

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616-007-089.168.1-06

ВОЛКОВ
Владимир Игоревич

**ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ
ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ
С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО
ТРАКТА И КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2018

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Сукало Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, заведующий 1-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Шишко Георгий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неонатологии и медицинской генетики государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Парамонова Нэлла Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 12 декабря 2018 в 10:00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; телефон 277-16-21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» ноября 2018 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные аномалии (пороки развития) (ВПР) остаются важной медицинской и социальной проблемой [Врожденные пороки. Доклад секретариата ВОЗ, 2013]. Они являются второй по частоте причиной смерти у детей в возрасте до 1 года после состояний, возникающих в перинатальном периоде. Распространённость в мире варьирует от 10,3 до 32,3 случаев на 1000 новорожденных [К.Е. Best, 2012; Врожденные пороки. Доклад секретариата ВОЗ, 2013]. В Республике Беларусь в 2017 году этот показатель находился на уровне 24‰.

В настоящее время в лечении данной патологии достигнуты значительные успехи, однако проблема гнойно-септических осложнений (ГСО) у детей с ВПР, их ранняя диагностика и интенсивная терапия остаются темой постоянных дискуссий. По данным различных авторов [А.Н. Обедин, 2011; В.А. Саввина, 2012; Н. Jürgen Kolde, 2015; G. Totonelli, 2015] ГСО наблюдаются у 30–70% новорожденных, оперированных по поводу ВПР пищеварительного тракта (ЖКТ) и костно-мышечной системы (КМС). При этом летальность от генерализованных осложнений, таких как перитонит, медиастинит, сепсис, септический шок достигает 60–90% [А.П. Васильцева, 2013; D. Catri, 2013].

В последнее время разрабатываются и внедряются различные методы лечения ГСО и сепсиса с учетом факторов риска [R.A. Polin, 2012; V. Fanos, 2014; конференция ACCP/SCCM, 2014]. Однако эти протоколы не адаптированы к новорожденным. В настоящее время предикторы ранних проявлений ГСО у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС не разработаны. Продолжается поиск новых маркеров воспаления [J.R. Fioretto, 2010; В.А. Саввина, 2012; Е.В. Токарева, 2015; G. Totonelli, 2015], однако они не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, а реакция новорожденного на присоединение осложнения часто бывает ложноотрицательной, из-за чего диагностика запаздывает, являясь причиной позднего начала терапии и высокой летальности у этих пациентов. Сепсис и ассоциированные ГСО являются процессом динамическим и самопотенцирующимся [А.П. Васильцева, 2013; J.A. Carcillio, 2017]. Поэтому очень важно раннее выявление возникающих осложнений, чтобы именно на этом этапе скорректировать лечение, так как на поздних стадиях повлиять на исход крайне трудно.

Таким образом, в настоящее время проблема ГСО у новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы является одной из сложных, дискуссионных и малоизученных. Выявление ранних признаков гнойно-септических осложнений создаст условия для своевременной диагностики и терапии данной патологии, что будет способствовать повышению эффективности лечения пороков развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы у новорожденных и снижению детской смертности в целом.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

Тема диссертации соответствует направлениям фундаментальных и прикладных исследований, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Диссертационная работа являлась частью научно-технической программы фундаментальных исследований «Регуляция и патогенез» по теме «Изучение механизмов госпитального инфицирования новорожденных детей с врожденными пороками развития и разработка эффективных методов лечения и профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений» (2003–2005), № госрегистрации 2003213, и «Изучение частоты и механизмов устойчивости к деконтаминирующим абиотическим факторам у микроорганизмов возбудителей оппортунистических инфекций. Изучение иммунометаболических нарушений при оппортунистических инфекциях» (2008–2010), № госрегистрации 20064778.

Цель исследования: установить ранние клинические, лабораторные, инструментальные и микробиологические признаки гнойно-септических осложнений у новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы, разработать метод ранней диагностики и улучшить исходы лечения.

Для достижения поставленной цели определены следующие **задачи**:

1. Изучить структуру пороков развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы у новорожденных и выявить частоту развития гнойно-септических осложнений.

2. Установить ранние диагностические признаки гнойно-септических осложнений у новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы на основании клинических, лабораторных, инструментальных и микробиологических исследований.

3. Выявить взаимосвязь между степенью контаминации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами и развитием генерализованных гнойно-септических осложнений и сепсиса у пациентов неонатального периода с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы.

4. Разработать и научно обосновать метод раннего выявления генерализованных гнойно-септических осложнений у новорожденных детей с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы и оценить эффективность его применения.

Объект исследования: 594 новорожденных ребенка с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы, из них 576 оперированных по поводу этих пороков; 149 новорожденных, у которых в послеоперационном периоде развились 175 ГСО: локальные (n=87), генерализованные (n=62) осложнения; 140 детей контрольной группы без ГСО;

медицинская документация (карты наблюдения реанимационного отделения, журнал регистрации пролеченных пациентов в реанимационном отделении).

Предмет исследования: проявления гнойно-септических послеоперационных осложнений у новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы.

Научная новизна

Впервые установлена структура пороков развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы у пациентов неонатального периода и выявлены характерные гнойно-септические осложнения для каждого типа порока. Самым частым осложнением была аспирационная пневмония (67,0%) при атрезии пищевода и послеоперационный перитонит – при врожденной кишечной непроходимости (45,0%). Сепсис чаще возникал у новорожденных с гастрошизисом (35,2%) и у младенцев с высокой кишечной непроходимостью (34,2%).

Впервые установлено, что возбудителем генерализованных гнойно-септических осложнений у новорожденных детей с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы является грамотрицательная микрофлора (94,2%) с высокой чувствительностью к антибиотикам группы имипенемов и полимиксинов и устойчивостью к другим группам антибактериальных средств, близкой к 100%.

Впервые у новорожденных, оперированных по поводу пороков развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы, установлено влияние степени контаминации биотопов зева и ануса на частоту развития сепсиса.

Впервые разработан метод раннего выявления ГСО у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС с применением комплекса оригинальных так называемых сигнальных, основных и вспомогательных диагностических признаков. Впервые определено пороговое значение СРБ при возникновении генерализованных ГСО у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре пороков развития ВПР ЖКТ и КМС атрезия пищевода является наиболее распространённым пороком (28,3%). Пневмония выявляется как самое частое локальное гнойно-септическое осложнение у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС (48,5%). Сепсис регистрируется чаще у новорожденных с гастрошизисом (35,2%) и у младенцев с высокой кишечной непроходимостью (34,2%).

