

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА „ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА
ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО”**

Малиш Ніна Григорівна

УДК 616.32-022.363(060.51)

**ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНИХ ІНФЕКЦІЙ У НЕДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ**

14.02.02 – епідеміологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”.

Науковий керівник

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Авдєєва Лілія Василівна**, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, завідувач відділу антибіотиків

Офіційні опоненти:

Доктор медичних наук, професор **Задорожна Вікторія Іванівна**, ДП "Центр імунобіологічних препаратів" МОЗ України, заступник директора з наукової роботи

Доктор медичних наук, професор **Климнюк Сергій Іванович**, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я Горбачевського, завідувач кафедри медичної біології, мікробіології, вірусології та імунології МОЗ України

Захист відбудеться “ 16 ” лютого 2010 року об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.02 при ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5).

Автореферат розісланий “ 15 ” січня 2010 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради
кандидат біологічних наук

О.В.Максименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У сучасний період у відділеннях недоношених новонароджених дітей (ВННД) надзвичайно гостро постає проблема внутрішньолікарняних інфекцій (ВЛІ). Таке становище обумовлене особливостями епідемічного процесу внутрішньолікарняних інфекцій у цих відділеннях, де діти, які при народженні вже мають ендogenous фактори ризику, зазнають дії значної кількості екзогенних факторів ризику, що сприяють розвитку ВЛІ, пов'язаних з лікувально-діагностичним процесом. Крім того, в Україні у січні 2007 р. прийнято європейські норми виходжування новонароджених дітей з дуже малою та надзвичайно малою вагою тіла, що значно впливає на чисельність такого контингенту хворих.

Патологічні процеси, що виникають при ВЛІ у недоношених новонароджених, різноманітні за локалізацією та характером перебігу. Незначне запальне ураження може призвести до генералізації процесу. Збудниками ВЛІ у новонароджених є переважно факультативні умовно патогенні мікроорганізми (УПМ), які формуються і циркулюють у відділенні, набуваючи множинної стійкості до антибіотиків (Сельнікова О. П. із співавт., 2000). Розвитку ВЛІ передують колонізація різних біотопів новонароджених госпітальними штамми мікроорганізмів, тому, на думку багатьох дослідників, видовий склад колонізуючих агентів у повній мірі віддзеркалює видовий склад збудників ВЛІ (Суліма О. Г., 2002; Зуєва Л. П., 2003; Шунько Є. Є., Авдєєва Л. В., Краснова Ю. Ю., 2003).

Враховуючи періодичну зміну домінуючих збудників ВЛІ та їх антибіотикорезистентності, профілактика цих інфекцій, а також розробка профілактичних та протиепідемічних заходів у ВННД неможлива без встановлення їх дійсного рівня, постійного епідеміологічного і мікробіологічного моніторингу, розробки за їх результатами та впровадження протиепідемічних заходів, встановлення сили зв'язку між ендо- та екзогенними факторами ризику з розвитком ВЛІ (Зуєва Л. П., 2000; Авдєєва Л. В., 2003; Damani N. N., 2003). Такий комплексний підхід, який окреслено в діючих нормативних документах як система інфекційного контролю (ІК), дозволяє попередити 35–50 % випадків ВЛІ, розповсюдження антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів і заощадити значні кошти (Зуєва Л. П., 2003; Покровський В. І., Сьоміна Н. А., Ковальова О. П., 2001).

В Україні підходи щодо розробки і впровадження системи ІК відображено в Наказах МОЗ України, які призначено для акушерських і хірургічних стаціонарів. Тому нагальною потребою сьогодення є визначення епідеміологічної характеристики ВЛІ у відділеннях недоношених новонароджених дітей, а також наукове обґрунтування застосування в цих відділеннях принципів ІК.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках планових наукових досліджень, які проводились у лабораторії загальної мікробіології ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України»: «Дослідження біологічних властивостей, які визначають адаптивні можливості збудників опортуністичних, в

тому числі внутрішньолікарняних інфекцій, на сучасному етапі епідемічного процесу», № державної реєстрації 01064011335.

Мета роботи: вдосконалення системи епідеміологічного нагляду за внутрішньолікарняними інфекціями у відділеннях виходжування недоношених новонароджених дітей з урахуванням їх епідеміологічних особливостей та сучасних принципів інфекційного контролю.

Завдання дослідження:

1. Встановити дійсний рівень та динаміку захворюваності недоношених новонароджених на гнійно-запальні захворювання, виявити їх основні нозологічні форми.
2. Визначити частку внутрішньолікарняних інфекцій серед захворюваності недоношених новонароджених на гнійно-запальні захворювання та рівень внутрішньолікарняних інфекцій у відділенні недоношених новонароджених дітей.
3. Встановити фоновий рівень захворюваності на внутрішньолікарняні інфекції у відділенні недоношених новонароджених дітей.
4. Визначити роль екзогенних та ендогенних факторів ризику в розвитку внутрішньолікарняних інфекцій у недоношених новонароджених.
5. Визначити домінуючі види та антибіотикорезистентність умовно патогенних мікроорганізмів, якими колонізуються новонароджені.
6. Дати рекомендації щодо оптимізації системи епідеміологічного нагляду за внутрішньолікарняними інфекціями у відділеннях недоношених новонароджених.

Об'єкт дослідження: недоношені новонароджені, внутрішньолікарняні інфекції, гнійно-запальні захворювання, фактори ризику, мікробна колонізація новонароджених, антибіотикорезистентність умовно патогенних мікроорганізмів.

Предмет дослідження: штами умовно патогенних мікроорганізмів, карти епідеміологічного спостереження, карти стаціонарного хворого, облікова документація, звіти.

Методи дослідження: епідеміологічні методи застосовані для оцінки рівня, структури, динаміки захворюваності на гнійно-запальні захворювання (ГЗЗ) недоношених новонароджених дітей, встановлення особливостей їх епідемічного процесу, а також для проведення моніторингу домінуючих колонізуючих агентів. Описувально-оціночні прийоми використовували при проведенні аналізу захворюваності за даними облікової документації, звітів, а також результатами вибіркового досліджень у ВННД Сумської обласної дитячої клінічної лікарні (СОДКЛ). Аналітичні епідеміологічні методи типу «випадок-контроль» та когортні дослідження застосовували при дослідженні гіпотез про фактори ризику недоношених новонароджених.

Мікробіологічні методи використовували при бактеріологічному дослідженні кількісного та якісного складу мікрофлори різних біотопів недоношених малюків, у

день їх госпіталізації та під час лікування у ВННД, а також при визначенні антибіотикорезистентності виділених штамів УПМ.

Статистичні методи застосовували для математичної обробки результатів, отриманих епідеміологічними та мікробіологічними методами досліджень, визначення фонового рівня захворюваності на ВЛІ, встановлення достовірності виявлених змін, зв'язків між явищами.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше з урахуванням сучасних підходів до епідеміологічної діагностики ВЛІ, епідеміологічного аналізу, проведення мікробіологічного моніторингу проведено комплексний аналіз епідемічної ситуації у ВННД.

Визначено дійсний рівень та динаміку захворюваності на ГЗЗ в цілому і на ВЛІ зокрема. Встановлено, що в сучасний період відбувається зменшення захворюваності немовлят на малі форми ГЗЗ (омфаліт, кон'юнктивіт, піодермія) на фоні зростання захворюваності на великі клінічні форми ГЗЗ (bronхопневмонія, менінгіт, некротичний ентероколіт). Переважну кількість виявлених випадків ГЗЗ у ВННД віднесено до занесених.

Вперше з використанням стандартних визначень випадку кожної нозологічної форми інфекції встановлено фоновий рівень захворюваності на ВЛІ у ВННД. Показано, що показники захворюваності на ВЛІ у недоношених немовлят, коливалися за місяцями дослідження без вираженої закономірності.

