



# Глава 14

## СЕПСИС

**Сепсис** — ациклическое инфекционное заболевание (т. е. без лечения приводящее к смерти), в основе патогенеза которого лежат неадекватный синдром системного воспалительного ответа и дисфункция фагоцитарно-макрофагальной системы, как правило, иммунокомпромиссного организма на бактериальную, как правило, условно-патогенную (чаще госпитальную — нозокомиальную) инфекцию. Дефиницию «иммунокомпромиссный» следует понимать не только как иммунодефицитное состояние, но и как возможность избыточного, часто неуправляемого и/или извращенного иммунного ответа макроорганизма при сепсисе.

Для сепсиса характерны:

- инфекционный токсикоз;
- генерализованное повреждение эндотелия сосудистого русла, стойкие нарушения микроциркуляции;
- расстройства системы гемостаза с компенсированным или декомпенсированным ДВС-синдромом и дальнейшей полиорганной недостаточностью.

Термин «*синдром системного воспалительного ответа*» (ССВО) — systemic inflammatory response syndrome (SIRS) — введен в клиническую практику в 1991 г. на конференции Американской коллегии торакальных хирургов (АССР) и Общества медицины критических состояний (SCCM). Критериями наличия ССВО у взрослых по предложению конференции являются:

- температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С;
- тахикардия свыше 90 ударов в минуту;
- тахипноэ свыше 20 дыханий в минуту;
- количество лейкоцитов больше  $12 \times 10^9/\text{л}$  или меньше  $4 \times 10^9/\text{л}$ , а число молодых форм превышает 10%.

*Варианты течения сепсиса* по мнению участников конференции:

- сепсис — SIRS (ССВО) + инфекция;
- тяжелый сепсис — сепсис с органной дисфункцией, гипоперфузией или гипотензией;
- септический шок — сепсис с артериальной гипотензией, несмотря на адекватное волеическое возмещение.

Целесообразность включения в определение сепсиса понятия ССВО была аргументирована обнаружением в крови больного сепсисом избытка провоспалительных цитокинов (см. ниже), хотя была также очевидна и неспецифичность ССВО. Последний может наблюдаться при любом экстремальном состоянии:

шоке, ожогах, тяжелых гипоксии, гиповолемии, травмах. R. C. Bone, предложивший в 1991 г. понятие SIRS, ввел в 1996 г. термин «компенсаторный противовоспалительный ответ» — compensatory antiinflammatory response syndrome (CARS) — и обосновал представление о септическом процессе как о динамическом взаимодействии SIRS и CARS. Превазирование SIRS-компонента проявляется кардиоваскулярной компрометацией (септический шок, коллапс, стимулированный апоптоз). Превазирование CARS-компонента ведет к супрессии иммунной системы, что выражается в анергии и/или повышенной чувствительности к инфекции. По образному выражению С. Moggi и соавт. (1996), при сепсисе наблюдается «*цитокиновый шторм*», т. е. неконтролируемая продукция цитокинов и того, и другого профиля.

В 2001 г. Международная конференция по дефиниции сепсиса (Levy M. M. et al., 2003), пересматривая критерии 1991 г., пришла к следующим заключениям:

- существующие концепции сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока выглядят здоровыми и должны оставаться такими, какими описаны 10 лет назад;
- существующие определения не позволяют точно выявлять стадии ответа макроорганизма на инфекцию;
- признаки и симптомы сепсиса значительно изменились по сравнению с теми, что были первоначально установлены в 1991 году;
- список этих признаков и симптомов для диагностики сепсиса представлен (см. ниже);
- будущее лежит в развитии системы стадийности, которая будет характеризовать прогрессирование сепсиса. Новая система PIRO предположительно будет характеризовать и определять стадии ответа организма хозяина на инфекцию.

**Концепция PIRO:**

- predisposition (предрасположенность) — возраст, генетические факторы, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия и др.;
- infection (инфекция) — локализация очага инфекции, возбудитель инфекции;
- response (реакция) — клинические проявления инфекционного процесса (температура тела, число сердечных сокращений — ЧСС, уровень лейкоцитоза, концентрация С-реактивного белка, прокальцитонина и др.);
- organ dysfunction (органная дисфункция) — для оценки степени органной дисфункции используют разные шкалы.

**Общие симптомы сепсиса у взрослых** (согласно Международной конференции по дефиниции сепсиса) (Levy M. M. et al., 2003):

- лихорадка (температура выше 38,0 °С);
- гипотермия (температура менее 36,0 °С);
- частота сердечных сокращений более 90 в минуту или более двух квадратных отклонений от возрастной нормы;
- тахипноэ;

- изменение ментального статуса;
- значительный отек или задержка жидкости более 20 мл/кг в течение 24 ч;
- гипергликемия (глюкоза плазмы крови более 7,7 ммоль/л) при отсутствии диабета.

**Показатели воспаления при сепсисе у взрослых** (согласно Международной конференции по дефиниции сепсиса) (Levy M.M. et al., 2003):

- лейкоцитоз (число лейкоцитов более 12 000 в 1 мкл);
- лейкопения (число лейкоцитов менее 4000 в 1 мкл);
- более 10% лейкоцитов представлены незрелыми клетками;
- уровень С-реактивного белка в плазме крови превышает нормальные значения на 2 квадратичных отклонения;
- уровень прокальцитонина в плазме крови превышает нормальные значения на 2 квадратичных отклонения.

**Для неонатологов сепсис представляет исключительно сложную проблему в связи с максимальной его частотой именно в неонатальном периоде, что обусловлено:**

1. *Недостаточностью (точнее, несформированностью по сравнению с взрослыми и детьми более старшего возраста) к моменту рождения неспецифических барьерных механизмов* как слизистых оболочек, так и иммунитета и низкими резервными его возможностями в период адаптации к внеутробной жизни, в частности становления биоценоза.

2. *Физиологическими особенностями иммунного статуса новорожденных*, расцениваемыми как временное биологически целесообразное иммунодефицитное состояние, связанное с периодом внутриутробной жизни, родовым стрессом и переходным периодом из условий внутриутробного развития к внеутробному (см. главу 4). Физиологический неонатальный иммунодефицит усиливается при малых сроках гестации, дефиците питания и нарушении здоровья беременной, хронической антенатальной гипоксии и т. д.

Особенности статуса новорожденных, обуславливающие повышенную чувствительность к инфекции:

- 1) сниженный хемотаксис;
- 2) низкая бактерицидность фагоцитов вследствие незавершенности фагоцитоза;
- 3) низкий уровень пропердина;
- 4) низкий уровень С3;
- 5) слабая экспрессия молекул HLA 2 класса — незрелость механизмов презентации, в том числе дендритными клетками;
- 6) низкое содержание Т-хелперов;
- 7) «наивные» Т-хелперы новорожденных фенотипически менее зрелые, чем у взрослых;
- 8) незрелость дендритных клеток и врожденных иммунных механизмов, которые их активируют, включая Toll-подобные рецепторы и другие врожденные рецепторные молекулы, вносящие свой вклад в сниженный Т-клеточный иммунитет новорожденного;

- 9) склонность к дифференцировке в направлении Т-хелперов фенотипа 2, продуцирующих цитокины IL-4, IL-13;
- 10) низкая продукция IL-12, IL-15 в ответ на стимуляцию — одна из причин малой продукции IL-2 и  $\gamma$ -IF;
- 11) низкая продукция IL-2 и  $\gamma$ -IF Т-клетками, пониженная клеточная цитотоксичность вследствие недостаточной продукции перфорина;
- 12) низкая продукция TNF $\alpha$ , GM-CSF, M-CSF;
- 13) функция NK (natural killer) подавлена (неидентифицированной популяцией клеток);
- 14) низкие уровни IgM, IgA;
- 15) слабая экспрессия CD21 на неонатальных В-лимфоцитах, ответственных за неотвечаемость на полисахаридные детерминанты (т. е. за повышенную чувствительность к инфекциям, вызываемым капсульными бактериями).