2. Наиболее ранними признаками генерализованных гнойно-септических послеоперационных осложнений у новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы являются: увеличение ЧСС ≥ 160 уд./мин, увеличение массы тела ≥ 100 г в сутки и снижение диуреза $\leq 1,5$ мл/кг/ч. К основным признакам генерализованных ГСО относятся:

увеличение содержания СРБ в плазме крови ≥ 45 мг/л, увеличение абсолютного количества лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9$ /л, относительного количества «незрелых форм» гранулоцитов $\geq 10\%$ и снижение абсолютного количества тромбоцитов $\leq 150 \times 10^9$ /л. Изменения температуры тела у новорожденных не является ранним признаком ГСО.

3. Обнаружение патогенной и условно-патогенной микрофлоры (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*) в биотопах зева (или интубационной трубки) и/или ануса (или отделяемого из кишечной стомы) с КОЕ $\geq 10^4$ /г подтверждает этиологию сепсиса. Применение антимикробных средств группы полимиксина у новорожденных при развитии генерализованных гнойно-септических осложнений целесообразно по жизненным показаниям, учитывая высокую чувствительность выделяемых микроорганизмов.

4. Применение разработанного метода выявления генерализованных гнойно-септических осложнений за счет ранней диагностики позволяет провести своевременную терапию данных осложнений и повышает эффективность лечения новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Совместно с научным руководителем была выбрана тема, сформулированы цель и задачи, осуществлен выбор объекта, предмета и методов исследования. Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, определено состояние проблемы, проведен патентно-информационный поиск. Оформление первичной документации, формирование компьютерной базы данных, статистическая и графическая обработка полученных данных, их интерпретация, теоретическое обобщение результатов, написание и оформление диссертационной работы с использованием компьютерных технологий выполнены лично автором. Практическая реализация результатов работы путем внедрения в деятельность учреждений здравоохранения также проведена автором самостоятельно. Лабораторные и инструментальные исследования были выполнены сотрудниками УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска и ГУ «РНПЦ детской хирургии». Микробиологические исследования проведены сотрудниками лаборатории внутрибольничных инфекций НИЧ УО «БГМУ» и ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии». Участие других лиц в работе отражено в совместных публикациях. Основные научные результаты диссертации изложены в научных публикациях. Структура пороков развития и характерные осложнения у новорожденных представлены в работах [3, 4, 8], микробиологические аспекты осложнений – [10, 11, 12, 14],

ранние критерии гнойно-септических осложнений – [1, 2, 3, 6, 7, 13, 16], эффективность метода ранней диагностики – [6, 8, 15]. Личный вклад в публикациях составил 75–100%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты проведенных исследований докладывались на XIII съезде хирургов Республики Беларусь (Гомель, 2006); Республиканской научно-практической конференции детских хирургов (Витебск, 2008); 5-й Республиканской научно-практической конференции по детской хирургии (Минск, 2010); VII Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской хирургии» (Гродно, 2015); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивно терапии в педиатрии» (Минск, 2015); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Детская хирургия и кардиохирургия в 21 веке: результаты и перспективы» (Минск, 2015); VIII съезде анестезиологов-реаниматологов «Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии» (Минск, 2016).

Соискатель является соавтором инструкции по применению «Метод определения вероятности развития генерализованных гнойно-септических осложнений при лечении врожденных аномалий пищеварительного тракта и костно-мышечной системы в послеоперационном периоде у новорожденных», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (№ 017-0218 от 16.03.2018), которая внедрена в работу учреждений здравоохранения и образования Республики Беларусь.

Опубликование результатов диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликованы: 10 статей (объемом 3,39 авторского листа) в рецензируемых журналах, соответствующих п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь; 5 статей в сборниках материалов съездов и конференций. Без соавторов опубликовано 3 работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 4 глав собственных результатов исследований, заключения, библиографического списка, приложений. Библиографический список содержит список использованных источников, включающий 154 наименования (22 русскоязычных, 132 зарубежных авторов) и список публикаций соискателя (16 работ). Работа иллюстрирована 16 рисунками и 21 таблицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты исследования 594 новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта (ВПР ЖКТ) и костно-мышечной системы (КМС), в том числе 349 мальчиков и 245 девочек (из них оперировано 576), находившихся на лечении в анестезиолого-реанимационном отделении (АРО) Детского хирургического центра (ДХЦ) 1-й ГКБ г. Минска (2002–2014 гг.) и АРО № 2 РНПЦ детской хирургии (2015 г.). Возраст детей составлял от 1 до 28 дней $Me=2$ (Q25; Q75) (1; 3), масса тела в граммах при рождении $Me=2810$ (Q25; Q75) (2440; 3275), срок гестации в днях $Me=270$ (Q25; Q75) (259; 285).

У 149 новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС выявлены 175 гнойно-септических осложнений. Было изучено клиническое течение этих осложнений. У 87 детей диагностированы локальные ГСО (группа 2), у 62 пациентов – генерализованные ГСО (общий перитонит, медиастинит, тяжелая пневмония, сепсис), (группа 3). Все новорожденные 3-й группы получали инотропную терапию (допамин 5 и более мкг/кг/мин). В 3-й группе 26 детей имели сочетание осложнений. В контрольную группу (группа 1) вошли 140 детей, у которых послеоперационный период протекал без осложнений. Летальность при возникновении генерализованных ГСО наблюдалась только в 3-й группе и составила 41,9% (n=26). **Критерии включения** в исследование: возраст (до 28 суток включительно); операция, первично выполненная в ДХЦ или в РНПЦ детской хирургии; наличие гнойно-септического осложнения, возникшего в послеоперационном периоде. Обследование детей перед операцией проводилось по стандартным протоколам согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.10.1992 № 184 «О дальнейшем совершенствовании анестезиологической и реанимационной помощи детям в Республике Беларусь». **Критерии исключения:** присоединение других (не гнойно-септических) послеоперационных осложнений, характерных для перинатального периода (респираторный дистресс синдром новорожденного, персистирующая легочная гипертензия, внутричерепные кровоизлияния), недостаточность кровообращения на фоне комбинированного врожденного порока сердца, массивные хирургические кровотечения, ставшие непосредственной причиной смерти. Международные (Сепсис-2) и собственные клинико-лабораторные, инструментальные и микробиологические показатели регистрировали в первые сутки с момента выявления данных признаков и оценивали их в трех группах. Общий анализ крови с определением количества лейкоцитов, тромбоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и биохимическое исследование сыворотки крови с анализом электролитного состава плазмы, общего белка, глюкозы, СРБ проводились на автоматическом многоканальном биохимическом анализаторе с электролитным блоком Hitachi 912, Roche (Германия) и многоканальном

автоматическом биохимическом анализаторе Abbott Spectrum II фирмы Abbot (США) в клинической лаборатории 1-й ГКБ г. Минска. Анализ кислотно-основного состояния, pO_2 , pCO_2 , концентрации лактата выполнялся на анализаторе ABL-800 (Дания) также в клинической лаборатории 1-й ГКБ г. Минска. Микробиологическое подтверждение этиологической роли каждого микроорганизма проводилось путем посевов на специальную среду по общепринятым методикам. Определение чувствительности к антибиотикам осуществлялось диско-диффузионным методом в лаборатории внутрибольничных инфекций НИЧ БГМУ и бактериологической лаборатории Минского городского центра гигиены и эпидемиологии. Инструментальные исследования (ультразвуковое исследование сердца и внутренних органов) выполнялись сотрудниками диагностического отделения 1-й ГКБ г. Минска, РНПЦ «Кардиология» и РНПЦ детской хирургии.