Доведено зв'язок між ендогенними та екзогенними факторами ризику та розвитком ВЛІ у недоношених новонароджених, що свідчить про необхідність врахування у кожному конкретному відділенні впливу факторів ризику на розвиток ГЗЗ. Достовірний статистичний зв'язок розвитку пневмонії встановлено з проведенням недоношеним новонародженим штучної вентиляції легень, колонізації їх зіву *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*, наявністю у них синдрому дихальних розладів; некротичного ентероколіту – з харчуванням через зонд, катетеризацією периферійних судин. Сумісне перебування матері та дитини у ВННД достовірно зменшувало ризик розвитку ГЗЗ у недоношених немовлят.

Встановлено видовий склад та динаміку його зміни УПМ, які колонізували недоношених новонароджених дітей, що виражалось у зменшенні в сучасний період питомої ваги штамів *E.coli* зі зміненим ферментативними та гемолітичними властивостями та зростанні у структурі колонізуючих агентів штамів *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* та *Enterococcus spp.*

Показано, що недоношені новонароджені діти як при надходженні у ВННД, так і під час перебування там колонізувалися госпітальними штамами бактерій, які мали високий рівень і множинний характер стійкості до антибіотиків. Виявлено тенденцію зростання стійкості стафілококів та ентеробактерій до гентаміцину та цефазоліну.

Доведено ефективність впровадження сучасних принципів ІК у ВННД. Показники захворюваності недоношених новонароджених на ВЛІ у ВННД у 2005-2008 рр. порівняно з 2003-2004 рр. знизилась у 2,6 рази.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі одержаних результатів доведено необхідність впровадження у ВННД системи

епідеміологічного нагляду, яка б базувалася на принципах ІК, компонентами якого є епідеміологічна діагностика, мікробіологічний моніторинг, розробка та впровадження комплексу профілактичних та протиепідемічних заходів на підставі аналізу епідемічної ситуації у відділенні з урахуванням сили зв'язку між певними ендо- та екзогенними факторами ризику і розвитком конкретних нозологічних форм ВЛІ.

За результатами виявлених особливостей епідемічного процесу ВЛІ у ВННД визначено ряд заходів необхідних для їх профілактики:

- використовувати лише активний епідеміологічний нагляд для визначення достовірного рівня захворюваності на ВЛІ;
- для достовірної реєстрації всіх випадків ГЗЗ використовувати стандартні визначення конкретної нозологічної форми інфекції;
- використовувати дані карт епідеміологічного спостереження для постановки епідеміологічного діагнозу ВЛІ;
- враховувати фоновий рівень захворюваності недоношених новонароджених на ВЛІ при проведенні оперативного щомісячного аналізу епідемічної ситуації;
- виявляти фактори ризику та їх зв'язок з розвитком ГЗЗ у недоношених немовлят для визначення тактики проведення профілактичних та протиепідемічних заходів;
- використовувати дані постійного моніторингу УПМ, які колонізують носоглотку і кишечник новонароджених та їх антибіотикорезистентності для раціонального призначення антибіотиків;

Одержані дані щодо необхідності аналізу профілів антибіотикорезистентності УПБ, виділених у новонароджених, з метою встановлення їх госпітального походження увійшли до Інформаційного листа № 173 “Визначення фенотипової однотипності госпітальних штамів мікроорганізмів”, 2006 р.

Матеріали дисертації використовуються у роботі комісії з профілактики ВЛІ, лікарями – неонатологами СОДКЛ, у навчальному процесі кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології та мікробіології Медичного інституту Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно здійснено інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел, визначено матеріали та методи досліджень, проведена оцінка особливостей епідемічного процесу ВЛІ у ВННД. Усі результати теоретичних, епідеміологічних і мікробіологічних досліджень отримані дисертантом особисто. Клінічні обстеження новонароджених були здійснені спільно зі співробітниками відділення недоношених новонароджених дітей Сумської обласної клінічної лікарні (ВННД СОДКЛ) (головний лікар Лушпа А. П., заступник головного лікаря з лікувальної роботи Богданова Г. В., зав. ВННД Мороз Т. Д.). Мікробіологічні дослідження та визначення антибіотикорезистентності УПМ проведені в бактеріологічній лабораторії СОДКЛ (зав. бактеріологічною лабораторією Кононова О. І.). Автор висловлює щирю подяку вищеназаним співробітникам за надану консультативну та практичну допомогу при виконанні фрагментів роботи.

Формулювання мети, основних положень дисертації, аналіз і узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків, підготовку до друку наукових статей проведено особисто за консультації наукового керівника дисертаційної роботи д.мед.н., с.н.с. Авдєєвої Л. В.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень були представлені доповідями: на науково-практичній конференції «Актуальні проблеми екології мікроорганізмів» (Тернопіль, 2007 р.), міжобласній науково-практичній конференції «Нові підходи в лікуванні хвороб органів дихання» (Тернопіль, 2008 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2008 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції "Довкілля і здоров'я" (Тернопіль, 2009 р.), XII з'їзді Товариства мікробіологів України (Ужгород, 2009 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з яких 4 статті в наукових фахових журналах та збірниках праць, визначених ВАК України, 6 публікацій в матеріалах і тезах з'їзду, конференцій, один інформаційний лист.

Об'єм і структура роботи

Дисертація викладена на 125 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, їх аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури включає 203 джерела. Текст ілюстрований 18 таблицями і 18 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для визначення епідеміологічної характеристики ВЛІ у недоношених новонароджених дітей дослідження проводили на моделі відділення виходжування недоношених новонароджених дітей Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, де з 2005 р. проводилася робота по впровадженню системи ІК у ВННД. З метою реалізації поставлених у роботі завдань за період 2003-2008 рр. для аналізу рівня, структури та динаміки захворюваності на ВЛІ недоношених новонароджених у ВННД використовували дані офіційної статистики захворюваності недоношених новонароджених на ВЛІ (ф. 068/о), а також 2104 карти стаціонарного хворого (ф. 033/о). Констатували наявність ГЗЗ у новонароджених за ознаками, зазначеними у стандартних визначеннях випадку, затвердженими в Наказі МОЗ України від 10.05.2007 р. за № 234 «Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах». Аналіз офіційно зареєстрованої захворюваності на ГЗЗ недоношених новонароджених проводили за даними обліково-звітної документації санітарно-епідеміологічної станції м. Суми. Фоновий рівень захворюваності недоношених новонароджених на ВЛІ встановлювали за період 2005-2007 рр. шляхом внесення сукупності ознак випадку ВЛІ у розроблені карти епідеміологічного спостереження.

Бактеріологічно (у день госпіталізації та через 7-10 днів перебування в стаціонарі) було обстежено 189 немовлят. Матеріалом для бактеріологічних досліджень слугували змиви зі слизової оболонки очей, носоглотки, пупкової ранки та випорожнення. Всього було досліджено 1134 змиви та 378 проб фекалій

недоношених новонароджених. Виділено, ідентифіковано та проведено визначення чутливості до антибіотиків 678 штамів УПМ.

Ретроспективно за даними медичної документації (ф. 033/о, ф.252/о, ф. 254/о) у 140 недоношених новонароджених, які перебували у ВННД у 2003-2004 рр., аналізували склад колонізуючих агентів біотопів у динаміці – при госпіталізації у ВННД і на 7-10-ту добу перебування там.