3. *Особенностями рождения и раннего постнатального периода жизни*, представляющими собой цепь экстремальных воздействий (родовой стресс — болевой, оксидантный, холодовой, антигенный и др.), каждое звено которой сопровождается соответствующим профилем гормонов и цитокинов, в связи с чем происходит непрерывная смена механизмов адаптации на всех уровнях регуляции. Сам акт рождения ведет к гиперцитокинемии (мы все родились с элементами ССВО — см. главу 4 и табл. 14.1).

4. *Сочетанием, как правило, клинической картины инфекции с проявлениями постгипоксического синдрома* и неврологическими расстройствами различного генеза, затрудняющими оценку интоксикации, вызванной инфекционным процессом.

5. *Отсутствием общепринятых* (рандомизированных по принципам доказательной медицины) *международных критериев ранней диагностики как самого сепсиса, так и ДВС-синдрома у новорожденных.*

**Частота.** Инфекции — распространенные причины заболеваемости и смертности новорожденных. До 2% новорожденных инфицируются внутриутробно (преимущественно в родах), 10% — на первом месяце жизни (Столл Б.Дж., 2009).

Частота первичного сепсиса составляет 1–5 на 1000 живорожденных. Заболеваемость гораздо выше у новорожденных с ОНМТ с ранним началом — 15–19 пациентов на 1000 человек и с поздним началом внутрибольничного сепсиса (21%) по данным Национального института здоровья ребенка и развития новорожденных США (Гомелла Т.Л. и др., 2014). Согласно Г.А. Самсыгиной (2014) частота неонатального сепсиса в России в 2013 г. была аналогичной: ранний неонатальный сепсис регистрировали в разных регионах с частотой 1,0–3,5 на 1000 живорожденных, поздний — 29–46 на 1000 при сроке гестации менее 28 нед, 10 — при сроке 29–32 нед и 2 на 1000 живорожденных при сроке гестации более 32 нед.

P. Ferrieri и L.D. Wallen (2012) пишут, что по данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention — Центр по контролю болезней и их предотвращению США) частота выявления раннего неонатального сепсиса колеблется от 1 до 5 на 1000 живорожденных и снизилась от инфицирования стрептокок-

ком В в 3 раза на фоне антибиотикопрофилактики в родах матерям группы высокого риска, но частота поздно начинающегося сепсиса остается неизменной — 0,3–0,36 на 1000 живорожденных.

В Санкт-Петербурге в 2013 г. заболеваемость неонатальным сепсисом составила 1,5 на 1000 живорожденных.

**Этиология.** Различают две группы больных сепсисом — с ранним и поздним началом (табл. 14.1).

**Таблица 14.1.** Характеристика двух вариантов сепсиса новорожденных (Klein J.O., Marsy M., 1995)

Характеристика	Рано начинающийся сепсис	Поздно начинающийся сепсис
Время начала, дни жизни	4-й и ранее	5-й и позднее
Осложнения течения беременности и родов	+	+
Источник микроорганизмов	Родовые пути матери	Родовые пути матери, постнатальная окружающая среда
Типичное клиническое течение	Молниеносное вовлечение многих органов и систем. Пневмония — наиболее часто	Медленно прогрессирующие фокальные очаги. Менингит — наиболее часто
Летальность, %	10–20	5–10

В табл. 14.2 и 14.3 приведены наиболее частые возбудители инфекционных процессов у новорожденных. При этом в отдельную графу выделены возбудители нозокомиальных инфекционных процессов (от греч. *nosokomeo* — «ухаживать за больным»), развивающихся обычно позднее 5-го дня жизни.

**Таблица 14.2.** Важнейшие микроорганизмы, ответственные за возникновение инфекционных процессов у новорожденных (Клигман Р.М., Клапп Д.У., 1991)

Микроорганизмы	Раннее начало	Позднее начало	Нозокомиальные инфекционные процессы
<b>Бактерии</b>			
Стрептококки группы В	Да	Да	Нет
Стрептококки группы D (энтерококки)	Да	Нет	Да
Кишечная палочка	Да	Да	Да
Клебсиелла пневмонии	Да	Да	Да
Листерия	Да	Да	Нет
Синегнойная палочка	Нет	Нет	Да
Стафилококк эпидермальный	Нет	Нет	Да

Окончание табл. 14.2

Микроорганизмы	Раннее начало	Позднее начало	Нозокомиальные инфекционные процессы
Стафилококк золотистый	Нет	Нет	Да
Гемофильная палочка	Да	Да	Нет
<b>Вирусы</b>			
Простого герпеса	Редко	Да	Редко
Цитомегаловирус	Да	Нет	Да
Респираторно-синцитиальный	Нет	Нет	Да
Ротавирус	Нет	Нет	Да
Энтеровирусы (ЭКХО, Коксаки)	Да	Нет	Да
<b>Грибы</b>			
<i>Candida albicans</i>	Да	Нет	Да
<i>Candida</i> , другие штаммы	Нет	Нет	Да
Другие грибы	Нет	Нет	Да

**Таблица 14.3.** Микроорганизмы, выделенные из крови у детей с очень низкой массой тела (менее 1500 г) при рано (84 у 5447 детей — 1,5%) и поздно начинающемся (1313 у 6215 детей — 21,5%) сепсисе в США (Kaufman D., Fairchild K.D., 2004)

Микроорганизмы	Рано начинающийся сепсис (первые 72 ч жизни)		Поздно начинающийся сепсис (старше 72 ч жизни)	
	доля от общего числа (%)	летальность, %	доля от общего числа (%)	летальность, %
<b>Грамположительные бактерии (всего)</b>	<b>31 (36,9)</b>	<b>26</b>	<b>922 (70,2)</b>	<b>11,2</b>
<i>Group B Streptococcus</i>	9 (10,7)	—	30 (2,3)	21,9
<i>Viridans streptococcus</i>	3 (3,0)	—	—	—
Другие стрептококки	4 (4,8)	—	—	—
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 (2,4)	—	—	—
<i>Coagulase-negative staphylococcus</i>	9 (10,7)	—	629 (47,9)	9,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,2)	—	103 (7,8)	17,2
<i>Enterococcus species</i>	—	—	43 (3,3)	—
Другие	3 (3,6)	—	117 (8,9)	—
<b>Грамотрицательные бактерии (всего)</b>	<b>51 (60,7)</b>	<b>41</b>	<b>231 (17,6)</b>	<b>36,2</b>