Статистический анализ полученных данных выполнен с применением прикладных программ STATISTICA 10, StatSoft Inc., лицензионный номер BXR207F383502FA-D) и Microsoft Excel 2010 (версия 14.0.6129.5000) для Windows XP. На первоначальном этапе осуществлялся анализ соответствия вида распределения количественных показателей с использованием критерия Шапиро. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями Me (Q_{25} ; Q_{75}). Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Крускала–Уоллиса. При наличии неоднородности по критерию Крускала–Уоллиса проводились парные сравнения между группами с поправкой на множественные сравнения. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При сравнении частот в группах использовался критерий хи-квадрат. Прогностическую значимость показателей оценивали с помощью расчета отношения шансов и точного критерия Фишера. Определение уровня количественного предиктора, ассоциированного с развитием гнойно-септического осложнения, проводилось с помощью ROC-анализа с определением чувствительности, специфичности и площади под кривой (AUC) для оценки информативности уровня разделения. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Структура врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у новорожденных и характеристика гнойно-септических осложнений

Из 594 детей, находившихся в отделении реанимации хирургического профиля, 576 были оперированы. Структура ВПР ЖКТ и КМС следующая: атрезия пищевода – 168 пациентов (28,3%), высокая кишечная непроходимость – 146 (24,6%), низкая кишечная непроходимость – 114 (19,2%), врожденная диафрагмальная грыжа – 94 (15,8%), гастрошизис/омфалоцеле – 72 (12,1%).

Из 576 оперированных новорожденных у 149 детей развились 175 гнойно-септических осложнений и их сочетания (пневмония, перитонит, некротический энтероколит (НЭК), медиастинит, сепсис и другие). У 74 детей с атрезией пищевода развилось 88 осложнений, наиболее частым из которых была пневмония – у 59 (67,0%). 33 ребенка с высокой кишечной непроходимостью имели 38 осложнений, самыми частыми из которых были перитонит/НЭК у 17 (45,0%) и сепсис у 13 (34,2%) новорожденных. У 8 детей с низкой кишечной непроходимостью выявлено 10 осложнений – перитонит/НЭК у 4 (40,0%) и сепсис у 3 (30,0%) детей. У 19 детей с врожденной диафрагмальной грыжей возникло 22 гнойно-септических осложнения, самым частым осложнением зарегистрирована пневмония – у 13 (59,0%) новорожденных. 17 осложнений выявлено у 15 новорожденных с гастрошизисом/омфалоцеле. Наиболее частыми у них из них были сепсис и пневмония, в 35,2% (n=6) и 29,6% (n=5) случаях соответственно. Данные об осложнениях приведены в таблице 1.

Таблица 1. – Гнойно-септические осложнения при различных типах врожденных аномалий пищеварительного тракта и костно-мышечной системы

Виды гнойно-септических осложнений	Новорожденные с гнойно-септическими осложнениями при различных типах ВПР ЖКТ и КМС									
	Атрезия пищевода, n=74		Высокая кишечная непроходимость, n=33		Низкая кишечная непроходимость, n=8		Врожденная диафрагмальная грыжа, n=19		Гастрошизис/омфалоцеле, n=15	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Пневмония	59	67,0	6	15,7	1	10,0	13	59,0	5	29,6
Перитонит, НЭК	8	9,0	17	45,0	4	40,0	2	9,0	3	17,6
Медиастинит	11	12,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Сепсис	8	9,0	13	34,2	3	30,0	4	18,1	6	35,2
Другие	2	2,5	2	5,1	2	20,0	3	13,9	3	17,6
Всего осложнений	88	100	38	100	10	100	22	100	17	100

Таким образом, знание о наиболее часто встречающихся гнойно-септических осложнениях при каждом виде ВПР позволяло своевременно корректировать лечебно-диагностическую тактику.

Диагностика генерализованных гнойно-септических осложнений у новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы

Интенсивное наблюдение за всеми новорожденными было постоянным во время пребывания в отделении реанимации. Несмотря на антибиотикопрофилактику и выполнение стандартного хирургического вмешательства у 149 (25,7%) новорожденных возникли гнойно-септические осложнения, при развитии которых летальность от ГСО составила 17,4%

(n=26). Любой эпизод изменения в поведении (снижение активности, появление беспокойства), тахикардия свыше 160 уд./мин, «избыточная» суточная прибавка массы тела, снижение диуреза у новорожденного после операции по поводу ВПР ЖКТ и КМС являлся поводом для подтверждения или исключения ГСО. Нами проанализированы и ранжированы 19 показателей в 3 группах пациентов при появлении вышеуказанных симптомов. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Показатели в 3 группах в 1-й день появления «сигнальных» признаков