При вивченні зв'язку екзогенних та ендогенних факторів ризику з розвитком конкретних нозологічних форм ГЗЗ під наглядом знаходились 715 немовлят, які перебували протягом 2006-2007 рр. на лікуванні у ВННД СОДКЛ. Загальну характеристику обсягу досліджень наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Об'єкти та обсяг досліджень

Об'єкти досліджень	Обсяг досліджень
Карти стаціонарного хворого (ф. 033/о)	1741
Карти епідеміологічного спостереження за ознаками гнійно-запальних захворювань у недоношених новонароджених дітей	1085
Недоношені новонароджені діти	904
Біологічний матеріал (змиви зі слизової оболонки очей, носоглотки, пупкової ранки, фекалії)	1512
Штами умовно патогенних мікроорганізмів	678

У роботі використовували дескриптивні та аналітичні прийоми. Епідеміологічний аналіз захворюваності на ВЛІ недоношених новонароджених, проведений з оцінкою розподілу захворюваності за клінічними формами, визначенням співвідношення локальних форм до системних та генералізованих форм ГЗЗ, оцінкою показників колонізації різних біотопів немовлят УПМ, вивченням спектрів антибіотикорезистентності виділених штамів УПМ, багаторічної і річної динаміки ВЛІ, визначенням тенденцій епідемічного процесу.

Аналіз зв'язку ендогенних та екзогенних факторів ризику з розвитком ВЛІ у недоношених новонароджених проводили за допомогою таблиць 2×2 комп'ютерної програми EpiInfo при вивченні інцидентності. Критерії для оцінки припущень встановлювали на підставі стратифікаційного аналізу, за результатами якого визначали відносний ризик розвитку інфекції (RR), показник ХІ - квадрат, а також показник достовірності "р". Якщо показник RR перевищував 1, а показник "р" був меншим 0,05, вплив того чи іншого фактору на розвиток інфекції вважали достовірно позитивним.

Забір та мікробіологічні дослідження біологічного матеріалу від недоношених новонароджених проводили за загальноприйнятими методами (Наказ МОЗ України за № 234 від 10.05.2007 р. "Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах", Наказ МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р. "Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования,

применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений"). При ідентифікації виділених штамів мікроорганізмів дотримувалися класифікації Бергі (1986). Чутливість мікроорганізмів до антибіотиків вивчали на середовищі АГВ за диск-дифузійним методом Бауер-Кірбі з використанням комерційних дисків з антибіотиками (Російська Федерація, м. Санкт-Петербург). Додатково до власних бактеріологічних досліджень було проведено узагальнення результатів бактеріологічних досліджень, що проводились у ВННД у 2003-2004 рр. Інформаційною базою при цьому були карти стаціонарного хворого (ф.033/о) та медична документація бактеріологічної лабораторії (ф.252/о, ф.254/о). Аналіз рівнів та профілів антибіотикорезистентності УПМ проводили з використанням комп'ютерної програми WHONET 5.1.

Усі отримані кількісні результати досліджень підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами варіаційної і кореляційної статистики з використанням значень середньої арифметичної (M), помилки середньої арифметичної (m), критерію Стюдента (t), рівня значущості (p). При визначенні фонового рівня захворюваності на ВЛІ новонароджених, встановлювали середнє квадратичне відхилення (d), для підрахунку якого визначали варіанту (V), середню арифметичну величину (M) і відхилення (d) усіх варіант від середньої арифметичної величини. Оскільки в наших дослідженнях $n < 30$, середнє квадратичне відхилення d знаходили від кореня квадратного з $\sum d^2$ поділеного на $n-1$, де n – кількість спостережень. Для оцінки рівня різноманітності величини ознаки в сукупності використали коефіцієнт варіації C_v (%). Крім того, визначали довірчі межі середніх багаторічних показників. Фононий показник дорівнював середньому значенню суми середньої верхньої межі та середньої нижньої межі захворюваності недоношених новонароджених на ВЛІ.

Тенденції розвитку епідемічного процесу внутрішньолікарняних інфекцій у відділенні недоношених новонароджених дітей. У результаті ретроспективного аналізу захворюваності на ГЗЗ недоношених новонароджених дітей у ВННД встановлено, що цей показник становив у середньому $(30,4 \pm 1,0)$ на 100 пролікованих. Однак протягом років дослідження він коливався і достовірно знизився за 5 років у 2,6 рази ($p < 0,05$) (рис.1).

На фоні зниження рівня захворюваності на ГЗЗ у недоношених новонароджених термін їх перебування на ліжку підвищився з 27,1 доби у 2003 р. до 41,8 – у 2008 р., що у 2,5 рази вище середньої тривалості перебування на ліжку немовлят в цілому по відділенню (рис. 2)

Для пояснення такої закономірності нами проведено аналіз захворюваності новонароджених за нозологічними формами ГЗЗ. Встановлено, що зниження рівня захворюваності відбулося, перш за все, за рахунок зменшення захворюваності на омфаліт, який у 2003 р. був основною нозологічною формою ГЗЗ. За досліджуваний період захворюваність на омфаліт зменшилася в 91 раз і у 2007 р. складала лише $(0,3 \pm 0,3)$ на 100 пролікованих. На нашу думку, це можна пояснити впровадженням з 2005 р. сучасних підходів до ведення у недоношених немовлят пупочного кільця, а саме – сухим способом, а також відмова від використання пупочних катетерів. Показники захворюваності на кон'юнктивіт та піодермію зменшилися протягом 6

років у 7,2 та 5,9 рази відповідно. Сумісне перебування матері та дитини у відділенні, відмова від рутинної обробки очей немовлят, безумовно сприяли колонізації шкіри і слизових оболонок новонародженого материнською, а не госпітальною мікрофлорою, що призвело до зниження рівнів захворюваності локальними формами ГЗЗ.

Однак на фоні зниження захворюваності на локальні форми ГЗЗ зростає захворюваність немовлят на системні та генералізовані форми, і насамперед, такі як менінгіт (з 1,4 на 100 пролікованих у 2003 р. до 2,9 у 2008 р.), бронхопневмонію (з 2,1 на 100 пролікованих у 2003 р. до 9,4 у 2008 р.), що і стало причиною збільшення строків перебування новонароджених на ліжку.

Встановлений факт перерозподілу у співвідношенні кількості випадків локальних, а також системних і генералізованих форм ГЗЗ, підтверджує, з одного боку – ефективність сучасних перинатальних технологій для профілактики виникнення перших. З іншого боку, збільшення випадків системних і генералізованих форм ГЗЗ можна пояснити зростанням чисельності новонароджених з дуже низькою та екстремально низькою вагою, а також з впровадженням системи достовірної реєстрації всіх випадків ГЗЗ за стандартними визначеннями.

Оскільки більшість діагнозів ГЗЗ, з якими надходили діти у відділення недоношених новонароджених дітей, неонатологи пов'язували з реалізацією внутрішньоутробної інфекції, важливим для епідеміологічного аналізу захворюваності на ВЛІ, на нашу думку, було врахування строків розвитку тієї чи іншої нозологічної форми ГЗЗ після народження дитини. Діагноз бронхопневмонія у 26,9 % недоношених новонароджених був встановлений у термін до 48 год. з моменту народження, що безперечно свідчило про їх внутрішньоутробне інфікування. Однак пневмонію діагностували у 42,8 % дітей віком від 2 до 10 діб і у 30,3 % дітей віком понад 10 діб, що свідчило про наявність ВЛІ, хоча у медичних картках бронхопневмонія була зазначена як наслідок реалізації внутрішньоутробної інфекції. Некротичний ентероколіт розвивався у середньому на 10,7-ту добу життя, що свідчило про внутрішньолікарняне інфікування. Отримані дані підтверджували необхідність врахування строків виникнення ГЗЗ для постановки діагнозу і диференціації ВЛІ та внутрішньоутробної інфекції.