Окончание табл. 14.3

Микроорганизмы	Рано начинающийся сепсис (первые 72 ч жизни)		Поздно начинающийся сепсис (старше 72 ч жизни)	
	доля от общего числа (%)	летальность, %	доля от общего числа (%)	летальность, %
<i>Escherichia coli</i>	37 (44,0)	—	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	7 (8,3)	—	—	—
<i>Citrobacter</i>	2 (2,4)	—	—	—
<i>Bacteroides</i>	2 (2,4)	—	—	—
<i>Klebsiella</i>	1 (1,2)	—	42 (4,0)	22,6
<i>Pseudomonas</i>	—	—	35 (2,7)	74,4
<i>Enterobacter</i>	—	—	33 (2,5)	26,8
<i>Serratia</i>	—	—	29 (2,2)	35,9
Другие	2 (2,4)	—	18 (1,4)	—

Данные, приведенные в таблицах, свидетельствуют, что при раннем начале бактериальных инфекционных процессов наиболее часто обнаруживаются такие возбудители, как стрептококк группы В (серотипы III, реже — Ia, Ib, Ic, II), кишечная палочка (обычно имеет капсульный K1-антиген), коагулазоотрицательные стафилококки, гемофильная палочка. Все эти бактерии ребенок обычно получает при прохождении по родовым путям.

При позднем сепсисе новорожденных, в том числе и нозокомиальном, чаще всего высеваются грамположительные кокки (коагулазоотрицательный и реже золотистый стафилококк и энтерококк). В последние годы возросла частота выделения грамотрицательных бактерий: клебсиелл, сerratий, акинетобактеров, грибов рода *Candida* — как возбудителей госпитальных инфекционных процессов у новорожденных.

Примерно у 5–10% детей с неонатальным «катетерным» сепсисом выделяют анаэробы (чаще *Bacteroides fragilis*).

Конечно, в разных регионах, при разных эпидемических ситуациях структура возбудителей неонатального сепсиса может существенно различаться.

Помимо антибиотикоустойчивости, повышенной вирулентности, госпитальные штаммы микробов могут носить на себе антигенные метки человека, что позволяет им мимикрировать, «уходя» от действия иммунологических реакций. Кроме того, в настоящее время среди госпитальных штаммов стафилококков, стрептококков и некоторых других микробов выделены штаммы, обладающие суперантигенами, вызывающими септический шок. Если обычно на антиген реагирует один Т-лимфоцит из 10 тыс., то суперантигены способны активировать каждый пятый Т-лимфоцит.

Во второй половине 1980-х гг. среди возбудителей неонатального сепсиса стала увеличиваться доля грибов, особенно *Candida albicans* (подробнее см. главу 15).



У части детей неонатальный сепсис возникает на фоне вирусной инфекции, как внутриутробной, так и приобретенной (см. табл. 14.2).

Смешанное инфицирование при сепсисе может быть не только вирусно-микробным, микоплазменно-микробным, но и микробно-микробным. В ходе лечения в стационаре у больного сепсисом могут создаваться новые входные ворота для инфекции, и тогда происходит «смена лидеров».

### ***Предрасполагающие факторы***

*Факторы, нарушающие (снижающие) противоинфекционные свойства естественных барьеров:* многодневная катетеризация пупочной и центральных вен, интубация трахеи, ИВЛ; тяжелые острые респираторные вирусные заболевания при смешанном инфицировании; врожденные дефекты и обширные аллергические или другие поражения кожи (ожоги, травматизация кожи в родах или при больших хирургических вмешательствах, обширной обработке хлоргексидином, 95% этанолом и др.); снижение колонизационной резистентности кишечника при отсутствии энтерального питания, дисбактериозах кишечника.

*Факторы, угнетающие иммунологическую реактивность новорожденного:* дефекты питания беременной (дефицитное по микронутриентам); осложненное течение антенатального периода и родов, приводящее к внутриутробной гипоксии и асфиксии новорожденных; вирусные заболевания, развившиеся как до, так и на фоне бактериальных инфекций; наследственные иммунодефицитные состояния; галактоземия и другие наследственные аномалии обмена веществ.

*Факторы, увеличивающие риск массивной бактериальной обсемененности ребенка и риск инфицирования госпитальной микрофлорой:* бактериальный вагиноз у матери, безводный промежуток более 12 ч (особенно при наличии у матери хронических очагов инфекции в мочеполовой сфере); неблагоприятная санитарно-эпидемиологическая обстановка в родильном доме или больнице, не предотвращающая, в частности, возможность перекрестного инфицирования, бактериальной колонизации при инструментальных манипуляциях, «групповой» гнойно-септической заболеваемости; тяжелые бактериальные инфекционные процессы у матери в момент или после родов. Например, согласно данным Дж. Сигела и Г. Мак-Кракерна (1991), наличие у матери доказанной инфекции в околоплодных водах увеличивает риск сепсиса у доношенных детей с 0,1 до 5%.

*Недоношенность* предрасполагает к развитию сепсиса вследствие сочетания первых двух групп факторов.

Особенно чувствителен к инфекционным агентам ребенок в момент рождения и в первые дни жизни, что связано с избытком глюкокортикоидов в его крови, транзиторным дисбиозом, формированием иммунологического барьера слизистых оболочек и кожи, физиологичными для этого периода голоданием и катаболической направленностью обмена белков.

### ***Факторы высокого риска развития неонатального сепсиса:***

- 1) многочисленные аборт в анамнезе;
- 2) гестоз у матери, продолжавшийся более 4 нед;

- 3) ОРЗ в последнем триместре беременности;
- 4) хронические очаги инфекции, прежде всего в урогенитальной сфере, желудочно-кишечном тракте у матери, дефицитное питание матери во время беременности;
- 5) наличие у матери в родовых путях стрептококка группы В или его антигенов;
- 6) клинически выявленный бактериальный вагиноз у матери;
- 7) безводный промежуток более 12 ч;
- 8) клинически выраженные бактериальные инфекционные процессы у матери непосредственно до родов и в родах, в частности хориоамнионит, эндометрит после родов;
- 9) рождение ребенка с очень низкой массой тела (менее 1500 г);
- 10) асфиксия при рождении или другая патология, потребовавшая реанимационных пособий и/или длительного (более 3 дней) воздержания от энтерального питания;
- 11) хирургические операции, особенно с обширным травмированием тканей;
- 12) врожденные пороки развития с повреждением кожного покрова, ожоги;
- 13) СДР и отек легких;
- 14) респираторный дистресс-синдром взрослого типа (СДР<sub>вт</sub>);
- 15) многодневная катетеризация пупочной и центральных вен;
- 16) внутриутробные инфекции;
- 17) наследственные иммунодефициты; смерть предыдущих детей в семье от инфекций до 3 мес жизни;
- 18) сочетанные пороки развития или более 5 стигм эмбриогенеза;
- 19) длительные и массивные курсы антибактериальной терапии у матери в последний месяц беременности;
- 20) массивные и длительные курсы антибиотикотерапии у ребенка, использование схем дэскалационной антибиотикотерапии в первую неделю жизни.