Показатель	1-я группа, n=140 (Q25; Q75)	2-я группа, n=87 (Q25; Q75)	3-я группа, n=62 (Q25; Q75)	Общая неодно- род- ность p	Статистическая значимость парных различий P ₍₁₋₂₎ P ₍₁₋₃₎ P ₍₂₋₃₎		
					P ₍₁₋₂₎	P ₍₁₋₃₎	P ₍₂₋₃₎
Снижение активности при осмотре, n (%)	26 (18,6)	13 (14,9)	14 (22,6)	0,491	>0,05	>0,05	>0,05
ЧД, дыханий/мин	34 (28; 39)	40 (38; 46)	40 (40; 46)	<0,001	<0,001	<0,001	0,358
ЧСС, уд./мин	132 (128; 135)	138 (135; 143)	160 (150; 169)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Кожная температура, Т°С	36,6 (36,5; 36,9)	36,7 (36,7; 36,9)	36,7 (36,7; 36,9)	<0,001	0,132	0,342	0,396
Диурез, мл/кг/час	2,8 (2,3; 3,0)	2,3 (2,0; 3,1)	1,3 (1,2; 1,4)	<0,001	0,166	<0,001	<0,001
Δ М за сутки, г	50 (35; 70)	50 (30; 60)	160 (130; 180)	<0,001	0,13	<0,001	<0,001
Объем отделяемого из желудка, мл	30 (20; 50)	5 (5; 20)	155 (120; 165)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Отсутствие перистальтики, n (%)	84 (60,0)	18 (20,7)	56 (90,3)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
Sat _v венозной крови, %	75 (70; 75)	75 (75; 80)	74 (60; 79)	<0,001	<0,001	0,605	0,004
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	11,6 (10,2; 13,2)	8,5 (5,9; 12,1)	17,3 (16,4; 18,3)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Сумма миелоцитов, юных и палочкоядерных лейкоцитов, %	5 (4; 6)	4 (3; 7)	23 (22; 24)	<0,001	0,423	<0,001	<0,001
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	220 (180; 230)	200 (180; 220)	70 (59; 80)	<0,001	0,049	<0,001	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (3,8; 5,8)	4,8 (3,8; 5,5)	4,9 (4,3; 5,7)	0,032	0,985	0,018	0,10
pCO _{2(в)} , мм рт. ст.	43 (38,8; 47)	42 (37,5; 47)	46 (43,25; 51)	<0,001	0,742	<0,001	<0,001
Лактат(в), ммоль/л	1,6 (1,1; 2,2)	0,9 (0,7; 1,15)	2,9 (2,7; 3,6)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Общий белок в плазме крови, г/л	60 (55; 62)	59 (55; 60,5)	43 (42; 44)	<0,001	0,334	<0,001	<0,001
Альбумин в плазме крови, г/л	34 (33; 37)	32 (30; 33)	27 (26; 30)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
СРБ, мг/л	14 (7; 22,8)	13,5 (10,2; 20)	85 (65; 137,5)	<0,001	0,837	<0,001	<0,001
Толщина тонкокишечной стенки по данным УЗИ ОБП, мм	1,5 (1,5; 2)	1,75 (1,13; 2)	3,5 (3,3; 3,6)	<0,001	0,986	<0,001	<0,001

«Информативными» предикторами ($p < 0,001$) ранних проявлений генерализованных ГСО явились 12 признаков, которые определены как диагностические. Температурная реакция не обладает «важной» ранней диагностической значимостью ($p = 0,996$) и не может расцениваться как ранний признак ГСО у новорожденных. Выявление утолщения тонкокишечной стенки, по данным УЗИ исследования органов брюшной полости (ОБП), применялось при развитии внутрибрюшных осложнений.

Разработанные нами ранние диагностические признаки разделены на «сигнальные», основные и вспомогательные и представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Диагностические признаки генерализованных ГСО, используемые в разработанном методе ранней диагностики

«Сигнальные» признаки ГСО	Основные признаки ГСО	Вспомогательные признаки ГСО
Изменения в поведении новорожденного при осмотре	Абсолютное количество лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$	Отсутствие перистальтики
Тахикардия ≥ 160 уд./мин	Относительное количество «незрелых форм» гранулоцитов $\geq 10\%$	Лактат (в) ≥ 2 ммоль/л
Изменение в массе тела новорожденного ≥ 100 г/сут	Абсолютное количество тромбоцитов $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$,	Концентрация общего белка ≤ 55 г/л
Снижение часового диуреза $\leq 1,5$ мл/кг/ч	С-реактивный белок ≥ 45 мг/л	Утолщение тонкокишечной стенки по данным УЗИ ≥ 3 мм

Выявление уровня количественного предиктора, связанного с развитием генерализованного ГСО, проводилось с помощью ROC-анализа с определением чувствительности, специфичности и площади под кривой для оценки информативности уровня разделения. Данные отражены в таблице 4.

Таблица 4. – Количественные значения диагностических признаков и их прогностическое значение в выявлении генерализованных ГСО

Диагностические признаки	Значение признака	Чувствительность (%) (95% ДИ)	Специфичность (%) (95% ДИ)	AUC
Снижение активности новорожденного	есть	22 (12–34)	83 (78–88)	0,53
ЧСС, уд./мин	≥ 160	57 (44–69)	99 (97–100)	0,97
Изменение массы тела, г/сут	≥ 100	95 (88–100)	95 (92–98)	0,98
Снижение часового диуреза, мл/кг/ч	$\leq 1,5$	86 (78–95)	98 (96–100)	0,98
Абсолютное количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	≥ 15	84 (74–93)	97 (95–99)	0,94
Сумма относительных количеств миелоцитов, юных и палочкоядерных гранулоцитов, %	≥ 10	100 (100–100)	93 (89–96)	1,0
Абсолютное количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	≤ 150	100 (100–100)	97 (95–99)	1,0
СРБ, мг/л	≥ 45	91 (83–98)	96 (94–99)	0,99

При выявлении врачом-специалистом «сигнальных» признаков следует пошагово подтвердить или исключить другие возможные причины их

возникновения. Если они сохраняются, то необходимо выявить основные признаки и немедленно провести коррекцию интенсивной терапии и антибиотикотерапии.

Применение метода определения вероятности развития генерализованных ГСО позволило достоверно улучшить эффективность терапии и снизить летальность от ГСО у новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы (таблица 6).

Микробиологическая характеристика гнойно-септических осложнений у новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы

Динамическое наблюдение в период с 2002 по 2015 гг. за показателями устойчивости к антибиотикам микроорганизмов выявило разнонаправленный характер их изменений: повышение, снижение или стабилизация частоты выделения устойчивых вариантов. У грамотрицательных бактерий (ГОб) частота устойчивости к цефокситину, цефепиму, цефалексину, цефоперазону, гентамицину увеличилась в течение периода наблюдений с 30–80% до 100%. Возросла частота выделения устойчивых вариантов среди ГОб к цефотаксиму, цефтриаксону, меропенему, имипенему и ципрофлоксацину. Полимиксин в 100% случаев оставался активным в отношении штаммов синегнойных и других грамотрицательных микроорганизмов.

Одним из факторов риска развития сепсиса у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС считается степень микробной колонизации. Нами изучена частота выявления патогенной и условно-патогенной флоры в двух наиболее важных биотопах (зев и анус) у обследованных детей в зависимости от сроков пребывания в АРО.