Для з'ясування питання, де відбувалось інфікування немовлят (у ВННД чи у стаціонарах, звідки діти переводились у ВННД) проведено аналіз захворюваності на ГЗЗ з урахуванням строків їх виникнення. Встановлено, що показники захворюваності недоношених новонароджених на ГЗЗ, які виникли через 2 доби і більше перебування у ВННД, а тому відповідали за визначенням ВЛІ набутим саме у цьому відділенні, склали у 2003–2008 рр. $(11,6 \pm 1,9)$; $(13,7 \pm 1,8)$; $(5,4 \pm 1,2)$; $(4,9 \pm 1,1)$; $(6,2 \pm 1,2)$ і $(2,8 \pm 0,8)$ на 100 пролікованих відповідно, інші ГЗЗ за строками виникнення були занесеними (рис. 3).

З рис. 3 видно, що протягом 2005–2007 рр. рівень захворюваності на ВЛІ був приблизно однаковим. Останнє стало підставою обрати при цьому саме ці роки для проведення розрахунку фонового рівня захворюваності на ВЛІ у ВННД, який становив 5,2 на 100 пролікованих немовлят. Цей показник був використаний при проведенні оперативного епідеміологічного аналізу у 2008 р. Встановлено, що у

січні – квітні 2008 р. рівні захворюваності на ВЛІ не перевищували фоновий рівень (рис. 4).

Однак у травні та червні цей показник становив 8 та 8,3 на 100 пролікованих відповідно, що вказувало на зміну епідемічної ситуації у відділенні та вимагало з'ясування причин і внесення корективів у протиепідемічні заходи. Встановлено, що причиною підвищення рівня захворюваності новонароджених на ВЛІ було, по-перше, часте застосування зондів для годування недоношених немовлят, що призводило до колонізації їх шлунково-кишкового тракту *E. faecalis* та *K. pneumoniae*, які виділялись з кишкового вмісту у кількості 10^7 КУО/г і більше. Дані мікроорганізми внаслідок гематогенного заносу, стали збудниками менінгіту та пневмоній у дітей. По-друге, в цей період у матері дитини, що захворіла на стафілококовий кон'юнктивіт, був виявлений піднігтьовий панарицій, етіологічним чинником якого був *S. epidermidis*, який за антибіотикограмою був ідентичний штаму, виділеному з кон'юнктиви дитини.

Для поліпшення епідемічної ситуації і зниження рівня захворюваності новонароджених на ВЛІ були проведені заняття з медичними працівниками за алгоритмом проведення харчування через зонд та подальшого суворого контролю за його дотриманням, бесіди з матерями, щодо заходів з профілактики ВЛІ, в результаті чого вдалося, починаючи з липня 2008 р., знизити показник захворюваності на ВЛІ до 2,8 на 100 пролікованих немовлят, що у 1,9 рази менше фонового рівня.

Влив екзогенних і ендогенних факторів ризику на розвиток внутрішньолікарняних інфекцій у недоношених новонароджених дітей. Відомо, що на розвиток ВЛІ у недоношених новонароджених дітей впливають як ендогенні, так і екзогенні фактори ризику. Однак, незважаючи на широке і, часом необґрунтоване застосування інвазивних маніпуляцій у спеціалізованих неонатологічних відділеннях, вивчення впливу певного фактору ризику на розвиток конкретної нозологічної форми ВЛІ не проводиться, що унеможливорює прогноз розвитку ГЗЗ, та розробку профілактичних заходів, спрямованих на попередження спорадичних випадків ВЛІ та їх спалахів.

У результаті математичного аналізу встановлено достовірний статистичний зв'язок проведення штучної вентиляції легень, колонізації зіву *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*, а також синдрому дихальних розладів у немовлят з розвитком у них пневмонії (табл. 2).

Таблиця 2

Зв'язок ендогенних та екзогенних факторів ризику з розвитком внутрішньолікарняних інфекцій у недоношених новонароджених дітей

Гнійно-запальні захворювання	Фактор ризику	RR	p	ХІ-квадрат
Бронхопневмонія	Штучна вентиляція легень	7,3	0,0000001	33,9
Бронхопневмонія	Колонізація зіву	6,8	<0,000001	74,3

	<i>K.pneumoniae</i> та <i>P.aeruginosa</i>			
Бронхопневмонія	Синдром дихальних розладів	5,6	<0,000001	80,6
Гнійно-запальні захворювання в цілому	Окреме перебування матері та дитини	4,7	0,0002	14,3
Некротичний ентероколіт	Дуже низька та екстремально низька вага	1,9	0,3	1,1
Некротичний ентероколіт	Катетеризація периферійних судин	5,9	0,0003	13,2
Некротичний ентероколіт	Харчування через зонд	7,6	0,0002	14,1
Некротичний ентероколіт	Супутні гнійно-запальні захворювання	3,5	0,007	7,4

Катетеризація периферійних судин достовірно в 5,9 рази, а харчування через зонд у 7,6 рази підсилювали ризик виникнення некротичного ентероколіту. Ризик розвитку некротичного ентероколіту достовірно зростав у 3,5 рази у недоношених новонароджених з супутніми ГЗЗ, однак дуже низька та екстремально низька вага недоношених дітей не виявилися достовірними факторами ризику розвитку даного захворювання. Сумісне перебування матері та дитини у ВННД сприяло зменшенню ризику розвитку ГЗЗ у недоношених новонароджених майже в 4,7 рази. Отримані результати свідчать про необхідність врахування в кожному конкретному відділенні впливу всіх ендогенних і екзогенних факторів ризику на розвиток ГЗЗ з метою розробки або корекції профілактичних та протиепідемічних заходів.

Враховуючи, виявлені фактори ризику розвитку бронхопневмонії у недоношених немовлят, нами були впроваджені наступні профілактичні заходи: у журналі реєстрації обробки дихальної апаратури обов'язково вказували час і виконавця проведення обробки; 1 раз у 7 днів проводили бактеріологічний контроль обробки дихальної апаратури; використовували тільки стерильну дистильовану воду для наповнення зволожувачів апаратів штучної вентиляції легень, своєчасно змінювали фільтри в апаратах та видаляли конденсат з дихальних трубок; для санації трахеобронхіального дерева у недоношених малюків, використовували катетери тільки одноразового використання. З метою зниження захворюваності недоношених новонароджених на некротичний ентероколіт залучали мам немовлят до годування малюків через зонд; у карті епідеміологічного спостереження за ознаками ГЗЗ у недоношених новонароджених, реєстрували час встановлення периферійного катетеру, місце встановлення та виконавця, а при заміні катетеру –

змінювали місце катетеризації; місце встановлення катетеру фіксували прозорим поліуретановим перев'язувальним матеріалом, при появі ознак запалення – негайно видаляли катетер. Ці заходи дозволили знизити ризик захворюваності недоношених новонароджених на наведені вище нозологічні форми інфекцій більш ніж у 2 рази.

Роль умовно патогенних мікроорганізмів у процесі колонізації недоношених новонароджених дітей. Оскільки вирішальну роль у розвитку ВЛІ відіграють екзогенні мікроорганізми, які колонізують новонароджених під час перебування у стаціонарі, а етіологічна структура ГЗЗ у госпіталізованих новонароджених корелює з видовим складом УПМ, що колонізують їх біотопи, нами було визначено домінуючі колонізуючі агенти.

Як на момент госпіталізації новонароджених у ВННД, так і на 7–10-у добу перебування там, домінуючими колонізуючими агентами, були грампозитивні коки та ентеробактерії. Частота виділення штамів *S. aureus*, *E. coli* та *P. aeruginosa* зменшувалась на 7-10-й день перебування у ВННД, а частота виділення ентерококів, *K. pneumoniae* та *S. epidermidis*, навпаки, зростала. До того ж, при проведенні бактеріологічних обстежень недоношених новонароджених, нами було виявлено збільшення вдвічі кількості випадків виділення ентерококів під час їх лікування у ВННД. Тобто, мікроекологічний пейзаж ВННД складався як з мікроорганізмів, якими колонізувалися недоношені діти в акушерських стаціонарах або у відділенні інтенсивної терапії, так і мікроорганізмів, які сформувались і циркулювали у ВННД.