**Эпидемиология.** *Источниками инфекции* могут быть мать, персонал, другой больной ребенок.

*Входными воротами* инфекции, приводящей к сепсису, у новорожденных могут быть: кишечник, пупочная ранка, травмированные кожные покровы и слизистые оболочки (на месте инъекций, катетеризаций, интубаций, зондов и др.), реже — легкие и очень редко — среднее ухо, мочевыводящие пути, глаза. Когда входные ворота инфекции не установлены, диагностируют криптогенный сепсис.

*Пути передачи инфекции* — при интранатальном инфицировании — родовые пути матери. При нозокомиальных инфекциях путями передачи могут быть руки персонала, предметы ухода, медицинский инструментарий (интубационные трубки, аппараты для ИВЛ, катетеры и др.), инфузионные растворы, донорское молоко, питьевая вода и др. При групповой гнойно-септической заболеваемости новорожденных нарушения санитарно-эпидемиологического режима в родильном доме обычно имеются задолго до возникновения вспышки. И все же групповая гнойно-септическая заболеваемость (т. е. вспышечная)

составляет лишь 10% всей госпитальной инфекционной патологии, а потому отсутствие вспышек не всегда является признаком эпидемиологического благополучия отделения.

Считается, что *госпитальные инфекционные процессы развиваются у 1–3% детей родильного дома и у 20–25% больных новорожденных, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (летальность при госпитальных инфекциях около 20–25%)*. Примерно на 10 новорожденных с локальными гнойно-воспалительными заболеваниями приходится один с сепсисом. Установлено, что один документированный случай сепсиса приходится на 10–20 случаев, когда новорожденным назначают лечение, исходя из подозрения на наличие сепсиса.

Особенно тяжело протекает синегнойная госпитальная инфекция, ибо почти всегда это «вторая инфекция», т. е. наслоившаяся на другую, уже существующую у больного. Резервуарами синегнойной инфекции в стационаре обычно являются увлажнители аппаратов ИВЛ, кувезов, а также соединительные трубки аппаратов. Раковины, краны также могут быть местом обсеменения синегнойной палочкой, клебсиеллами. Следует подчеркнуть, что использовавшиеся ранее дезинфицирующие средства (хлорамин, Фурацилин<sup>★</sup>, Риванол<sup>★</sup>, нитрофенол) и 0,05–0,2% растворы хлоргексидина не только не убивают эти микробы, но синегнойная палочка и клебсиеллы даже могут использовать, например, Фурацилин<sup>★</sup> и Риванол<sup>★</sup> как источники энергии для роста.

**Патогенез.** Классик отечественной педиатрии академик М.С. Маслов (1959) писал: «О сепсисе можно говорить тогда, когда бактериемия интенсивная или длительная, когда прорывы в кровяное русло из очага происходят повторно, когда организм не в состоянии противодействовать прорывам, не в состоянии обезвреживать микробов и *когда в организме создаются какие-то благоприятные условия для оседания и размножения их в определенных органах и тканях*. Следовательно, развитие сепсиса возможно при наличии инфекционного очага, с одной стороны, и своеобразной реактивности детского организма, с другой стороны».

Другой классик отечественной педиатрии академик Г.Н. Сперанский выделял следующие основные звенья патогенеза сепсиса:

- входные ворота, местный воспалительный очаг;
- бактериемия, сенсбилизация и перестройка иммунологической реактивности организма;
- септицемия, септикопиемия.

**Роль особенностей микробов.** *Эндотоксины грамотрицательных бактерий* (липополисахариды, липопротеин А) способны поражать микроциркуляторное русло как за счет повреждения сосудистого эндотелия (из-за чрезмерного лактат-ацидоза, активации перекисного процесса, дефицита АТФ) с обнажением при этом рецепторов адгезии (Е-селектины), так и нарушения реологических свойств крови (активированные нейтрофилы, тромбоциты, обилие иммунных комплексов способствуют повышенной агрегабельности, вязкости и меньшей текучести крови). Они неспецифически стимулируют систему мононуклеарных фагоцитов с соответствующим спектром цитокинов и одновре-

менно вызывают поликлональную активацию В-лимфоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов, итогом чего является **ССВО** — *узловое звено современного понижения септического процесса*. Чувствительность новорожденных к эндотоксинам бактерий повышена из-за низкого уровня в крови белка, связывающего эндотоксины (1/10 по сравнению с детьми школьного возраста и взрослыми). *ДВС-синдром* — *закономернейшее проявление септического шока*, но у детей с сепсисом он не всегда бывает декомпенсированным.

Согласно современной парадигме пищеварения, сформулированной выдающимся отечественным физиологом академиком А.М. Уголевым (1985), в организм в процессе пищеварения поступают по крайней мере семь энтеральных потоков различных веществ: поток нутриентов, балластных веществ, поток гормонов и других физиологически активных веществ, поток бактериальных метаболитов и др. А.М. Уголев подчеркивал, что, с одной стороны, поток бактериальных метаболитов и токсинов необходим для поддержания активности иммунной системы организма, а с другой — при дефиците потока нутриентов массивность потока бактериальных токсинов кишечной микрофлоры увеличивается с соответствующими последствиями. Именно поэтому *отсутствие энтерального питания — фактор высокого риска развития иммунодефицитного состояния (ИДС) и тяжелых инфекционных процессов при минимальном инфицировании*. Отечественные педиатры и детские хирурги уже давно обсуждают вопрос о *важной роли транслокации кишечной микрофлоры для прогрессирования сепсиса*, особенно при дефицитах энтерального питания (Маслов М.С., 1956; Долецкий С.Я., 1976; Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В., 2001; Самсыгина Г.А., 2014).

*Стафилококковый энтеротоксин* является суперантигеном, неспецифически стимулирующим Т-хелперы и таким образом гиперпродукцию интерлейкина-2 с последующим развитием интоксикации и даже клинической картиной комы.

*Кровь у больного сепсисом является не только транспортером бактерий, но и местом их размножения*, т. е. она утрачивает способность уничтожать микробы. Этим септицемия и отличается от бактериемии.

**Иммунитет больного.** *Сутью септического процесса является неспособность организма уничтожать микробы, связанная, прежде всего, с иммунодефицитным состоянием*. Последнее может быть фоновым, т. е. имевшимся в организме до начала инфекционного процесса, а также закономерно возникающим в ходе его как в результате действия возбудителей и их токсинов, так и вследствие терапии. Выше уже говорилось, что сепсис практически всегда возникает у ребенка с каким-либо фоновым состоянием, которое, как правило, сопровождается ИДС. *Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) любого генеза вызывает вторичное ИДС и/или сочетается с ним*.

В настоящее время подчеркивается наличие тесной корреляции между тяжестью течения сепсиса и высоким уровнем в крови провоспалительных цитокинов — интерлейкинов-1 и -6,  $\gamma$ -интерферона, фактора ингибирования миграции макрофагов, туморнекротизирующего фактора (фактор некроза опухолей, ФНО). Избыток интерлейкина-1 ответствен за лихорадку, анорексию,

артериальную гипотензию, депрессию ЦНС; избыток ФНО — за угнетение функции миокарда, снижение общего сосудистого сопротивления, гиповолемию, артериальную гипотензию, метаболические нарушения, типичные для сепсиса. При ССВО характерен **синдром гиперкатаболизма/гиперметаболизма** («аутоканнибализма»): активация перекисного окисления и образования свободных радикалов, избыток потерь азота, накопление в крови молекул средней массы (среднецепочечные жирные кислоты, среднемолекулярные пептиды и др.), но снижение аэробного потребления эндотелием глюкозы и повышение продукции лактата.

