

Эмпирическое лечение  
позднего (нозокомиального)  
сепсиса у новорожденных

Фомичев М.В.  
Перинатальный центр  
г. Сургут

# Сепсис

- SIRS в сочетании с подозреваемой или доказанной инфекцией.
- SIRS. Присутствие минимум двух из четырех критериев, один из которых должен быть нарушение температуры или количества лейкоцитов.
  - Гипотермия/гипертермия.
  - Тахикардия.
  - Тахипное или ИВЛ.
  - Число лейкоцитов повышенное или сниженное для возраста или  $>10\%$  незрелых нейтрофилов.

# Поздний сепсис.

- Сепсис – возникший после 3 (72 часа) суток жизни.
- Частота сепсиса повышается вследствие выхаживания более глубоко недоношенных детей.
- Только у 4% смертей в первые 3 дня причиной является инфекция и у 45% смертей после 2 недель. *Stoll B. J Pediatr - 1996; 129:63*

Смертность новорожденных от доказанной или предположенной инфекции в зависимости от возраста.  
(NICHD Neonatal Research Network, 1991 - 1993)

Время смерти (дней)	Всего смертей (No.)	Смерть от инфекции	
		No.	(%)
1-3	950	40	(4.2)
4-7	137	20	(14.6)
8-14	130	47	(36.2)
15-28	143	74	(51.8)
29+	220	88	(40.0)
Всего	1598	273	(17.1)

## Частота сепсиса в зависимости от массы тела

500 – 750	750-1000	1000 - 1250	1250-1500	Доношенны й
40%	25%	21%	13%	0.1%

Stoll B. *Pediatrics* 2002;110;285

## Stoll B. 2002

- Во время госпитализации 20% VLBW имеют два эпизода доказанного сепсиса, 6% три, 2% четыре.
- Частота LOS варьирует в разных госпиталях от 10.6% до 31.7% среди VLBW.
- В развитых странах 50-70% новорожденных в NICU получают как минимум 1 курс антибиотиков назначаемых после первых 3 дней жизни.
- Смертность от LOS 18%.
- Наиболее часто назначаемые антибиотики в США: гентамицин, ванкомицин, цефотаксим, ампициллин, тобрамицин. Для лечения Candida инфекций: Amphotericin B (85%), дифлюкан (10%).

# Антибиотикопрофилактика.

## Cochrane review.

- Режим антибиотиков для лечения предположенного позднего сепсиса. [Gordon A, Jeffery H. 2005](#)
- Профилактические антибиотики для снижения смертности и заболеваемости у новорожденных с артериальным пупочным катетером. [Inglis G, Davies M. 2004](#)
- Профилактические антибиотики для снижения смертности и заболеваемости у новорожденных с венозным пупочным катетером. [Inglis G, Davies M. 2005](#)
- Профилактические антибиотики для снижения смертности и заболеваемости у новорожденных на ИВЛ. [Inglis G, Jardine L, Davies M. 2003.](#)
- Ванкомицин с целью профилактики сепсиса у недоношенных новорожденных. [Craft A, Finer N, Barrington K. 2004](#)

# Антибиотикопрофилактика

- В настоящее время не существует доказательств, что профилактическое назначение антибиотиков новорожденным на ИВЛ, с катетерами или дренажами снижает частоту нозокомиального сепсиса.
- Назначение антибиотиков широкого спектра для профилактики инфекции может привести к появлению многочисленных патогенов приобретших резистентность к этим агентам.
- Назначение антибиотиков широкого спектра для профилактики инфекции изменяет нормальную флору кишечника и дыхательных путей и может привести к росту потенциально более вирулентных организмов, в первую очередь *Candida*.

- Профилактическое применение антибиотиков в ICU повышает риск суперинфекции мультирезистентными микроорганизмами и только на другое время сдвигают появление нозокомиальных инфекций.

Chastre J, Fagon J-Y. 2002

## Фунгопрофилактика. Cochrane review

- В/в профилактика у новорожденных массой тела менее 1500 г. Применение флуконазола с профилактической целью снижает риск смерти по сравнению с плацебо (ЧБНЛ = 9).

McGuire W, Clerihew L, Austin N. 2003

- Пероральное применение противогрибковых препаратов с целью профилактики системной кандиды инфекции у недоношенных новорожденных. В настоящее время недостаточно данных для применения.

