%, на 6-е сутки у 6,2% детей [3]. Но надо не забывать, что ВЖК, это часто не одномоментный процесс. Иногда кровотечение может растягиваться на несколько суток, то останавливаясь, во возобновляясь снова. Причем, регуляция самой системы гемостаза у новорожденных во многом обусловлена наследственностью, что подтверждается данными исследования выживших детей, которые в период новорожденности перенесли ВЖК. У этих детей в течение всего периода детства сохранялись проявления геморрагического синдрома, которые отмечались у них почти в 3 раза чаще, чем в основной популяции детского населения, особенно кровоизлияния в кожу (69%) и кровотечения из носа (41%) [6]. Но ДВС-синдром уже по-разному реализует свой потенциал в отдельных органах.

Из таблицы 3 видно, что ДВС-синдром при НС играет статистически значимую ($p < 0,05$) роль разной степени интенсивности в генезе кровоизлияний в надпочечники, легкие, печень, стенку желудка и кишечника. НС в разной степени затрагивает большинство органов и систем организма. Наиболее выраженные морфологические проявления и осложнения неонатального сепсиса представлены в таблице 4.

Таблица 4. Морфологические проявления и осложнения неонатального сепсиса

Патологический процесс	1-я группа (абс./%)	2-я группа (абс./%)	3-я группа (абс./%)
Межуточный серозный гепатит	22/84,6%	27/100 %	32/88,9%
Продуктивный субэпендимарный энцефалит	18/69,2%	24/88,9 %	29/80,6%
Продуктивный менингоэнцефалит	3/11,5 %	2/7,4 %	2/5,6 %
Гнойный менингит	–	1/3,7 %	–
Двусторонняя распространенная серозно-десквамативная пневмония с интерстициальным компонентом	13/50,0 %	15/55,6%	19/52,8 %
Двусторонняя очаговая серозно-гнойная пневмония с интерстициальным компонентом	12/46,2%	10/37,03%	16/44,4 %
Серозно-геморрагический энтероколит	2/7,7%	2/7,4 %	2/5,6 %
Язвенно-некротический энтероколит	7/26,9%	7/25,9 %	5/13,9%
Адреналит	1/3,8%	2/7,4 %	1/2,8 %
Панкреатит	–	1/3,7 %	–
Эзофагит	–	1/3,7 %	–
Васкулиты сосудов пупочного кольца	1/3,8%	8/29,6 %	1/2,8 %
Вентрикулит	1/3,8%	–	–
Орхоэпидидимит	1/3,8%	–	–
Нефрит	2/7,7%	3/11,1 %	–
Очаговый межуточный миокардит	1/3,8%	1/3,7 %	1/2,8 %
Панкреатит	–	1/3,7 %	–
Респираторный дистресс-синдром новорождённых	1/3,84%	4/14,8%	5/13,9%
Гнойный плеврит	1/3,84%	1/3,7%	1/2,8%
Перитонит	2/7,7%	2/7,4%	2/5,6%
Пневмоторакс	1/3,84%	4/14,8%	5/13,9%
Внутренняя гидроцефалия	1/3,84%	1/3,7%	–
Бронхолегочная дисплазия	2/7,7%	–	–

Примечание: абс. / % - абсолютные цифры/проценты

При этом следует учитывать, что данная патология зафиксирована лишь на момент смерти ребенка и недостаточно отражает все изменения, протекавшие в организме ребенка на протяжении всего заболевания. Есть и еще один существенный фактор это лечебный патоморфоз, который особенно в условиях интенсивной терапии сепсиса может кардинально менять клинику, морфологию и прогноз заболевания. При анализе табл. 4 видно, что суммарно преобладают поражения центральной нервной системы, за которыми следует патология легких и печени. При этом на первый взгляд можно предположить, что воспалительные заболевания цнс (продуктивный энцефалит) в табл. 4 как будто коррелируют с количеством ВЖК по группам в табл. 3. Но при расчетах установлено, что различия между всеми группами статистически незначимые ($p > 0,05$). И это косвенно подтверждается наличием достаточно большого количества (80,7%) воспалительных заболеваний цнс в 1-й группе, в которой ВЖК не наблюдались. Из этого можно сделать вывод, что в генезе ВЖК продуктивный субэпендимарный энцефалит и менингоэнцефалит не имеют