С другой стороны, согласно исследованиям В.А. Сергеевой (2004) сепсис у новорожденных протекает на фоне преобладания системного противовоспалительного ответа с существенным повышением уровня ИЛ-10 и снижением коэффициента  $\gamma$ -интерферон/ИЛ-10, прогрессирующее уменьшение которого сопряжено с нарастанием степени выраженности полиорганной недостаточности. При неонатальном сепсисе у новорожденных с внутриутробным инфицированием наблюдается наиболее выраженное нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с доминированием противовоспалительных цитокинов, отражающее угнетение клеточного звена иммунного ответа.

*Дефект фагоцитоза и/или нейтропения* — одно из наиболее типичных проявлений неонатального сепсиса. На нейтрофилах при сепсисе снижена экспрессия антигена CL11b. Дефект фагоцитарной функции нейтрофилов связан не только с обменными нарушениями, но и с дефицитом в крови некоторых гуморальных факторов, в частности фибронектина. Чем тяжелее бактериальная инфекция, тем ниже уровень фибронектина в плазме. В первые дни и недели жизни еще недостаточно активен синтез нейтрофилов — низкий миелоидный пул накопления (предшественники нейтрофилов и нейтрофилы костного мозга + юные и молодые формы их в периферической крови), неактивный синтез (особенно при сепсисе) и колониестимулирующих миелоидных гемопоэтических факторов. С другой стороны, нейтропения может быть обусловлена и прилипанием лейкоцитов к поврежденному эндотелию, особенно в сосудах легких (что приводит к развитию у больных сепсисом новорожденных СДР<sub>вр</sub>). Типичной для сепсиса является активация миелопоэза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (повышение отношения «палочкоядерные + + другие молодые формы» к общему проценту нейтрофилов более 0,2). Нарушение функции фагоцитов (макрофагов и микрофагов), эндотелия сосудов приводит к уменьшению активности удаления комплексов антиген + + антитела + комплемент (циркулирующих иммунных комплексов — ЦИК) из крови. Большое количество ЦИК в крови, содержащих избыток антигена по сравнению с комплементом, также может повреждать ткани — возникает порочный круг.

Имеется и *генотипическое предрасположение к развитию сепсиса*, на что указывает повышенная по сравнению с распространением в популяции частота среди больных лиц с группой крови А(II) определенных HLA-антигенов. **Наследственные и приобретенные** (например, в результате внутриутробных вирус-

ных инфекций — герпеса, цитомегалии и др.) **иммунодефициты** — фактор высокого риска развития сепсиса.

Вместе с тем подавление иммунитета, специфическая иммунологическая толерантность могут возникать и при чрезмерном количестве микробов в крови — критической массе. Это, в частности, возможно при недостаточном соблюдении правил асептики и антисептики при агрессивном лечении ребенка. Септической считается бактериемия, превышающая  $10^5$  колоний в  $1 \text{ мл}^3$  крови (у новорожденных многие авторы снижают эту величину до 10 в 1 мл крови). При достижении критической массы микробов в крови не только подавляется иммунитет, но и повреждаются тканевые барьеры, эндотелий сосудов, возникает **лактат-ацидоз**.

Патогенез септического процесса представлен на схемах 14.1 и 14.2.

При развитии сепсиса на фоне прогрессирующего ухудшения периферической гемодинамики развиваются признаки органной недостаточности (табл. 14.4).

В наблюдениях В.А. Сергеевой (2004) структура полиорганной недостаточности при неонатальном сепсисе была такова: сердечно-сосудистая система — 100%, центральная нервная система — 97%, желудочно-кишечный тракт — 66%, почки — 57%, гемостаз — 55%, дыхательная система — 51%, печень — 51%, эндокринная система — 23%.

**Классификация.** В клиническом диагнозе надо указывать: этиологию, входные ворота инфекции, течение (молниеносное, острое, подострое), период болезни (начальный, разгара, восстановительный, реабилитации), наличие и характер признаков полиорганной недостаточности и осложнения, требующие целенаправленной терапии (декомпенсированный ДВС-синдром и тромбозы без ДВС, анемия, непроходимость кишечника, почечная, печеночная или надпочечниковая недостаточность и др.). Кроме того, принято различать ранний и поздний неонатальный сепсис (см. табл. 14.2). Группы неонатального сепсиса по МКБ-10 представлены в приложении III.

Вторичный сепсис диагностируют у детей с наследственными иммунодефицитами или наследственными нарушениями обмена веществ.

**Клиническая картина.** Абсолютных клинических симптомов, характерных лишь для сепсиса, нет. Наиболее типичные признаки развернутой клинической картины неонатального сепсиса и менингита представлены в табл. 14.5.

Особенно характерен внешний вид больного — так называемый **септический хабитус**: быстро истощаемое беспокойство, постанывания или вялость, адинамия; бледно-серый колорит кожи, часто с желтизной, гемorragиями, гнойничками, участками склеремы; вздутый живот с отечностью передней брюшной стенки внизу живота и видимой венозной ее сетью; срыгивания, часто с желчью, рвота, неустойчивый стул; анорексия; заостренные черты «сердитого» или амимичного лица; отсутствие прибавки массы тела; периодическое повышение температуры тела. Несмотря на активную антибактериальную и другую комплексную терапию, симптомы токсикоза держатся или даже нарастают по интенсивности, увеличиваются в размерах печень и селезенка. Чем раньше от момента рождения начинается сепсис, тем тяжелее он протекает.