Данные о частоте выявления патогенной и условно-патогенной флорой в биотопах (зев/интубационная трубка) в зависимости от сроков пребывания в АРО представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Колонизация патогенной флорой с КОЕ $\geq 10^4$ /г (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*) биотопов (зев/интубационная трубка) и (анус/кишечная стома) новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС в динамике нахождения в АРО

Биотоп	Сутки в АРО	Новорожденные с ВПР ЖКТ и КМС без сепсиса (n=40)		Новорожденные с ВПР ЖКТ и КМС с сепсисом (n=34)		P	ОШ (95% ДИ ОШ)
		Абс. число	%	Абс. число	%		
Зев/интубационная трубка	1-е	2	5,0	8	23,5	< 0,05	5,8 (1,1–29,7)
	3-е	7	17,5	22	64,7	< 0,05	8,6 (2,9–25,4)
	7-е	10	25,0	31	91,1	< 0,05	31 (7,7–123,7)
Анус/кишечная стома	1-е	1	2,5	8	23,5	< 0,05	12 (1,4–102)
	3-е	5	12,5	18	52,9	< 0,05	7,9 (2,5–25)
	7-е	8	20,0	32	94,1	< 0,05	64 (12,6–325)

У новорожденных с сепсисом (n=34) в первые 7 суток пребывания в АРО контаминация биотопа зев/интубационная трубка патогенной и условно-патогенной микрофлорой значительно превышала те же показатели у детей без сепсиса (n=40). Нами установлена корреляционная связь между выявлением патогенной и условно-патогенной микрофлоры с КОЕ $\geq 10^4/\text{г}$ и развитием септического процесса. Таким образом, обнаружение с 1-х сут патогенной и условно-патогенной бактериальной микрофлоры (*Pseudomonas aeruginosae*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*) с колонизацией биотопа (зев/интубационная трубка) с КОЕ $\geq 10^4/\text{г}$ достоверно приводило к развитию сепсиса у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС.

У новорожденных с сепсисом в первые 7 суток пребывания в АРО контаминация биотопа анус/кишечная стома патогенной и условно-патогенной микрофлорой значительно превышала те же показатели детей без сепсиса. Нами установлена связь между обнаружением патогенной и условно-патогенной микрофлоры с КОЕ $\geq 10^4/\text{г}$ и развитием септического процесса. Так, в 1-й день ОШ 12 (95% ДИ) 1,4–102, на 3-й день ОШ 7,9 (95% ДИ) 2,5–25, на 7-й ОШ 64 (95% ДИ) 12,6–325. Обнаружение с 1-х сут патогенной и условно-патогенной бактериальной микрофлоры (*Pseudomonas aeruginosae*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*) с колонизацией биотопа (анус/кишечная стома) с КОЕ $\geq 10^4/\text{г}$ достоверно являлось фактором риска развития сепсиса у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС.

Нами изучена частота выявления патогенной и условно-патогенной флоры в группах новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС и сепсисом (умерших и выживших) в зависимости от сроков пребывания в АРО и сравнительный анализ данных подгрупп. Установлено, что «степень микробной нагрузки» не оказывает влияния на исход развившегося сепсиса – ОШ (95% ДИ) 3,1 (0,6–16,3) и 19,5 (2,1–180) (1-е и 3-и сут соответственно).

При проведении в отделении реанимации микробиологического мониторинга в 2002–2015 гг. наиболее часто выделяемым микроорганизмом у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС отмечен эпидермальный стафилококк (20,8–22,8%). Далее обнаруживали синегнойную палочку (16,4–18,8%), другие ГОБ (*Klebsiella*, *Acinetobacter*) (10,2%) и золотистый стафилококк (7,1%). Но при этом этиологическими факторами сепсиса в 94,2% случаев в АРО являются патогенные и условно-патогенные грамотрицательные микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa* – 64,7%, *Klebsiella pneumonia* – 20,6%, *Acinetobacter baumannii* – 8,9%). Обнаружение у новорожденных в биотопах зев/интубационная трубка и анус/кишечная стома патогенной и условно-патогенной микрофлоры (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*) с КОЕ $\geq 10^4/\text{г}$ с 3-х суток нахождения в АРО в сочетании с синдромом системного воспалительного ответа мы

рассматривали как этиологическую причину сепсиса. Изменения состава антибактериальной терапии следует проводить, исходя из полученных данных о чувствительности-устойчивости к антибиотикам выявленного микроорганизма с КОЕ $\geq 10^4$ /г, не ожидая положительной «гемокультуры».

Основные направления интенсивной терапии ГСО у новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы

Лечение новорожденных с генерализованными формами ГСО включало следующие направления: а) своевременное поддержание адекватной гемодинамики путем создания эффективной волемии, б) кардиотоническая терапия при необходимости, в) антибиотикотерапия. Методы коррекции гемодинамики и использование инотропных препаратов принципиально не отличались от регламентированных международными рекомендациями по лечению сепсиса. Принципиальным являлось использование инвазивного артериального давления при контроле за состоянием гемодинамики у пациентов неонатального периода с сепсисом.

Абсолютному большинству новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС (98,2%) назначалась комбинация антибиотиков до операции, интраоперационно и в первые послеоперационные сутки в качестве антибиотикопрофилактики. Комбинации антимикробных препаратов, использованных в изучаемой группе, были следующие: цефазолин и гентамицин у 32 (5,5%) детей, цефтриаксон и гентамицин у 192 (33,3%), цефтриаксон, амикацин и метронидазол у 184 (31,9%), амоксициллин /сульбактам и амикацин у 64 (11,1%) младенцев.

Несмотря на проведение антибиотикопрофилактики, у 10,7% (n=62) детей с ВПР ЖКТ и КМС в послеоперационном периоде возникли генерализованные ГСО. В 100% случаев при их возникновении проводилась смена антибиотиков на цефепим или имипинемы в сочетании с амикацином или ванкомицином, метронидазолом и полимиксином. Данная комбинация оказалась эффективной у 82,6% пациентов с ГСО.

Антимикробная терапия нуждается в пересмотре значительно чаще, чем другие виды лечения. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия не могут оставаться постоянными и должны совершенствоваться, исходя из получаемых данных микробиологического мониторинга в каждом отделении реанимации. Информация об основных тенденциях резистентности микрофлоры, циркулирующей в отделении, крайне важна при выборе антимикробного лекарственного средства для конкретного пациента.

На основании анализа результатов патологоанатомических исследований причинами негативного исхода лечения генерализованных гнойно-септических осложнений и сепсиса у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС явились:

1. Поздняя диагностика и позднее начало адекватной антибиотикотерапии у новорожденных с высокой кишечной непроходимостью – 9 детей (34,6%).

2. Развитие суперинфекции на фоне врожденного иммунодефицитного состояния и недоношенности (сочетание синегнойной палочки, цитомегаловируса и микоплазмы) – 4 ребенка (15,4%) по данным аутопсии.

3. Персистенция возбудителей (*Pseudomonas aeruginosae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*) при диагностированном катетеризационном сепсисе – 4 ребенка (15,4%).

4. Причины, не связанные с вышеперечисленными – 4 ребенка (15,4%).

5. Сочетание внутриутробной инфекции неуточненной и высокой резистентности возбудителя – 3 ребенка (11,5%).

6. Несанированный гнойный очаг (межпетлевые абсцессы) – 2 детей (7,7%).