существенного значения. Это подтверждают и литературные данные, согласно которых разрыв недостаточно зрелых капилляров (и не только их) первичной капиллярной сети с последующим кровоизлиянием в зародышевый матрикс может произойти из-за многих факторов [9]. Из представленных данных (табл. 4) видно, что количество осложнений неонатального сепсиса относительно небольшое. Скорее всего это обусловлено тем, что сам по себе НС это тяжелое заболевание, проявления которого затрагивают большинство органов и только некоторые дети доживают еще и до тяжелых осложнений.

Анализ данных специальной литературы и результаты исследований говорят о том, что пока мы не можем стопроцентно прогнозировать развитие самого НС и конкретных его осложнений, в т.ч. геморрагических. Для этого необходимы абсолютно четкие цифровые клинические и морфологические критерии, которых пока нет. Однако, можно предполагать, что экспериментальные исследования и выполнение клинко-патологоанатомических сопоставлений с междисциплинарным подходом, в том числе с микробиологией, сделает решение этого вопроса более близким. В табл. 5 представлены микроорганизмы, выделенные на момент патологоанатомического вскрытия от новорожденных с НС.

Таблица 5. Выделенные микроорганизмы от новорожденных с неонатальным сепсисом

Микроорганизм или ассоциация микроорганизмов	1-я группа (абс./%)	2-я группа (абс./%)	3-я группа (абс./%)
Enterococcus spp.	1/6,25%	3/21,4%	3/14,3%
- в т.ч. Enterococcus gallinarum			1/4,7%
- в т.ч. Enterococcus faecium	1/6,25%	2/14,3%	2/9,6%
Streptococcus spp.		1/7,1%	2/9,5%
- в т.ч. Streptococcus agalactiae		1/7,1%	
- в т.ч. Streptococcus viridans			1/4,7%
3. Staphylococcus spp.		4/28,6%	5/23,8%
- в т.ч. Staphylococcus haemolyticus		1/7,1%	
- в т.ч. Staphylococcus aureus		2/14,3%	2/9,5%
- в т.ч. Staphylococcus epidermidis			3/14,3%
- в т.ч. Staphylococcus saprophyticus		1/7,1%	
Pseudomonas aeruginosa	1/6,25%	1/7,1%	2/9,5%
Klebsiella pneumoniae	2/12,5%	1/7,1%	3/14,3%
Escherichia coli			2/9,5%
Candida albicans			1/4,7%
Ассоциации микроорганизмов			
Staphylococcus faecalis±Stenotrophomonas maltophilia	1/6,25%		
Staphylococcus faecalis±Staphylococcus epidermidis			1/4,7%
Staphylococcus faecalis±Streptococcus spp.	1/6,25%		
Staphylococcus aureus±Escherichia coli	1/6,25%		
Staphylococcus aureus±Streptococcus spp.	1/6,25%		
Staphylococcus haemolyticus±Staphylococcus epidermidis	1/6,25%		
Acinetobacter baumannii±Enterobacter	1/6,25%		
Acinetobacter baumannii±Enterococcus spp.		1/7,1%	
Klebsiella pneumoniae±Escherichia coli	2/12,5%		1/4,7%
Klebsiella pneumoniae±Enterococcus spp.		2/14,3%	1/4,7%
Klebsiella pneumoniae±Enterococcus faecium			1/4,7%
Klebsiella pneumoniae±Streptococcus spp.	2/12,5%	1/7,1%	
Klebsiella pneumoniae±Acinetobacter baumannii	2/12,5%	1/7,1%	
Klebsiella pneumoniae±Acinetobacter baumannii±Enterococcus faecium	1/6,25%		

Примечание: абс./% – абсолютные цифры/проценты

Аутопсию старались производить в день смерти новорожденного. Однако при анализе обнаруженных микроорганизмов надо не забывать, что большинство детей получали определенное время антибиотиков. Хотя в связи с лекарственной устойчивостью вероятно смена микрофлоры происходит уже не так быстро, о чем косвенно свидетельствуют еще и летальные