Austin N, Darlow B. 2003

# Время смерти от начала сепсиса в зависимости от патогена. Stoll В. 2002

Микро- организм	Число летальных случаев	Время смерти (% умерших)		
		1-3 день	4-7 день	Старше 7 дней
<b>Гр-</b>	93	71%	5%	24%
<b>CONS</b>	55	18%	4%	75%
<b>Другие Гр+</b>	46	41%	17%	41%
<b>Грибы</b>	48	48%	25%	27%

Смертность от LOS в зависимости от патогена (масса тела менее 1500). Stoll B. 2002

<b>Организм</b>	<b>N</b>	<b>Смерть (%)</b>
<b>Все Гр+</b>	<b>905</b>	<b>11</b>
Стр гр В	32	22
S. aureus	99	17
CONS	606	9
<b>Все Гр-</b>	<b>257</b>	<b>36</b>
Pseudomonas	43	74
Serratia	39	36
E,coli	53	34
Klebsiella	62	23
<b>Все грибы</b>	<b>151</b>	<b>32</b>
C. albicans	82	44
C. parapsilosis	44	16

# Факторы риска LOS.

- Недоношенность.
- Маловесность к сроку гестации.
- ПЭП.
- ИВЛ. (Меньше 7 дней практически не увеличивают риск)
- Центральный венозный катетер (глубокая линия, периферический, артериальный).
- Врожденные аномалии.
- Применение антибиотиков до начала сепсиса.
- Длительная госпитализация.
- Более позднее начало энтерального питания.
- Переполненность отделения (нагрузка на м/с).
- Неопытные м/с.
- Много персонала (риск MRSA).
- Постнатальные ГК.

# Факторы риска кандидоза

- Тромбоцитопения.
- Предшествующее применение ЦС или карбапенемов.
- Масса тела менее 1000 г. В исследовании **Clerihew L. (2005)** 86% детей с системным кандидозом составляли новорожденные ELBW.
- Катетеризация ЦВ. Необходимо удалить или заменить ЦК в первые сутки распознавания системной инфекции (**Benjamin D. 2006**).
- Колонизация различных участков тела (кожа, зев, rectum и т. д.)

# Клиническая картина.

- Нозокомеальные инфекции наиболее часто начинаются на 10-20 (максимум 14-17) сутки жизни.
- Гр- нозокомеальный сепсис часто приводит к быстрому клиническому ухудшению, в т. ч. шокоу, и нарушениям коагуляции.
- Гр+ характеризуется более легким течением и низкой смертностью.
- В большинстве случаев начало постепенное.
  - Снижение толерантности к пище.
  - Повышение потребности в O<sub>2</sub>.
  - Тахикардия.
  - Тахипное.
  - Нестабильность температуры.
  - Заторможенность.
- Возможна картина септического шока.

## Клиническая картина (NINCD 1998)

- Появление или увеличение числа апное (55%).
- Не усваивает питание. Вздутие живота. (46%).
- Повышение потребности в респираторной поддержке (36%).
- Снижение уровня сознания (23%).

# Изменение лабораторных показателей.

- Лейкоцитоз/лейкопения.
- Увеличение незрелых форм лейкоцитов.
- Тромбоцитопения.
- Метаболический ацидоз.
- Гипергликемия.
- Повышение уровня лактата.
- Повышение СРБ, ПКТ.

- В настоящее время даже в США большинство новорожденных получают только эмпирическое лечение LOS (микроорганизм не выделен из посевов крови).

Stoll B. 2002

# Эмпирическая терапия.

- Назначенная или измененная терапия (при наличии чувствительности к данным агентам) сразу после постановки диагноза снижает смертность по сравнению с задержкой лечения или неподходящим выбором антибиотика.
- После постановки диагноза антибиотики должны быть назначены или заменены немедленно!

# Гр+ флора

- Наиболее частая причина позднего сепсиса у новорожденных в развитых странах.
- Проблемные патогены: MRSA, MRSE, VRE.
- Многие отделения реанимации новорожденных в Австралии и UK применяют ванкомицин как часть эмпирического лечения позднего сепсиса.

# Гр– флора.

- Наиболее частая причина позднего сепсиса у новорожденных в развивающихся странах.
- *Pseudomonas*, *E. coli*, *Klebsiella*.
- Протекают с высокой летальностью.