Перечисленные выше причины летальности встречались в период с 2002 до 2013 гг. на этапе разработки и внедрения метода ранней диагностики.

Для оценки эффективности разработанного метода выполнено сравнение показателей работы палаты для новорожденных в АРО ДХЦ и РНПЦ Детской хирургии. В таблице 6 представлены данные об общем количестве новорожденных и новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС, пролеченных в АРО, количестве гнойно-септических осложнений, общей летальности и летальности от ГСО.

Таблица 6. – Динамика показателей общего количества новорожденных, пролеченных в АРО ДХЦ, количества новорожденных с ВПР ЖКИ и КМС, количество гнойно-септических осложнений и показатели летальности с 2002 по 2015 гг.

Показатели	2002–2006 гг.	2007–2011 гг.	2012–2015 гг.
Общее количество новорожденных, пролеченных в АРО	645	490	420
Общая летальность новорожденных	94 (14,5%)	44 (9,0%)	14 (3,3%)
Общее количество новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС	154	215	225
Количество осложнений	51	63	61
Летальность от ГСО у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС	20 (13,0%)	5 (2,3%)	1 (0,4%)

Таким образом, создание и использование метода определения вероятности развития ГСО позволило достоверно снизить летальность новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС от ГСО с 13,0% в 2002–2006 гг. до 0,4% в 2012–2015 гг. ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что с внедрением данного метода в 2012 году в АРО ДХЦ с 2014 по 2015 г. летальность от ГСО не регистрировалась, что в также является свидетельством его эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. В структуре пороков развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы атрезия пищевода встречается чаще (28,3%). Пневмония является самым частым осложнением у новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы (48,5%). Сепсис – наиболее распространенное осложнение у детей с высокой кишечной непроходимостью (34,2%) и гастрошизисом/омфалоцеле (35,2%). Гнойно-септические осложнения отмечаются у 10,7% детей с ВПР ЖКТ и КМС [3, 4, 8].

2. Разработаны ранние диагностические критерии генерализованных гнойно-септических осложнений для новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС в послеоперационном периоде. «Сигнальными» признаками, выявленными в 3-й группе детей являлись снижение активности (сравнение групп 1 и 3, 2 и 3) ($p < 0,001$), увеличение ЧСС ≥ 160 уд./мин ($p < 0,001$), увеличение массы тела ≥ 100 г в сутки ($p < 0,001$) и снижение диуреза $\leq 1,5$ мл/кг/ч ($p < 0,001$). К основным признакам генерализованных ГСО относятся: увеличение содержания С-реактивного белка в плазме ≥ 45 мг/л, увеличение абсолютного количества лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9$ /л, увеличение относительного количества миелоцитов, юных и палочкоядерных лейкоцитов $\geq 10\%$ и снижение абсолютного количества тромбоцитов $\leq 150 \times 10^9$ /л (сравнение групп 1 и 3, 2 и 3) ($p < 0,001$). Изменения температуры тела у новорожденных не являлись ранним признаком гнойно-септических осложнений ($p = 0,996$). УЗИ-признак утолщения стенки тонкой кишки ($> 3,5$ мм) у новорожденных с перитонитом являлся прогностическим фактором ($p < 0,001$) развития сепсиса. Выявлены количественные уровни предикторов, связанных с развитием генерализованного гнойно-септического осложнения с определением чувствительности, специфичности и площади под кривой (AUC) для оценки информативности уровня разделения «сигнальных» признаков: ЧСС ≥ 160 уд./мин (Se=57 [44–69], Sp=99 [97–100], AUC 0,97), прибавка массы тела ≥ 100 г в сутки (Se (%) (95% ДИ) 95 (88–100) Sp=95 (92–98) AUC 0,98), диурез $\leq 1,5$ мл/кг/ч (Se (%) (95% ДИ) 86 (78–95) Sp=98 (96–100) AUC 0,98) и основных признаков: увеличение содержания СРБ в плазме ≥ 45 мг/л (Se=91 [83–98] Sp=96 [94–99] AUC 0,99), увеличение абсолютного количества лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9$ /л (Se (%) (95% ДИ) 84 (74–93) Sp 97 (95–99) AUC 0,94), увеличение относительного количества миелоцитов, юных и палочкоядерных лейкоцитов $\geq 10\%$ (Se=100 [100–100] Sp=93 [89–96] AUC 1,0), снижение абсолютного количества тромбоцитов $\leq 150 \times 10^9$ /л (Se=100 [100–100], Sp=97 [95–99] AUC 1,0) [1, 3, 6, 7, 13, 16].

3. Появление патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в микробиологических посевах из зева или интубационной трубки с КОЕ $\geq 10^4$ /г у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС увеличивало вероятность развития

гнойно-септических осложнений: в 1-е сутки – ОШ 5,8 (95% ДИ 1,1–29,7), на 3-и сутки – ОШ 8,6 (95% ДИ 2,9–25,4), на 7-е сутки – ОШ 31,0 (95% ДИ 7,7–123,7). Появление патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в микробиологических посевах из ануса (отделяемого кишечной стомы) с КОЕ $\geq 10^4$ /г повышало вероятность развития гнойно-септических осложнений: в 1-е сутки – ОШ 12 (95% ДИ 1,4–102), на 3-и сутки – ОШ 7,9 (95% ДИ 2,5–25), на 7-е сутки – ОШ 64 (95% ДИ 12,6–325). Удельный вес грамотрицательных бактерий в этиологии сепсиса у новорожденных с ВПР ЖКТ за весь исследуемый период составил 94,2% (*Pseudomonas aeruginosa* – 64,7%, *Klebsiella pneumoniae* – 20,6%, *Acinetobacter* и *Enterobacter* – 8,9%) [2, 10, 11, 12, 14].

4. Применение разработанного метода лечебно-диагностических мероприятий по интенсивной терапии генерализованных гнойно-септических осложнений, включающего своевременную коррекцию волемического статуса, гемодинамических нарушений и изменение антибактериальной терапии, оказало положительный эффект на результат лечения новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС. С 2002 по 2015 гг. летальность от ГСО у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС снизилась с 13,0 до 0,4%, а в 2014–2015 гг. не наблюдалась. Применение полимиксина (колистин, колистат) у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС при развитии генерализованных гнойно-септических осложнений целесообразно по жизненным показаниям, учитывая преимущественно (94,2%) грамотрицательную этиологию возбудителей и ее высокую чувствительность [6, 8, 15].

Рекомендации по практическому применению

Для раннего выявления генерализованных гнойно-септических осложнений у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС целесообразно применять разработанный метод диагностических признаков, позволяющий своевременно провести эффективное лечение [16].

Показатели температуры тела новорожденного с ВПР ЖКТ и КМС в качестве раннего признака ГСО не информативны [6].