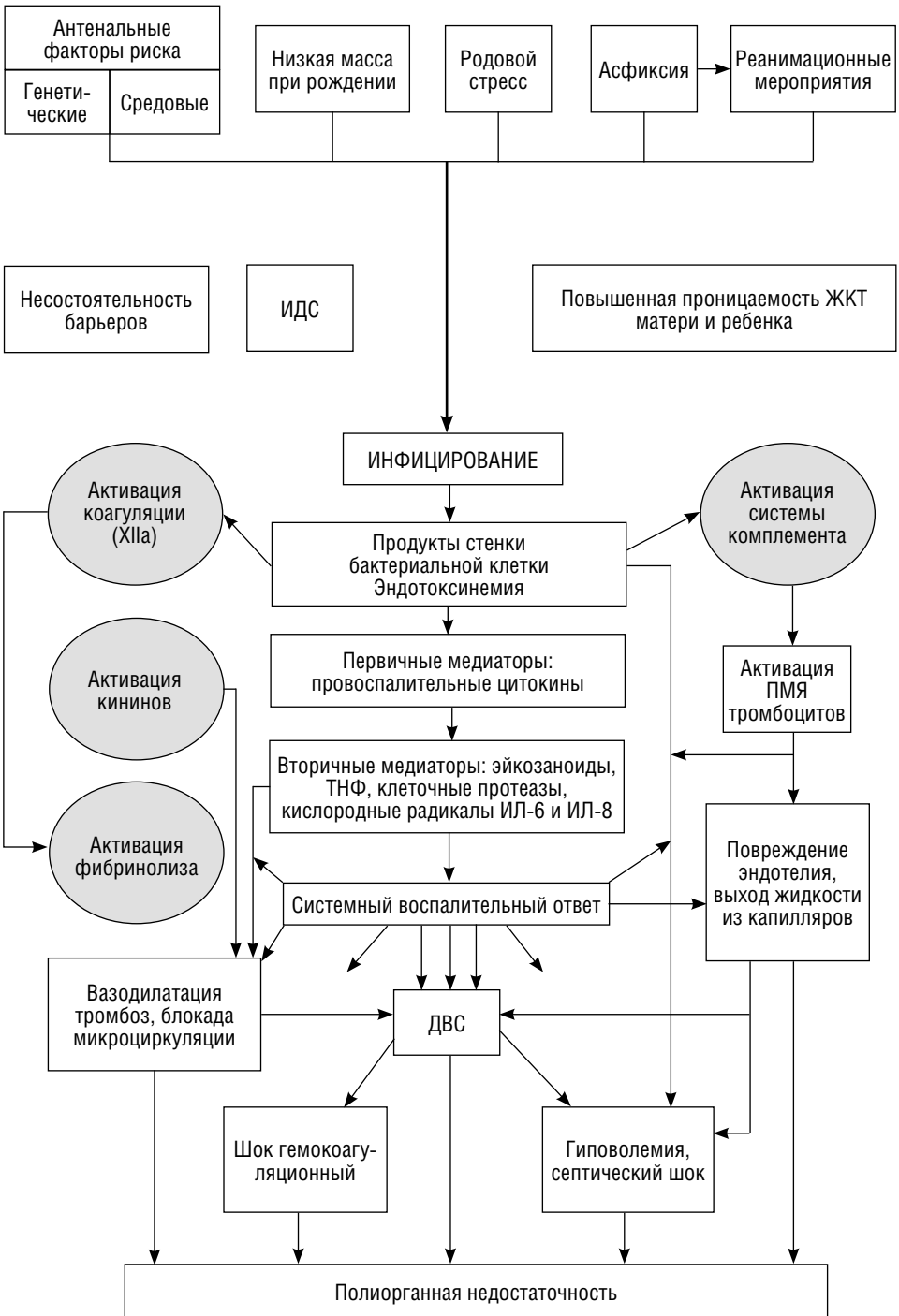
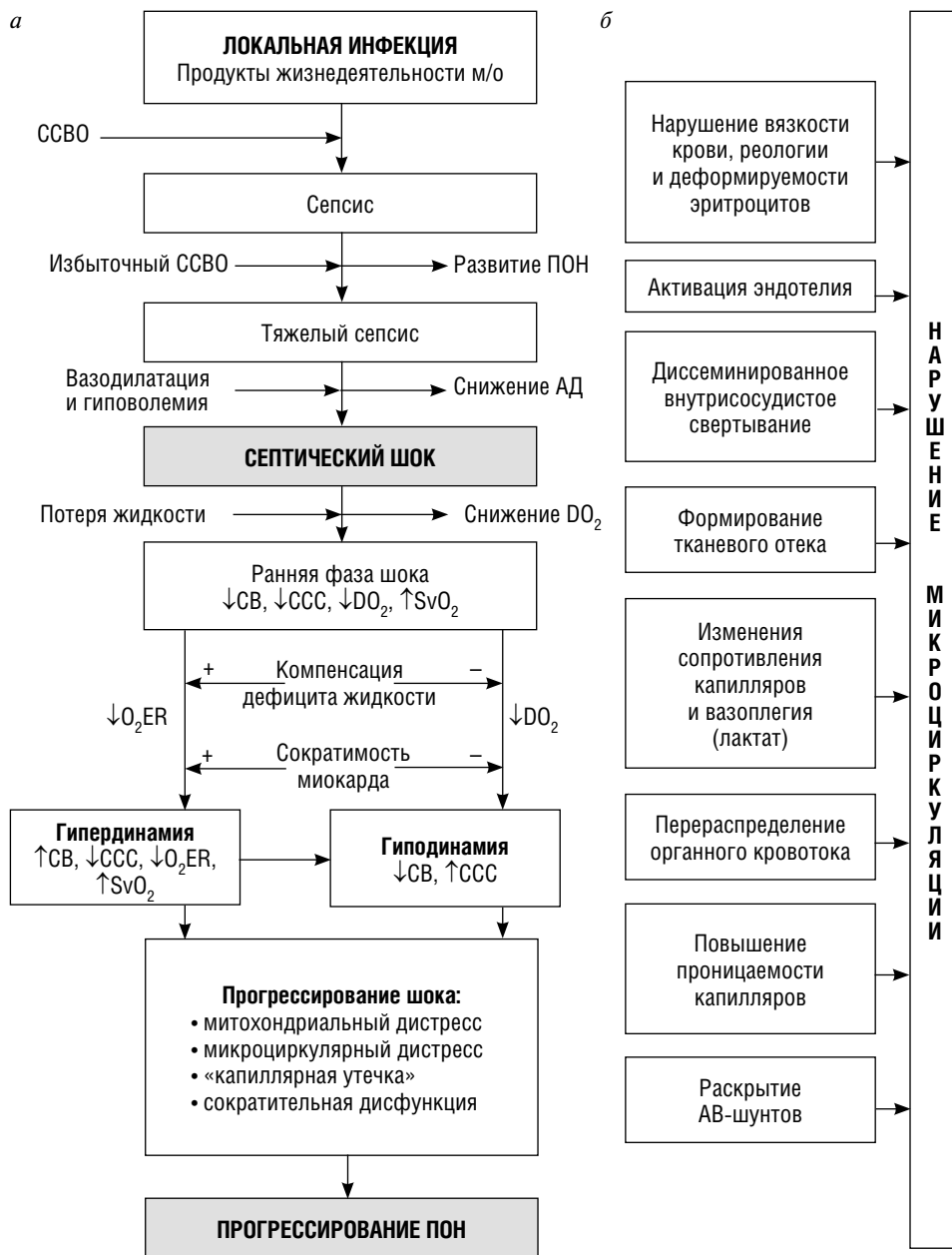


Схема 14.1. Патогенез септического процесса в неонатальном периоде



**Схема 14.2.** Патогенез и фазовое течение сепсиса (а), причины дисциркуляции (б) при септическом шоке (Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., 2010): м/о — микроорганизмы; ССВО — синдром системного воспалительного ответа;  $DO_2$  — доставка кислорода; СВ — сердечный выброс; CCC — системное сосудистое сопротивление;  $SvO_2$  — насыщение венозной крови кислородом;  $O_2ER$  — экстракция кислорода; ПОН — полиорганная недостаточность



Таблица 14.4. Критерии функциональной недостаточности систем органов у новорожденных (Сергеева В.А., Шабалов Н.П., 2004)