# Рекомендуемые сочетания в лечении LOS

- Ампициллин + нетромицин (Allen T. 2003).
- Flucloxacillin + АГ (McGuire W. 2004).
- Ванкомицин + гентамицин (Neonatal Handbook 2005).
- Ампициллин + гентамицин (Intensive Care Nursery Manual. University of California 2004).
- Flucloxacillin + Амикацин (Kuschel C. 2003)
- Оксациллин + гентамицин (Karlowicz M. 2000)
- Оксациллин + АГ (Clark R. 2006)

# Алгоритм деэскалационного лечения VAP

у взрослых. Koenig S. 2006

Выберите антипсевдомонадный агент из столбика 1 и 2 и подумайте о 3.

1	2	3 (MRSA предположен)
ЦС (Цефепим или Цефтазидим)	Ципрофлоксацин (в случае Гр- ESBL + карбапенем)	Ванкомицин
Карбапенем	АГ	Линезолид
$\beta$ -лактамы/ $\beta$ - лактамазный ингибитор (Пиперациллин- тазобактам)		

# Эмпирическая терапия.

- Гр- (*Pseudomonas*) = АГ + карбапенемы
- Гр+ (MRSA, MRSE, энтерококки)? = ванкомицин/линезолид
- Candida ? = амфотерицин В или/и флюканозол.

# Грибковая инфекция.

Эмпирическое лечение грибкового сепсиса у новорожденных массой менее 1500 г

- не получали антифунгальную профилактику,
- центральная вена,
- ИВЛ,
- тромбоцитопения (менее 150 000),
- получали ЦС или карбапенемы.
- имеют участки колонизации.

# Нет улучшения через 48 часов.

- Природная не чувствительность к назначенным антибиотикам.
- Возбудитель приобрел устойчивость к назначенным антибиотикам.
- Грибковая инфекция.
- Исключительно редкие возбудители.
- Вирусная инфекция.
- Анаэробная инфекция.
- Не болеет инфекционным заболеванием.
- Необратимое состояние (ПОН).

Антибиотик	Отсутствие чувствительности/ Непредсказуемая чувствительность.
Амикацин	Enterococcus spp Staphylococcus spp
Ceftazidime	Staphylococcus aureus (MSSA, MRSA) CONS Enterococcus spp Listeria spp Anaerobic gram-negative bacilli
Cefotaxime Ceftriaxone	MRSA CONS Enterococcus spp Listeria spp Pseudomonas spp Acinetobacter spp
Флюканозол	Candida glabrata Blastomycosis Candida krusei. Aspergillus spp. и др.

Imipenem	MRSA CONS Enterococcus faecium
Meropenem	MRSA CONS Enterococcus faecium
Piperacillin/Tazobactam	MRSA CONS Enterococcus faecium
Ticarcillin – Clavulanic acid	MRSA Enterococcus faecium
Vancomycin	Гр– аэробы и анаэробы
Ципрофлоксацин	Acinetobacter Streptococcus MRSA MRSE VRE

## Приобретенная антибиотикорезистентность.

Инфекции вызванные резистентными микроорганизмами повышают смертность. Существует явная взаимосвязь между предварительным применением антибиотиков широкого спектра и возникновением инфекций вызванных резистентными микроорганизмами.

- Частота НИ в ICU вызванных резистентными микроорганизмами (1993/1998 г).

За 5 лет произошло повышение на 89% штаммов *P. aeruginosa* резистентных к фторхинолонам, на 55% *VRE*, на 30% *MRSA*, и на 30% *P. aeruginosa* резистентных к тиенаму.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) (1999) System report, data summary from January 1990-May 1999. Am J Infect Control 1999 – 27;520

# Контроль антибиотикорезистентности.

По Issacs D. 2006

- Избегать профилактического применения антибиотиков.
- Не применять антибиотики широкого спектра после результатов посевов.
- Проводить микробиологический мониторинг.
- Продолжать антибиотикотерапию у асимптоматического больного не более 48 часов.
- Избегать длительной монотерапии антибиотиками одного класса.
- Лечить инфекцию, не колонизацию.
- Цикличность применения антибиотиков?

# Контроль антибиотикорезистентности.

- Всегда берите культуру крови (возможно ЦСЖ и/или мочи) до назначения антибиотиков.
- Не начинайте терапию, как правило, с ЦС III поколения.
- Не применяйте антибиотики долго.
- Лучше всего предупредить нозокомиальную инфекцию методами инфекционного контроля, особенно мытьем рук.

# Резюме

- Не применять антибиотикопрофилактику рутинно.
- Фунгопрофилактика флуканозолом в/в эффективна.
- Каждое отделение должно разработать протокол антибиотикотерапии.