Удельный вес грамотрицательных микроорганизмов, являющихся этиологическим фактором сепсиса у новорожденных с ВПР ЖКТ и КМС составил 94,2%, что необходимо учитывать при назначении антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии у данной категории пациентов [2, 10].

При получении результатов микробиологических посевов из биотов «зев» и «анус» с КОЕ $\geq 10^4$ /г, обнаруженные микроорганизмы следует считать этиологической причиной сепсиса и начинать этиотропную терапию, не ожидая результатов положительной «гемокультуры» [10].

Применение полимиксина (колистина, колистата) у новорожденных с ВПР ЖКТ при развитии генерализованных гнойно-септических осложнений целесообразно и оправдано по жизненным показаниям.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Статьи в рецензируемых журналах**

1. Диагностическая и лечебная тактика при сепсисе и ассоциированных с ним состояниях у детей / А. П. Васильцева, В. В. Курек, С. К. Слинько, А. Е. Кулагин, В. И. Волков, Е. В. Анисимова, С. А. Дворак // Мед. новости. – 2004. – № 11. – С. 62–66.

2. Устойчивость к антибиотикам и антисептикам возбудителей хирургической инфекции у детей / Ю. К. Абаев, Е. И. Гудкова, В. И. Волков, И. И. Слабко, А. А. Адарченко // Мед. журн. – 2005. – № 3. – С. 29–31.

3. Сепсис: практическая значимость терминологии / А. П. Васильцева, В. В. Курек, А. Е. Кулагин, С. К. Слинько, Д. А. Фурманчук, А. В. Вечер, В. И. Волков // Мед. новости. – 2005. – № 2. – С. 4–8.

4. Волков, В. И. Структура гнойно-септических осложнений у новорожденных детей с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта / В. И. Волков // Мед. новости. – 2009. – № 13. – С. 75–76.

5. Волков, В. И. Значение и механизмы транслокации кишечной микрофлоры в развитии синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса / В. И. Волков // Воен. медицина. – 2010. – № 3. – С. 109–112.

6. Волков, В. И. Критерии ранней диагностики гнойно-септических осложнений у новорожденных, оперированных по поводу врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта / В. И. Волков // Хирургия. Вост. Европа. – 2015. – № 3. – С. 75–81.

7. Деструктивные пневмонии у детей: опыт лечения / В. И. Волков, С. В. Лазарева, Л. В. Пушкарева, А. А. Свирский, Д. А. Фурманчук // Хирургия. Вост. Европа. – 2015. – № 3. – С. 108–113.

8. Атрезия пищевода в Республике Беларусь. Состояние проблемы по результатам лечения за 2008–2014 гг. / Ю. М. Гриневич, В. И. Аверин, О. А. Говорухина, Е. В. Анисимова, В. И. Волков, С. А. Дворак // Хирургия. Вост. Европа. – 2015. – № 3. – С. 18–22.

9. Сукало, А. В. Воспалительные биомаркеры в диагностике сепсиса у новорожденных / А. В. Сукало, В. И. Волков // Медицина. – 2016. – № 2. – С. 46–51.

10. Сукало, А. В. Степень колонизации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами как прогностический фактор развития сепсиса / А. В. Сукало, В. И. Волков // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2017. – Т. 61, № 6. – С. 106–111.

Статьи в сборниках материалов конференций

11. Гнойно-септические инфекции у новорожденных с врожденными пороками развития, чувствительность возбудителей к антимикробным

препаратам / Е. И. Гудкова, А. А. Адарченко, Г. А. Скороход, В. И. Волков, И. И. Слабко, Т. М. Ласточкина, Л. И. Симоненко // Проблемы хирургии в современных условиях: материалы XIII съезда хирургов Респ. Беларусь: в 2 т. / Гом. гос. мед. ун-т, Белорус. ассоц. хирургов; сост. А. Н. Лызикив [и др.]. – Гомель, 2006. – Т. 1. – С. 116.

12. Микробная контаминация новорожденных хирургического стационара / А. А. Адарченко, Е. И. Гудкова, Ю. К. Абаев, Г. А. Скороход, И. И. Слабко, В. И. Волков, Н. И. Телятицкий // Актуальные вопросы детской хирургии: материалы Респ. науч.-практ. конф. детских хирургов, 29–30 мая 2008 г. / Витеб. гос. мед. ун-т. ред. В. И. Аверин [и др.]. – Витебск, 2008. – С. 23–26.

13. Дифференциальная диагностика компенсаторной и патологической гипердинамики у детей с воспалительно-гнойными заболеваниями тракта / А. П. Васильцева, В. В. Курек, М. С. Каганович, Е. В. Анисимова, В. И. Волков, В. Н. Аринчин // Актуальные вопросы детской хирургии: сб. научных трудов 5-й Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию Детского хирургического центра и каф. детской хирургии, 20–21 мая 2010 г., Минск / Бел. гос. мед. ун-т ; отв. ред. В. И. Аверин. – Минск, 2010. – С. 89–92.

14. Влияние пробиотиков на процесс колонизации желудочно-кишечного тракта у новорожденных с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта / В. И. Волков, Е. В. Анисимова, Л. В. Пушкарева, Д. А. Фурманчук // Актуальные вопросы детской хирургии: сб. материалов 7-й Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 30-летию каф. детской хирургии, 24–25 сент. 2015 г., Гродно / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. В. И. Ковальчук. – Гродно, 2015. – С. 67–70.

15. Современные подходы к лечению деструктивных пневмоний у детей / В. И. Волков, С. В. Лазарева, Л. В. Пушкарева, А. А. Свирский, О. А. Говорухина, Д. В. Лесковский, Д. А. Фурманчук // Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии: материалы VIII съезда анест.-реанимат. Респ. Беларусь. / БелМАПО, Белорус. общ. анест.-реаниматологов; отв. ред. И. И. Канус. – Минск, 2016. – С. 30–32.

Инструкция по применению

16. Метод определения вероятности развития гнойно-септических осложнений при лечении врожденных аномалий пищеварительного тракта и костно-мышечной системы в послеоперационном периоде у новорожденных: инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 16.03.2018 / Белорус. гос. мед. ун-т; сост.: В. И. Волков, А. В. Анисимова, Д. В. Лесковский, А. М. Махлин, А. В. Сукало. – Минск, 2018. – 6 с.

Воўкаў Уладзімір Ігаравіч
Генералізаваныя гнойна-сэптычныя ўскладненні
пры лячэнні нованароджаных з прыроджанымі анамаліямі
стрававальнага тракта і касцёва-мышачнай сістэмы

Ключавыя словы: прыроджаныя анамаліі стрававальнага тракта і касцёва-мышачнай сістэмы, нованароджаныя, гнойна-сэптычныя ўскладненні ў пасляоперацыйным перыядзе, раннія дыягнастычныя крытэрыі.