За результатами дослідження мікробіоценозів різних біотопів новонароджених показано, що видовий та кількісний склад мікрофлори носоглотки та кишечника перевищував такий інших біотопів (кон'юнктива, пупкова ранка) і змінювався під час перебування дітей у ВННД. При госпіталізації у (17,5±2,8) % недоношених немовлят із носоглотки спостерігалось масивне виділення переважно штамів *S. aureus*, а через 7–10 днів перебування немовлят на лікуванні домінували *K. pneumoniae* (табл. 3).

Зростала також частота виділення ентерококів, але спостерігалось достовірне зменшення виділення з даного біотопу *P. aeruginosa* ($p < 0,05$), що, можливо, пов'язано із застосуванням антибіотиків широкого спектру дії.

Патологічна колонізація кишечника у всіх обстежених недоношених новонароджених починалася ще до надходження дітей у ВННД, про що свідчить виділення з кишкового вмісту факультативних УПМ, а саме *S. aureus*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, в кількості $10^4 - 10^8$ КУО/г на фоні зниження титрів біфідо- і лактобактерій до $10^{-4} - 10^{-5}$.

Таблиця 3

Колонізація слизової оболонки носоглотки та кишечника недоношених новонароджених при госпіталізації та під час перебування у ВННД

УПМ	Частота виділення УПМ, %			
	Носоглотка (n=189)		Кишечник (n=189)	
	у день госпіталізації	через 7-10 днів	у день госпіталізації	через 7-10 днів

<i>S. aureus</i>	17,5 ± 2,8*	8,9 ± 2,0*	17,9 ± 2,8*	7,4 ± 1,9*
<i>K. pneumoniae</i>	5,3 ± 1,6*	11,6 ± 2,3*	4,8 ± 1,6*	11,6 ± 2,3*
<i>E. cloacae</i>	6,9 ± 1,8	5,8 ± 1,7	5,8 ± 1,7	4,8 ± 1,6
<i>E. coli</i>	3,7 ± 1,4	2,1 ± 1,1	2,6 ± 1,2	1,6 ± 0,9
<i>P. aeruginosa</i>	5,3 ± 1,6*	2,1 ± 1,1*	4,2 ± 1,5*	2,1 ± 1,1*
<i>Enterococcus spp.</i>	1,1 ± 0,7	2,6 ± 1,2	1,6 ± 0,9	2,1 ± 1,1
<i>E. aerogenes</i>	2,1 ± 1,1	2,1 ± 1,1	0,5 ± 0,5	1,1 ± 0,7
<i>Candida spp.</i>	0,3 ± 0,2	0	0,1 ± 0,1	0,5 ± 0,3
Всього	41,3 ± 1,8	35,5 ± 1,7	37,7 ± 1,8	31,2 ± 1,7

Примітка. * - $p < 0,05$

Домінуюче значення в патологічній колонізації шлунково-кишкового тракту немовлят вже у ВННД відігравали штами *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. cloacae*, які виділялись у 11,6; 7,4; 4,8 на 100 пролікованих відповідно. Штами *E. coli*, серед яких 37,5 % проявляли змінену ферментативну та/або гемолітичну активність, визначали в день госпіталізації у 2,6 на 100 пролікованих дітей та у 1,6 через 7–10 днів лікування. Отримані результати підтверджували провідну роль мікробних асоціацій кишечника та носоглотки у формуванні специфічного мікробно-екологічного стану відділення. Тому, на нашу думку, мікробіота цих біотопів потребує постійного моніторингу у ВННД.

Підтвердженням етіологічної значущості колонізуючих агентів у розвитку ВЛІ, став факт їх виділення із ліквору недоношених новонароджених дітей з гнійними менінгітами. Встановлено, що серед збудників гнійних менінгітів у (56,3±12,4) та (12,5±8,3) % відповідно виділялись *E. faecalis* та *K. pneumoniae*. Штами *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae* виділялись в поодиноких випадках. Причому у дітей, в яких збудником менінгіту був *E. faecalis*, цей мікроорганізм виділявся також у 22,2 % випадків з носоглотки, та у 77,8 % з фекалій дітей, що захворіли, у кількості $10^5 - 10^8$ КУО/г. У недоношених немовлят, у яких збудником менінгіту була *K. pneumoniae*, даний вид мікроорганізму також висівали або з носоглотки, або з фекалій, а штами *S. pneumoniae*, *E. aerogenes* та *E. cloacae* – з носоглотки дітей. Ці дані підтверджують необхідність постійного моніторингу видового складу УПМ, які колонізують носоглотку дітей у ВННД, а також підвищення в сучасний період значущості ентерококів у розвитку ВЛІ.

Для встановлення госпітального походження УПМ, що колонізували недоношених новонароджених, визначено рівні та профілі антибіотикорезистентності виділених штамів. Виявлено, що штами УПМ виділені у новонароджених, мали високий рівень стійкості до досліджуваних антибіотиків. Так, стафілококи проявляли стійкість до цефазоліну, цефтріаксону, максипіму у 42,6; 65,5; 41,3 % випадків відповідно. Найвищу активність щодо стафілококів мали меропенем і іміпенем, які пригнічували ріст штамів *S. epidermidis* у 38,8 % випадків, а штамів *S. aureus* – у 88,4 і 86,3 % випадків відповідно.

Ентерококи були найчутливішими до ванкоміцину та ампіциліну. Стійкими до цих антибіотиків виявилось по одному штаму ($5,9 \pm 5,7$ %). До інших антибіотиків рівень стійкості цих мікроорганізмів коливався від ($35,3 \pm 6,2$) до ($82,4 \pm 9,2$) %.

Ентеробактерії, а саме *E. coli*, *K. pneumoniae* та *E. cloacae* були найбільш чутливими до іміпенему і меропенему. Резистентних до цих антибіотиків штамів *E. coli* виявлено ($8,3 \pm 4,0$) і ($6,5 \pm 3,5$) %, *K. pneumoniae* – ($14,3 \pm 4,2$) і ($7,1 \pm 3,1$) %, *E. cloacae* – ($12,3 \pm 4,3$) і ($15,7 \pm 4,8$) % відповідно (табл. 4.).

Рівень стійкості ентеробактерій до інших антибіотиків, які широко використовуються в неонатологічній практиці, наближався або перевищував 50 %, що унеможлиблює їх застосування у ВННД СОДКЛ.

Штами *P. aeruginosa* мали надзвичайно високий рівень резистентності до досліджуваних антибіотиків. До цефалоспоринів III покоління (цефтазидиму та цефтриаксону) резистентними було ($53,3 \pm 13,9$) та ($89,3 \pm 15,3$) % виділених штамів відповідно, що опосередковано вказувало на наявність у них беталактамаз з розширеним субстратним профілем, а тому і на госпітальне походження досліджуваних штамів цих бактерій. Показник стійкості синьогнійної палички до гентаміцину та амікацину складав відповідно ($82,2 \pm 14,9$) і ($79,3 \pm 14,8$) %, що унеможлиблює широке використання цих протисиньогнійних препаратів для лікування інфекцій, етіологічним чинником яких є неферментуючі грамнегативні бактерії. Найбільш чутливими штамми *P. aeruginosa* були до меронему, рівень резистентності до якого дорівнював ($34,5 \pm 10,1$) %.