Стадия/ функциональные системы	1 степень (дисфункция)	2 степень (недостаточность)	3 степень (несостоятельность)
Центральная нервная система	Сниженная реакция на осмотр, снижение рефлексов периода новорожденности и общей двигательной активности, периодические или усиливающиеся вялость или гипервозбудимость, отсутствие судорог, нормальные функции ствола мозга	Отсутствие коммуникабельности (реакции на осмотр), ступор. Мышечная гипотония, угнетение рефлексов, акта глотания и кашлевого рефлекса, болевая реакция лишь на сильные раздражители; судороги, внутричерепная гипертензия; патологические типы дыхания. В крови повышен уровень мозговой фракции креатинфосфокиназы (ВВ-фракция КФК)	Кома. Мышечная атония, арефлексия, отсутствие реакции на болевые раздражители, широкие зрачки, апноэ, угнетение центральной гемодинамики (брадикардия, артериальная гипотензия). УЗ-признаки отека мозга. В крови резко повышен не только уровень ВВ-фракции КФК и других маркеров повреждения мозга
Сердечно-сосудистая система	Бледность кожного покрова, одышка с ЧДД более 50 в минуту, тахикардия с ЧСС до 160 в минуту и более, умеренное расширение границ относительной сердечной тупости, приглушение тонов сердца, общая пастозность, увеличение печени. Гиповолемический шок в стадии централизации кровообращения. АД в пределах нормы. По данным УЗИ сердца снижение фракции выброса на 30% нормы. Ишемические изменения в миокарде по данным ЭКГ	Бледность кожного покрова, акроцианоз, периферические отеки, потливость при крике, подкапывание. Одышка с ЧДД 70 и более в минуту, крепитирующие хрипы при аускультации легких, ЧСС 160–180 в минуту, артериальная гипотензия, увеличение печени на 3–4 см. Гиповолемический шок 2-й степени. По данным УЗИ сердца снижение фракции выброса на 50% нормы. Потребность в инотропной поддержке. При ЭКГ — нарушение реполяризации, асистолия ритма. В крови повышение МВ-фракции КФК, Т-тропонина	Синдром малого выброса — резкая бледность, угнетение центральной нервной системы, одышка с ЧСС 180 и более в минуту, пароксизмальные нарушения ритма, брадикардия менее 80 в минуту, одышка с ЧДД 70 и более в минуту, периоды апноэ, увеличение печени более 4 см, асцит, олигоанурия. Декомпенсированная стадия гиповолемического шока. Отсутствует эффект от проводимой кардиотонической терапии, потребность в увеличении дозы инотропов и назначении вазотонических препаратов
Респираторная система	Компенсированная стадия острой дыхательной недостаточности — бледность, периоральный цианоз, одышка до 60 в минуту без участия	Субкомпенсированная стадия острой дыхательной недостаточности — цианоз кожного покрова, нарушение структуры дыхания, участие вспомогательной	Декомпенсированная стадия острой дыхательной недостаточности — угнетение центральной нервной системы, цианоз, резкое нарушение

	<p>вспомогательной мускулатуры, тахикардия до 160 в минуту, насыщение гемоглобина кислородом менее 85%. Синдром дыхательных расстройств средней степени тяжести (оценка по Сильверману 5 баллов и ниже). Удовлетворительная оксигенация кожного покрова достигается подачей кислорода в кувез, в кислородную палатку или инсуффляцией кислорода через маску</p>	<p>мускулатуры в акте дыхания, тахикардия более 160 в минуту. Насыщение гемоглобина кислородом 70–85%, гиперкапния (<math>\text{PaCO}_2 = 45\text{--}55</math> мм рт. ст.). <math>\text{AaDO}_2</math> (альвеолярно-артериальный градиент кислорода; расчет см. табл. 12.6). Синдром дыхательных расстройств (СДР) тяжелой степени — оценка по Сильверману 6–9 баллов. Удовлетворительная оксигенация достигается при более активной оксигенотерапии (назальные канюли, спонтанное дыхание в режиме положительного давления в конце выдоха)</p>	<p>структуры дыхания (выраженная ретракция уступчивых мест грудной клетки), апноэ, тахикардия более 180 в минуту, нарушение сердечного ритма, брадикардия. Насыщение гемоглобина кислородом менее 70%, гиперкапния (<math>\text{PaCO}_2</math> более 55 мм рт. ст.). СДР<sub>вт</sub> крайне тяжелой степени — оценка по Сильверману 10 баллов. Необходимость в проведении ИВЛ для поддержания удовлетворительной оксигенации крови</p>
<p><b>Желудочно-кишечный тракт</b></p>	<p>Вялое сосание или отсутствие сосания, срыгивания, рвота створоженным молоком без патологических примесей, вздутие живота, диарея, признаки расстройства пищеварения в копрограмме</p>	<p>Выраженное вздутие живота, срыгивание застойным желудочным содержимым, анорексия, пищевая интолерантность, диарея, слизь, зелень и скрытая кровь в стуле, дисбиоз кала, бактериологические высевы, в том числе грибов</p>	<p>Резкое вздутие живота, пастозность передней брюшной стенки, отсутствие стула, обильное кишечное отделяемое по желудочному зонду, по данным рентгенографии органов брюшной полости, пневматоз кишечника, выраженный парез желудочно-кишечного тракта, свободная жидкость в брюшной полости</p>
<p><b>Печень</b></p>	<p>Иктеричность кожного покрова с сероватым колоритом, гепатоспленомегалия, повышение общего билирубина до 221 мкмоль/л и более, увеличение прямой фракции билирубина</p>	<p>Повышение уровня билирубина в пределах 257–320 мкмоль/л, примерно 50% составляет прямая его фракция; активность повышения уровня трансаминаз в крови на 50% нормы, снижение протромбинового индекса до 50% нормы, эпизоды гипогликемии</p>	<p>Повышение билирубина более 320 мкмоль/л преимущественно за счет уровня прямого билирубина, активности трансаминаз — более 100% нормы; снижение протромбинового индекса более 50% нормы; гипопроотеинемия менее 50 г/л, повышенная кровоточность</p>

Стадия/ функциональные системы	1 степень (дисфункция)	2 степень (недостаточность)	3 степень (несостоятельность)
Почки	Отечный синдром. Протеинурия, цилиндрурия на фоне нормального диуреза	Олигурия (0,5 мл/кг в час в течение 2 ч на фоне адекватной инфузионной терапии), повышение азота мочевины более 6,0 ммоль/л, креатинина — более 75 мкмоль/л, калия более 5,5 ммоль/л	Анурия
Гемостаз	Кожные геморрагии. Тромбоцитопения в пределах 100–150 тыс. в 1 мкл или гипертромбоцитоз более 450 тыс. в 1 мкл при <i>Candida</i> -инфекции, укорочение времени свертывания крови	Кровотечения из мест инъекций. Тромбоцитопения в пределах 50–100 тыс. в 1 мкл, удлинение времени свертывания крови более 7 мин (по Ли–Уайту), положительные паракоагуляционные тесты на ДВС	Тромбоцитопения менее 50 тыс. в 1 мкл, время свертывания по Ли–Уайту более 15 мин, коагулопатические геморрагии и кровотечения, тромбозы, декомпенсированный ДВС-синдром
Гемопоз	Тенденция к анемии со смешением MCV (среднего объема эритроцитов) в сторону микроцитоза, лейкоцитоз или лейкопения, нейтрофильный индекс (отношение количества юных форм к общему количеству нейтрофилов) более 0,2, токсическая зернистость нейтрофилов	Гипорегенераторная анемия; «провал» в лейкоцитарной формуле, лимфоцитопения, выраженная тромбоцитопения	Бледность кожи с желтоваго-сероватым оттенком и геморрагиями, средней тяжести или тяжелой смешанного генеза анемия (дефицит образования эритроцитов и повышенное их разрушение), тромбоцитопения, относительная или абсолютная нейтропения
Метаболизм	Компенсированный метаболический ацидоз, транзиторные гипер-, или гипогликемии	Декомпенсированный метаболический или смешанный ацидоз. Стойкая гипер- или гипогликемия в повторных анализах крови	Резко выраженные декомпенсированный смешанный ацидоз, электролитные расстройства, гипераммонемия