Мэта працы: усталяваць раннія клінічныя, лабараторныя, інструментальныя і мікрабіялагічныя прыкметы гнойна-сэптычных ускладненняў у нованароджаных з заганамі развіцця стрававальнага тракта і касцёва-мышачнай сістэмы, распрацаваць метады ранняй дыягностыкі і палепшыць зыходы лячэння.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, інструментальныя і мікрабіялагічныя.

Вынікі даследавання і іх навізна. У нованароджаных з заганамі развіцця стрававальнага тракта і касцёва-мышачнай сістэмы ўстаноўлены тыповыя ўскладненні для кожнага тыпу прыроджанай заганы. Выяўлены колькасныя ўзроўні прэдыктараў, звязаных з развіццём генералізаванага гнойна-сэптычнага ўскладнення (агульны перытаніт, медыястыніт, сэпсіс, сэптычны шок) з вызначэннем адчувальнасці і спецыфічнасці: ЧСС ≥ 160 уд./хв, дадатак масы цела ≥ 100 г у суткі, дыурэз $\leq 1,5$ мл/кг/гадз, павелічэнне ўтрымання СРБ у плазме ≥ 45 мг/л, павелічэнне абсалютнай колькасці лейкацытаў $\geq 15 \times 10^9$ /л, павелічэнне адноснай колькасці міелацытаў, юных і палачкаядзерных лейкацытаў $\geq 10\%$, зніжэнне абсалютнай колькасці трамбацытаў $\leq 150 \times 10^9$ /л. Устаноўлены ўзбуджальнікі генералізаваных гнойна-сэптычных ускладненняў (грамадоўная мікрафлора ў 94,2% выпадкаў). Упершыню ў нованароджаных, аперыраваных з нагоды прыроджаных анамалій стрававальнага тракта і касцёва-мышачнай сістэмы, устаноўлены ўплыў ступені кантамінацыі біятопаў зева і анусу на частату развіцця сэпсісу. Выкарыстанне распрацаванага метаду вызначэння верагоднасці развіцця ўскладненняў дазволіла знізіць пасляоперацыйную лятальнасць за перыяд 2002–2015 гг. з 13,0 да 0,4%.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі рэкамендуецца выкарыстоўваць у аддзяленнях інтэнсіўнай тэрапіі і рэанімацыі для нованароджаных.

Галіна прымянення: педыятрыя, неанаталогія, інтэнсіўная тэрапія, дзіцячая хірургія.

РЕЗЮМЕ

Волков Владимир Игоревич

**Генерализованные гнойно-септические осложнения
при лечении новорожденных с врожденными аномалиями
пищеварительного тракта и костно-мышечной системы**

Ключевые слова: врожденные аномалии пищеварительного тракта и костно-мышечной системы, новорожденные, гнойно-септические осложнения в послеоперационном периоде, ранние диагностические критерии.

Цель работы: установить ранние клинические, лабораторные, инструментальные и микробиологические признаки гнойно-септических осложнений у новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы, разработать метод ранней диагностики и улучшить исходы лечения.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные и микробиологические.

Результаты исследования и их новизна. У новорожденных с пороками развития пищеварительного тракта и костно-мышечной системы установлены типичные осложнения для каждого типа врожденного порока. Выявлены количественные уровни предикторов, связанных с развитием генерализованного гнойно-септического осложнения (общий перитонит, медиастинит, сепсис, септический шок) с определением чувствительности и специфичности: ЧСС ≥ 160 уд./мин, прибавка массы тела ≥ 100 г в сутки, диурез $\leq 1,5$ мл/кг/ч, увеличение содержания СРБ в плазме ≥ 45 мг/л, увеличение абсолютного количества лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9$ /л, увеличение относительного количества миелоцитов, юных и палочкоядерных лейкоцитов $\geq 10\%$, снижение абсолютного количества тромбоцитов $\leq 150 \times 10^9$ /л. Установлены возбудители генерализованных гнойно-септических осложнений (грамотрицательная микрофлора в 94,2% случаев). Впервые у новорожденных, оперированных по поводу врожденных аномалий пищеварительного тракта и костно-мышечной системы, установлено влияние степени контаминации микрофлорой биотопов зева и ануса на частоту развития сепсиса. Использование разработанного метода определения вероятности развития осложнений позволило снизить послеоперационную летальность за период 2002–2015 гг. с 13,0 до 0,4%.

Рекомендации по использованию: полученные результаты рекомендуется использовать в отделениях интенсивной терапии и реанимации для новорожденных.

Область применения: педиатрия, неонатология, интенсивная терапия, детская хирургия.

SUMMARY

Volkov Vladimir Igorevich

Generalized purulent-septic complications in the treatment of newborns with congenital anomalies of the digestive tract and musculoskeletal system

Key words: congenital anomalies of the digestive tract and musculoskeletal system, newborns, purulent-septic complications in the postoperative period, early diagnostic criteria.

Objective: to establish early clinical, laboratory, instrumental and microbiological signs of purulent-septic complications in newborns with malformations of the digestive tract and musculoskeletal system, to develop a method for early diagnosis and improve treatment outcomes.

Methods of research: clinical, laboratory, instrumental and microbiological.

The results of the study and their novelty. Typical complications for each type of defect are established. The quantitative levels of predictors associated with the development of generalized purulent-septic complication (general peritonitis, mediastinitis, sepsis, septic shock) were determined with the definition of sensitivity, specificity and area under the curve (AUC): heart rate ≥ 160 beats per minute, weight gain ≥ 100 g/day, diuresis ≤ 1.5 ml/kg/h, an increase in the content of CRP in plasma ≥ 45 mg/l, an increase in the absolute number of leukocytes $\geq 15 \times 10^9/l$, an increase in the relative amount of myelocytes, young and stab wedges $\geq 10\%$, and a decrease in the absolute platelet count $\leq 150 \times 10^9/l$. The causative agents of generalized purulent-septic complications – gram-negative microflora (94,2%), with sensitivity to antibiotics of the group of imipenems and polymyxins and resistance to other groups of antibacterial agents close to 100% have been established. First in newborns, who were operated on the congenital anomalies of the digestive tract and musculoskeletal system, the relationship between the degree of contamination of the biotopes of throat and anus on the incidence of sepsis was established. Introduction of the developed method for determining the probability of complications allowed to reduce postoperative mortality for the period 2002–2015 from 13,0 to 0,4%.

Recommendations for use: the results obtained are recommended for use in intensive care units for newborns.

Scope: pediatrics, neonatology, pediatric intensive care, pediatric surgery.

Подписано в печать 02.11.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,34. Тираж 60 экз. Заказ 737.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.