Таблиця 4

Антибіотикорезистентність ентеробактерій, виділених у недоношених новонароджених

Антибіотики	Кількість стійких штамів, %			
	<i>E. coli</i> (n=47)	<i>K. pneumoniae</i> (n=69)	<i>E. cloacae</i> (n=57)	<i>E. aerogenes</i> (n=11)
Ампіцилін	100	100	$82,5 \pm 5,0$	100
Максипім	$43,7 \pm 7,2$	$41,4 \pm 5,9$	$40,3 \pm 6,5$	100
Цефазолін	$47,9 \pm 7,2$	$91,4 \pm 3,4$	$78,9 \pm 5,4$	100
Гентаміцин	$52,1 \pm 7,2$	$92,9 \pm 3,1$	$66,7 \pm 6,9$	$54,5 \pm 15,0$
Цефтазидим	$62,5 \pm 7,0$	$92,9 \pm 3,1$	$61,4 \pm 6,4$	$63,6 \pm 14,5$
Цефтриаксон	$39,6 \pm 7,1$	$94,3 \pm 2,8$	$64,9 \pm 6,3$	$63,6 \pm 14,5$
Амікацин	$41,6 \pm 7,1$	$78,6 \pm 4,9$	$49,1 \pm 6,6$	$36,4 \pm 14,5$
Меронем	$6,3 \pm 3,5$	$7,1 \pm 3,1$	$15,7 \pm 4,8$	$18,2 \pm 11,6$
Іміпенем	$8,3 \pm 4,0$	$14,3 \pm 4,2$	$12,3 \pm 4,3$	$9,1 \pm 8,7$
Ципрофлоксацин	$87,5 \pm 4,8$	$60,0 \pm 5,8$	$14,0 \pm 4,6$	$63,6 \pm 14,5$
Хлорамфенікол	$47,9 \pm 7,2$	$84,3 \pm 4,4$	$63,2 \pm 6,4$	$54,5 \pm 15,0$

У результаті аналізу профілів антибіотикорезистентності досліджуваних штамів мікроорганізмів підтверджено їх госпітальне походження. Так, штамми *E. coli* та *E. cloacae*, були стійкими одночасно до 3–11 антибіотиків у 77,4 та 80,6 % випадків відповідно. Штами ентерококів характеризувалися стійкістю одночасно до 3–7 антибіотиків.

Виділення більшості з них носило спорадичний характер, а сполучення детермінант стійкості не повторювалося в жодному випадку. Однак, штами із одночасною стійкістю до ампіциліну, гентаміцину, амікацину, іміпенему, меронему, ципрофлоксацину, хлорамфеніколу виділяли постійно протягом року. Це дало нам підставу припустити, що у відділенні циркулює госпітальний варіант штаму ентерококу.

При дослідженні динаміки зміни рівнів антибіотикорезистентності стафілококів і ентеробактерій до антибіотиків, встановлено, що стійкість стафілококів, виділених у 2003–2004 рр. та 2007–2008 рр. зростала до цефазоліну, гентаміцину і лінкоміцину з $(32,3 \pm 5,8)$ до $(56,8 \pm 2,9)$ %, з $(24,6 \pm 5,3)$ до $(83,9 \pm 2,2)$ %, з $(58,7 \pm 5,5)$ до $(81,3 \pm 3,1)$ % відповідно ($p < 0,01$).

Рівень резистентності штамів *K. pneumoniae* у 2007–2008 рр. зріс до цефазоліну з $(53,6 \pm 7,2)$ до $(91,4 \pm 3,4)$ %, а гентаміцину - з $(24,4 \pm 3,6)$ до $(92,9 \pm 3,1)$ %. За досліджувані періоди спостерігалось зростання рівня резистентності штамів *E. coli* до гентаміцину з $(10,7 \pm 3,6)$ % у 2003–2004 рр. до $(52,1 \pm 7,2)$ % у 2007-2008 рр., а також до цефазоліну з $(37,1 \pm 5,)$ до $(47,9 \pm 7,2)$ %.

Таким чином, штами УПМ, які виділялись у недоношених новонароджених, мали високий рівень і множинний характер стійкості до антибіотиків, тенденцію до зростання резистентності, що підтверджувало їх госпітальне походження.

Отримані дані свідчать про необхідність проведення у ВННД постійного мікробіологічного моніторингу колонізації носоглотки та кишечника недоношених новонароджених, як одного з основних елементів епідеміологічного нагляду за внутрішньолікарняними інфекціями. Результати постійного стеження за видовим складом УПМ, їх рівнями і профілями антибіотикорезистентності необхідно враховувати для визначення тактики раціональної антибіотикотерапії новонароджених, виявлення формування госпітальних штамів мікроорганізмів, розробки або корекції ефективних профілактичних і протиепідемічних заходів у ВННД.

ВИСНОВКИ

У роботі вирішено актуальну наукову задачу – удосконалено систему епідеміологічного нагляду за внутрішньолікарняними інфекціями у відділеннях виходжування недоношених новонароджених, з урахуванням їх епідеміологічних особливостей та сучасних принципів інфекційного контролю, що включали епідеміологічну діагностику внутрішньолікарняних інфекцій, визначення їх фонового рівня, епідеміологічний аналіз з урахуванням ендо- та екзогенних факторів ризику їх розвитку, мікробіологічний моніторинг колонізуючих агентів, у тому числі збудників гнійно-запальних захворювань та їх антибіотикорезистентності.

1. На моделі відділення виходжування недоношених новонароджених, де протягом 2005-2008 рр. поступово впроваджувалися елементи системи ІК, показано, що рівень захворюваності на ГЗЗ знизився з 2003 по 2008 рр. у 2,6 рази ($p < 0,05$). За досліджуваний період спостерігалася і зміна у загальній структурі ГЗЗ. У 2003 – 2004 рр. переважали локальні, а у 2006-2008 рр. – системні та генералізовані форми ГЗЗ.

2. Показники захворюваності на ВЛІ недоношених новонароджених у ВННД у 2003-2004 рр. становили в середньому $(12,6 \pm 1,3)$ на 100 пролікованих, а за період 2005-2008 рр. – $(4,8 \pm 1,2)$, тобто знизились у 2,6 рази ($p < 0,005$). Частка випадків внутрішньолікарняного інфікування немовлят саме у ВННД, у загальній структурі захворюваності на ГЗЗ недоношених новонароджених спочатку зростала з $(21,0 \pm 2,4)$ % у 2003 р. до $(30,7 \pm 2,4)$ % у 2007 р., а вже у 2008 р. знизилася до $(11,8 \pm 3,7)$ %.

3. Встановлено, що фоновий рівень захворюваності на ВЛІ у ВННД у 2005-2007 рр. становив 5,2 на 100 пролікованих. Використання фонового рівня для оперативного епідеміологічного аналізу захворюваності новонароджених на ВЛІ дозволило у 2008 р. своєчасно виявити епідемічне неблагополуччя у ВННД, розробити та впровадити протиепідемічні заходи і як результат – знизити рівень цих інфекцій до $(2,8 \pm 0,8)$ на 100 пролікованих недоношених новонароджених дітей.

4. Доведено статистичний зв'язок між ендо- та екзогенними факторами ризику та розвитком внутрішньолікарняних інфекцій. Найвиразнішим був зв'язок між проведенням штучної вентиляції легень, синдромом дихальних розладів та розвитком пневмоній у новонароджених. На розвиток некротичного ентероколіту достовірно впливали катетеризація периферійних вен, харчування недоношених немовлят через зонд. Доведено, що сумісне перебування матері та дитини сприяло зменшенню ризику розвитку ГЗЗ у недоношених новонароджених у 4,7 рази.