исходы новорожденных. Так по данным [1] в г. Смоленске нозокомиальные штаммы семейства Enterobacteriaceae в 72,8% имели ассоциированную и множественную резистентность к цефалоспорином, фторхинолонам, гентамицину, амикацину. И у 52,4% штаммов *Klebsiella pneumoniae* имелись β -лактамазы, одна молекула которой может инактивировать множество молекул антибиотиков. Если взять неферментирующие микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), то у 24,5% штаммов была снижена чувствительность к карбапенемам. В 1-й группе (табл. 5) микроорганизмы были выделены у новорожденных в 65,4% случаев, во 2-й группе – в 62,9 %, в 3-ей группе – в 61,1% случаев. Во всех группах качественный состав микроорганизмов был относительно разнороден. Так в 1-й группе в монокультурах лидировала представитель семейства Enterobacteriaceae – *Klebsiella pneumoniae*, а стафилококки с стрептококки не были выделены. Но в этой группе преобладали именно ассоциации (68,8%), в которых боролись за доминирование дуэт уже упомянутой, ферментирующей *Klebsiella pneumoniae* с неферментирующим *Acinetobacter baumannii* и ассоциации с участием стафилококков. Во 2-й группе ассоциаций было 35,6%, а преобладали монокультуры грамположительных аэробных кокков родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*. В 3-й группе ассоциаций микроорганизмов уже же было в два раза меньше (18,8%) по сравнению со 2-й группой и в три раза меньше по сравнению с 3-й группой. В ней главенствовали монокультуры. В 3-ей группе количество грамположительных кокков с учетом их ассоциаций составило 52,3%, что незначительно превышает количество грамотрицательных монокультур (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и др.) и их ассоциаций. Ряд микроорганизмов – *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* вообще встречались только в ассоциациях. По качественному составу монокультур и ассоциаций микроорганизмов 1-я и 2-я группы отличались на 80%, 1-я и 3-я группы различались на 84%, 2-я и 3-я группы – на 80%. Все три группы лишь в 12% имели одинаковую микрофлору. Исходя из этого и с учетом того, что основным критерием выделения трех групп в данном исследовании было отсутствие или наличие геморрагий можно высказать предположение, что возможно определенное качественное разнообразие микроорганизмов и их ассоциаций в группах в какой-то степени могло повлиять на само наличие и тип геморрагических осложнений. Это может быть связано не только с конкретным типом микроорганизма, но возможно эти свойства распространяются и на целые отдельные семейства реализуясь через ряд промежуточных состояний, например, септический шок. Косвенно это положение подтверждается данными литературы [7], где указывается, что НС в 35-40% вызывается грамотрицательной микрофлорой. При этом сам септический шок, для которого характерно развитие ДВС-синдрома, в 80-85% у новорожденных отмечается при сепсисе, обусловленном грамотрицательными бактериями. Это же подтверждают и другие исследования, а именно при раннем сепсисе новорожденных в крови наиболее часто обнаруживались: кишечная палочка в 53,3%, клебсиелла в 16,6%, которые являются грамотрицательными микроорганизмами. При позднем НС также высевались кишечная палочка в 50% и клебсиелла в 30%, а коагулаза-отрицательный стафилококк лишь в 15% [10], т.е. при том и другом вариантах грамотрицательная флора преобладала. Хотя для подтверждения взаимосвязи конкретно каждого микроорганизма и особенно целого их семейства с определенными геморрагическими проявлениями при НС нужны дальнейшие углубленные исследования.

Заключение

Дети, умершие от НС на 69,7% были представлены лицами мужского пола. В 44-50% случаев масса тела детей составляла менее 1000 г. Дети рождались при среднем сроке беременности 30 недель у женщин средний возраст которых был 31 год. В генезе ВЖК при НС наличие продуктивного воспаления в субэпидимарной зоне не является значимым фактором. Это же касается и ДВС-синдрома, который при НС является лишь одним из многих, но не главенствующим фактором риска развития ВЖК. Однако при НС при кровоизлияниях в надпочечники, легкие, печень, стенку желудка и кишечника ДВС-синдром играет статистически значимую роль, хотя и разной степени выраженности.