5. Встановлено особливості колонізації умовно патогенними мікроорганізмами новонароджених у ВННД. Показано, що домінуючими колонізуючими агентами були *S. epidermidis* (39,9 %) та ентеробактерії (27,1 %), а їх видовий склад корелював з таким, що складався в лікарняних закладах, звідки госпіталізувалися діти. Госпітальні штами мікроорганізмів мали високий рівень і множинний характер стійкості до антибіотиків. Стафілококи проявляли стійкість до цефазоліну, цефтріаксону, максипіму у 42,6; 65,5; 41,3 % випадків відповідно. Рівень стійкості ентерококів до антибіотиків (крім ванкоміцину та ампіциліну) коливався від $(35,3 \pm 6,2)$ до $(82,4 \pm 9,2)$ %, а ентеробактерій (крім карбопенемів) наближався або перевищував 50 %. До цефалоспоринів III покоління (цефтазидиму та цефтріаксону) резистентними було $(53,3 \pm 13,9)$ та $(89,3 \pm 15,3)$ % відповідно, виділених штамів *P. aeruginosa*. За період від 2003-2004 рр. до 2007-2008 рр. спостерігалось наростання стійкості штамів стафілококів і ентеробактерій до цефазоліну та гентаміцину в 1,4; 1,7 та у 2,2; 3,8 рази відповідно.

6. Доведено, що рівень захворюваності на ВЛІ недоношених новонароджених дітей можна суттєво знизити за рахунок впровадження у ВННД профілактичних і протиепідемічних заходів, які базуються на даних про домінуючі збудники ВЛІ та колонізуючі агенти, їх чутливість до антибіотиків, превалюючі нозологічні форми ГЗЗ, ендо- та екзогенні фактори ризику.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Удосконалити ефективність профілактики ВЛІ у новонароджених за рахунок впровадження у ВННД системи епідеміологічного нагляду, яка базується на принципах інфекційного контролю.

2. Враховувати вік новонародженого а також стандартні визначення випадку ВЛІ, зазначені у Наказі МОЗ України від 10.05.2007 р. за № 234 «Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах», при встановленні епідеміологічного діагнозу ВЛІ у новонароджених.

3. Визначати достовірний рівень захворюваності на ВЛІ за результатами активного епідеміологічного нагляду (проводити збір інформації, використовуючи карти епідеміологічного спостереження за ознаками ГЗЗ у недоношених новонароджених, приймати участь в обході недоношених немовлят лікарем-неонатологом, щоденно переглядати медичну документацію відділення та лабораторії).

4. Проводити епідеміологічний аналіз ВЛІ, ґрунтуючись на показнику фонового рівня захворюваності у даному стаціонарі.

5. Визначати тактику проведення профілактичних і протиепідемічних заходів у відділенні, на підставі встановлених факторів ризику розвитку ГЗЗ у недоношених немовлят.

6. Впровадити постійний мікробіологічний моніторинг мікробних асоціацій носоглотки та кишечника (при госпіталізації та на 7-10-у добу перебування у відділенні).

7. Використовувати дані постійного моніторингу антибіотикорезистентності УПМ, виділених у недоношених новонароджених, для розробки тактики застосування антибіотиків.

СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Малиш Н. Г. Проблема гнійно-запальних захворювань у недоношених новонароджених дітей / Н. Г. Малиш, Г. В. Богданова, Л. В. Авдєєва // Вісник СумДУ. – 2008. - №1. – С. 78 –84. (Особистий внесок – зібрано, проаналізовано матеріал щодо загальної захворюваності на гнійно-запальні захворювання недоношених новонароджених, її структури, встановлена динаміка зміни рівнів захворюваності, оформлено статтю).

2. Підходи до зниження захворюваності на гнійно-запальні захворювання у недоношених новонароджених дітей / Н. Г. Малиш, Т. Д. Мороз, Л. В. Авдєєва [та ін.] // Вісник СумДУ. – 2008. - №2. - С. 65–72. (Особистий внесок – участь у заборі та бактеріологічному дослідженні біологічного матеріалу, проаналізовано терміни встановлення діагнозів гнійно-запальних захворювань, проведена обробка та аналіз результатів дослідження, оформлено статтю).

3. Авдєєва Л. В. Вплив екзогенних та ендогенних факторів ризику на розвиток внутрішньолікарняних інфекцій у недоношених новонароджених дітей / Л. В. Авдєєва, Н. Г. Малиш // Профілактична медицина. – 2009. – №2(6). – С. 60–63. (Особистий внесок – зібрано та проаналізовано матеріал щодо зв'язків між розвитком інфекцій і методами інтенсивної терапії, оформлено статтю).

4. Малиш Н. Г. Визначення фонового рівня захворюваності на внутрішньолікарняні інфекції у відділенні недоношених новонароджених дітей. / Н. Г. Малиш, Г. В. Богданова, Л. В. Авдєєва // Профілактична медицина. – 2009. – № 3(7). – С. 63–67. (Особистий внесок – проведено епідеміологічний аналіз захворюваності на внутрішньолікарняні інфекції недоношених новонароджених, визначений середній рівень та довірчі межі захворюваності, проведено аналіз і узагальнення результатів дослідження, оформлено статтю).

5. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я "Визначення фенотипової однотипності госпітальних штамів мікроорганізмів" № 173-2006 (Київ: МОЗ України, Український центр наукової медицини інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). – 2006. – 4 с.).

6. Антибіотикорезистентність умовно патогенних мікроорганізмів, виділених у новонароджених з високим перинатальним ризиком / Л. В. Авдєєва, Н. Г. Малиш, А. П. Лушпа [та ін.] // Актуальні проблеми екології мікроорганізмів: матеріали наук.-практ. конференції, 7-8 вересня 2007 р. – Тернопіль, 2007. – С. 3-5

7. Бандела Д. М. Анализ гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных недоношенных детей / Д. М. Бандела, Н. Г. Малыш, Н. А. Галушко // Сучасні досягнення теоретичної та практичної медицини: матеріали міжнар. наук. – практик. конференції молодих вчених, лікарів та викладачів, 24-25 квітня 2008 р. – Суми, 2008. – С. 180-181.

8. Внутрішньолікарняні інфекції у новонароджених, шляхи зниження захворюваності / Л. В. Авдєєва, Н. Г. Малиш, Г. В. Богданова [та ін.] // Сучасні досягнення теоретичної та практичної медицини: матеріали міжнар. наук.– практик. конференції молодих вчених, лікарів та викладачів, 24-25 квітня 2008 р. – Суми, 2008. – С. 147-148.

9. Авдєєва Л. В. Колонізація дітей умовно патогенними бактеріями у відділенні недоношених новонароджених дітей / Л. В. Авдєєва, Н. Г. Малиш, О. І. Кононова // Нові підходи в лікуванні хвороб органів дихання: матеріали міжобласної наук.-практ. конференції, 18-19 вересня 2008 р. – Тернопіль, 2008. – С. 3-5.

10. Малиш Н. Г. Тенденції епідемічного процесу внутрішньолікарняних інфекцій у відділенні недоношених новонароджених дітей / Н. Г. Малиш, Л. В. Авдєєва // Довкілля і здоров'я: матеріали наук.-практ. конференції, 26-27 квітня 2009 р. – Тернопіль, 2009. – С. 65-66.

11. Внутрішньолікарняні інфекції: мікробіологічні аспекти / О. І. Поліщук, О. В. Покас, В. В. Яновська [та ін.] // Тези доп. XII з'їзду Товариства мікробіологів України ім. С.М.Виноградського, 25-30 травня 2009 р. – Ужгород, 2009. – С. 21.

АНОТАЦІЇ

Малиш Н. Г. Епідеміологічна характеристика внутрішньолікарняних інфекцій у недоношених новонароджених дітей. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.02. – епідеміологія. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім.Л.В. Громашевського АМН України», Київ, 2010.

Дисертацію присвячено науковому обґрунтуванню ефективності впровадження стандартів системи інфекційного контролю а також розробці практичних підходів щодо попередження внутрішньолікарняних інфекцій (ВЛІ) у відділенні недоношених новонароджених дітей (ВННД). Вперше з використанням елементів системи інфекційного контролю, а саме даних епідеміологічного аналізу та мікробіологічного моніторингу, проведено комплексний аналіз епідемічної ситуації у ВННД, що дало змогу встановити дійсний рівень та динаміку захворюваності на гнійно-запальні захворювання в цілому і на ВЛІ зокрема, визначити домінуючі види умовнопатогенних мікроорганізмів, які колонізували дітей у ВННД, а також пологових будинках і відділеннях інтенсивної терапії м. Суми. Встановлено, що в сучасний період знизився показник захворюваності недоношених новонароджених на локальні форм гнійно-запальних захворювань (омфаліт, кон'юнктивіт, піодермія) та зріс рівень захворюваності на системні і генералізовані форми (бронхопневмонія, менінгіт, некротичний ентероколіт). Вперше з використанням стандартних визначень випадку кожної нозологічної форми інфекції встановлено фоновий рівень захворюваності на ВЛІ у ВННД. Показано, що мікробний пейзаж цього відділення визначався переважно мікроорганізмами, які колонізували новонароджених у пологових будинках і відділеннях інтенсивної терапії. Доведено, що у ВННД відбувалася патологічна колонізація новонароджених госпітальними штамми умовнопатогенних, які мали високий рівень і множинний характер стійкості до антибіотиків. Визначено корелятивний зв'язок різних ендо- та екзогенних факторів ризику з розвитком конкретних нозологічних форм інфекції. На підставі даних епідеміологічного і мікробіологічного моніторингу розроблено профілактичні і протиепідемічні заходи, впровадження яких дозволило знизити рівень захворюваності недоношених новонароджених дітей на внутрішньолікарняні інфекції у 2,6 рази.

Ключові слова: гнійно-запальні захворювання, внутрішньолікарняні інфекції, недоношені новонароджені діти, мікробна колонізація новонароджених, антибіотикорезистентність умовно патогенних мікроорганізмів.

Малыш Н. Г. Эпидемиологическая характеристика внутрибольничных инфекций у недоношенных новорождённых детей. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.02 – эпидемиология. ГУ «Институт эпидемиологии инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины», Киев, 2010.

Диссертация посвящена научному обоснованию эффективности внедрения стандартов системы инфекционного контроля (ИК), а также разработке практических подходов по предупреждению внутрибольничных инфекций (ВБИ) в отделении недоношенных новорожденных детей (ОННД). Впервые с использованием элементов ИК, в частности данных эпидемиологического анализа и микробиологического мониторинга, проведён комплексный анализ эпидемической ситуации в ОННД. Определён действительный уровень и динамика заболеваемости на гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) в целом и на ВБИ в частности. Показатель заболеваемости на ГВЗ недоношенных новорождённых на протяжении 2003-2008 гг.

колебался и достоверно ($p < 0,05$) снизился в 2,6 раза с ($55,1 \pm 2,9$) на 100 пролеченных детей у 2003 г. до ($21,2 \pm 2,1$) у 2008 г. Определена динамика заболеваемости на ВБИ в ОННД : в 2003 г. – 11,6; в 2004 г. – 13, 7; в 2005 г. – 5,4; 2006 г. – 4,9; 2007 г. – 6,2; 2008 г. – 2,8 на 100 пролеченных недоношенных малышей. Преимущественное количество выявленных случаев ГВЗ в ОННД отнесено к заносам.

Установлено, что в современный период происходит уменьшение заболеваемости недоношенных новорождённых детей локальными формами ГВЗ (омфалит, конъюнктивит, пиодермия) на фоне возрастания заболеваемости малышей на системные и генерализованные формы ГВЗ (бронхопневмония, менингит, некротический энтероколит). Впервые, с использованием стандартных определений случая каждой нозологической формы инфекции, установлен фоновый уровень заболеваемости на ВБИ в ОННД (5,2 на 100 пролеченных).

Определена корреляционная связь между эндогенными и экзогенными факторами риска и развитием ВБИ у недоношенных новорождённых, что свидетельствует о необходимости учёта в каждом конкретном отделении влияния факторов риска на развитие ГВЗ. Достоверная статистическая связь развития пневмонии установлена с проведением малышам искусственной вентиляции лёгких, колонизации их носоглотки *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, наличия у них синдрома дыхательных расстройств; некротического энтероколита – с питанием через зонд, катетеризацией периферических сосудов. Пребывание ребёнка вместе с мамой в ОННД достоверно уменьшало риск развития ГВЗ у недоношенных малышей.

Установлен видовой состав и динамика изменения условнопатогенных микроорганизмов (УПМ), которые колонизировали недоношенных новорождённых детей. Доказано, что в ОННД происходила патологическая колонизация новорождённых госпитальными штаммами УПМ, которые сформировались и циркулировали в отделении, имели высокий уровень и множественный характер стойкости к антибиотикам. В структуре колонизирующих агентов за период с 2003 до 2008 гг. уменьшился удельный вес штаммов *E. coli* с изменёнными ферментативными и гемолитическими свойствами и увеличился штаммов *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* та *Enterococcus spp.*

Выявлено, что микробный пейзаж ОННД определялся преимущественно микроорганизмами, которые колонизировали новорождённых в родильных домах и отделениях интенсивной терапии. Установлена тенденция возрастания устойчивости стафилококков и энтеробактерий к гентамицину и цефазолину.

Доказана эффективность внедрения элементов системы ИК в ОННД. Показатели заболеваемости на ВБИ недоношенных новорождённых в ОННД у 2005-2008 гг. в сравнении с 2003-2004 гг. снизились в 2,6 раза.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания, внутрибольничные инфекции, недоношенные новорождённые дети, микробная колонизация новорождённых, антибиотикорезистентность условно-патогенных микроорганизмов.

Malyshev N. G. Epidemiologic characteristic of nosocomial infections at premature newborn children. – Manuscript.

The dissertation for candidate's degree of Medical Sciences on speciality 14.02.02 – Epidemiology – SE “L.V. Gromashevsky's Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Academy of Medical Science of Ukraine”, Kyiv, 2010.

The dissertation is devoted to a scientific substantiation of efficiency of introduction of the standards of system of infectious control (IC), and also development of the practical approaches under the prevention of nosocomial infections in department of preterm newborn. For the first time with use of IC elements, in particular data of epidemiologic analysis and microbiological monitoring, the complex analysis of an epidemic situation in department of preterm newborn is carried out. The valid level and dynamics of illness on pyoinflammatory diseases, especially on nosocomial infections was established. Also dominant types of opportunists microorganisms, which colonized children in department of preterm newborn, maternity hospital and department of intensive care of Sumy was defined. Nowadays one can see a reduction of cases of the local forms of pyoinflammatory diseases (omphalitis, conjunctivitis, pyodermatitis) and increase of amount of generalized clinical forms (pneumonia, meningitis, necrotic enterocolitis). For the first time with use of standard definitions of a case of each nosological form of an infection was established a background level of illness on nosocomial infections in department of preterm newborn. Type structure of opportunists microorganisms, which colonized different areas of premature newborn before receipt and during stay in department of preterm newborn was found. Microbiologic landscape of this department was differed by microorganisms, which colonized newborn in maternity hospital and department of intensive care. Is proved, that in department of preterm newborn occurred pathological colonization of newborn by nosocomial strains of opportunists microorganisms, which had a high level and multiple character of antibioticoresistance. The correlation between different endogenous and exogenous risk factors with development of concrete nosological forms of an infection was determined.

Key words: pyoinflammatory diseases, nosocomial infections, premature newborn, bacterial colonization of newborn, antibiotic resistance of opportunists microorganisms.

Підписано до друку 14.01.2010 р. Формат 60×90/16
Папір офс. Гарнітура Times New Roman Суг. Друк офс.
Ум. друк. арк.. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,8.
Тираж 100. Зам.

Видавництво СумДУ при Сумському державному університеті
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
ДН № 3062 від 17.12.2007 р.
Надруковано в друкарні СумДУ
40007, м. Суми, вул.. Римського-Корсакова, 2.