При НС определенные монокультуры микроорганизмов и их ассоциации возможно в какой-то степени могут влиять на само наличие и степень выраженности отдельных геморрагических осложнений и ДВС-синдрома. Скорее всего, эти свойства микроорганизмов реализуются, в том числе и через ряд промежуточных патологических состояний, например, септический шок. Хотя для абсолютного подтверждения этих выводов нужны дальнейшие углубленные исследования.

Геморрагические осложнения при НС имеют существенное значение для выживаемости детей и, следовательно, лечебные мероприятия необходимо активно проводить для их профилактики, а уже при наличии геморрагий уделять им значительное внимание. Очевидно, что все причины

геморрагий у новорожденных с сепсисом очень сложно выявить, но искать пути к их выяснению необходимо. Возможно, этому в определенной степени помогут приведенные выше данные.

Литература (references)

1. Азовскова О.В., Федосов Е.А. Микробиологические особенности летальных пневмоний в Смоленске // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 57-62. [Azovskova O.V., Fedosov E.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2017. – V.16, N1. – P. 57-62. (in Russian)]
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 528с. [Barkagan Z.S. *Gemorragicheskie zabolevanija i sindromy*. Hemorrhagic diseases and syndromes. – Moscow: Medicine, 1988. – 528 p. (in Russian)]
3. Власюк В.В. Клинико-морфологическая классификация внутрижелудочковых кровоизлияний в мозг // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т.6, №12. – С. 48-52. [Vlasjuk V.V. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. Questions of modern Pediatrics. – 2013. – V.6, N12. – P. 48-52. (in Russian)]
4. Волчанский Е.И., Моргунова М.А. Геморрагические синдромы у новорожденных // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – Т.23, №3. – С. 9-14. [Volchanskij E.I., Morgunova M.A. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of Volgograd state medical University. – 2007. – V.23, N3. – P. 9-14. (in Russian)]
5. Дегтярева М.В., Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П. и др. Сепсис у новорожденных и детей раннего возраста // Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. Б.Р. Гельфанда. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – С. 294-322. [Degtjareva M.V., Samsygina G.A., Shabalov N.P. i dr. / *Sepsis: klassifikacija, kliniko-diagnosticheskaja koncepcija i lechenie / Pod red. B.R. Gelfanda*. Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment / Ed. B.R. Gelfand – Moscow: Medical information Agency, 2017. – P. 294-322. (in Russian)]
6. Пшеничная К.И., Чистякова В.Ю. Клинические проявления геморрагического синдрома у детей, перенесших внутричерепные кровоизлияния в периоде новорожденности // Педиатрия. – 2007. – Т.86, №1. – С. 52-56. [Pshenichnaja K.I., Chistjakova V.Ju. *Pediatrija*. Pediatrics. – 2007. – V.86, N1. – P. 52-56. (in Russian)]
7. Самсыгина Г.А. Сепсис и септический шок у новорожденных детей // Педиатрия. – 2009. – №1. – С.120-127. [Samsygina G.A. *Pediatrija*. Pediatrics. – 2009. – №1. – P. 120-127. (in Russian)]
8. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Опыт построения гипотезы // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т.3, №3. – С. 37-45. [Shabalov N.P., Ivanov D.O., Petrenko Ju.V. *Detskaja medicina Severo-Zapada*. Children's medicine of the North-West. – 2012. – V.3, N3. – P. 37-45. (in Russian)]
9. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease // *Pediatric Research*. – 2010. – V.67, N1. – P. 1-8.
10. Hematyar M., Najibpour R., Bayesh S. et al. Assessing the Role of Clinical Manifestations and Laboratory Findings in Neonatal Sepsis // *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. – 2017. – V.1, N5. – P. 2-4.
11. Ivanov D., Shabalov N., Petrenko Y. et al. The specific characteristics of DIC syndrome vary with different clinical settings in the newborn. // *Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2014. – V.27, N11. – P. 1088-1092.
12. Kaufman D., Fairchild K. D. Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants // *Clinical microbiology reviews*. – 2004. – V.17, N3. – P. 638-680.

Информация об авторах

Дмитриев Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией Смоленского областного института патологии. E-mail: igdm63@yandex.ru

Доросевич Александр Евдокимович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Смоленского государственного медицинского университета; Директор Смоленского областного института патологии. E-mail: oguzsoip@yandex.ru