**Таблица 14.5.** Клинические симптомы бактериального сепсиса и менингита у новорожденных по обобщенным данным у 455 больных (Klein J.O., 1995)

Клинический симптом	Процент детей с наличием симптома	
	сепсис	менингит
Гипертермия	51	61
Гипотермия	15	–
Респираторные нарушения	33	47
Апноэ	22	7
Цианоз	24	–
Желтуха	35	28
Гепатомегалия	33	32
Анорексия	28	49
Рвота	25	–
Вздутие живота	17	–
Диарея	11	17
Судороги	–	40
Выполненный или выбухающий большой родничок	–	28
Ригидность шейно-затылочных мышц	–	15

Для *недоношенных детей* типично подострое (вялое, затяжное) течение сепсиса: одышка с периодами брадипноэ и апноэ, брадикардия, отсутствие сосательного рефлекса и прибавки массы тела, мышечная гипотония или дистония, вялость, быстрая охлаждаемость, гипорефлексия, срыгивания, рвота, неустойчивый стул, периоды вздутия живота, отечный синдром, бледность или желтушность кожи, склерема, температура тела может быть лишь субфебрильной или даже нормальной. На фоне активной терапии состояние больного на какое-то время может улучшаться, и вышеперечисленные симптомы могут стать менее выраженными, а часть из них даже исчезнуть. Однако при окончании интенсивного лечения или наслоении вирусной инфекции состояние вновь ухудшается, выявляются признаки инфекционного поражения кишечника по типу некротического энтероколита, пневмонии, пиурии, усиливаются явления токсикоза, вновь нарастает желтуха или сероватая пятнистость кожи, появляется геморрагический синдром. Постепенное появление очагов инфекции в местах «выхода микробов из крови» Г.Н. Сперанский назвал «*септическим кольцом*». Нередко за несколько часов септический процесс бурно обостряется, проявляются сразу несколько гнойных очагов с поражением легких, костей, кишечника, менингита и др.

Для *стафилококкового сепсиса*, вызванного *Staph. aureus* (фагогруппа I), типичны: гнойные поражения кожи и подкожной клетчатки, пупка, легких, костей, ушей с доминированием признаков острого токсикоза, гипертермии, возбуждения и синдрома токсического шока. При сепсисе, вызванном коагулазоотрицательными стафилококками (*Staph. epidermidis*), представляющем собой проявление нозокомиального инфицирования, наиболее типичны: приступы апноэ и брадикардии, расстройства температурного гомеостаза (чаще гипотермия, но возможна и гипертермия), признаки респираторного дистресса, поражения ЖКТ (анорексия, растяжение живота, кровь в стуле), летаргия, метаболический ацидоз, но могут быть признаки менингита, некротического энтероколита, пневмония, омфалит, эндокардит и др.

Клиническая симптоматика местных очагов обычно достаточно отчетлива и типична. Например, *менингит* проявляется лихорадкой, возбуждением, выбуханием родничка, монотонным резким криком с периодическими вскрикиваниями, судорогами, запрокидыванием головы, вздутием живота, рвотой, срыгиваниями, нередко диареей, хотя свойственных более старшим детям «классических» менингеальных симптомов обычно не наблюдается.

*Остеомиелит* — воспаление костного мозга, распространяющееся на компактное и губчатое вещество кости и надкостницу. Чаще поражаются бедренные, плечевые кости. Микробы попадают в кость, как правило, гематогенно. До недавнего времени остеомиелиты у новорожденных были почти исключительно эпифизарными, вызывались золотистым патогенным стафилококком и стрептококками группы А, протекали остро, обычно с поражением близлежащего сустава — артритом. В настоящее время нередки и остеомиелиты, вызванные грамотрицательными бактериями. Заболевание начинается с нарастания интенсивности или появления токсикоза, лихорадки, ограничения подвижности конечности, болезненности при пассивных ее движениях или пальпации места поражения. В это же время нередко *при пассивных движениях под пальцами исследующего ощущается своеобразный «хруст» типа крепитации в области сустава и над местом воспаления*. Через 2–3 дня появляются припухлость сустава, сглаженность его контуров, а чуть позже возникают пастозность, отек, а затем плотный инфильтрат вокруг эпифизарного конца кости. При прорыве гноя из-под надкостницы в мягкие ткани появляется гиперемия кожи, флюктуация. Рентгенологически вначале обнаруживают расширение суставной щели, а в конце 1-й — начале 2-й недели болезни — разной степени выраженности деструктивные изменения ядер окостенения. При переходе процесса на метафиз (на 10–14-й день болезни) видны периостальные изменения. В настоящее время на фоне раннего начала лечения антибиотиками, нередкой энтерококковой или грамотрицательной этиологии воспаления, остеомиелит протекает чаще вяло, подостро. Явления интоксикации выражены не резко. Клинически болезнь проявляется ограничением подвижности конечности, фиксированным ее положением (переразгибание в суставе или стойкое сгибание), болевой реакцией при пальпации и пассивных движениях. Припухлость участка поражения и рентгенологические изменения появляются позже, даже на 3-й неделе.

**Стрептококковый В и листериозный сепсис** при раннем начале (в первые трое суток жизни) обычно имеет молниеносное течение с основным очагом поражения в легких. Типичны апноэ, септический шок с артериальной гипотензией, ДВС-синдромом. Для поздно начинающихся форм сепсиса, вызванного этими возбудителями, характерно наличие первичного очага поражения в ЦНС — менингит, менингоэнцефалит с дальнейшим развитием септического шока (см. главу 16).

**Синегнойный сепсис** развивается на фоне тяжелых предшествующих заболеваний: вирусных, бактериальных и других инфекций, в том числе внутриутробных, родовой травмы, пороков развития, недоношенности. Основными входными воротами являются легкие (у детей, длительно находившихся на ИВЛ) и места травм кожи сосудистыми катетерами. Клинически синегнойный сепсис характеризуется выраженными симптомами интоксикации с угнетением ЦНС, склонностью к гипотермии и частому развитию склеремы. Самым типичным клиническим симптомом является септическое поражение кожи — *эктима гангреноза* — своеобразные *сине-черноватые пятна на коже, некрозы*. Очень редко, но бывают и обширные некрозы с последующим образованием пузырей и отслоением поверхностных слоев кожи. У всех больных рано отмечается анемия, лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, появление дегенеративных форм лейкоцитов и токсическая зернистость, тромбоцитопения. СОЭ может быть нормальной. Нередким является стремительное течение синегнойного сепсиса с летальным исходом через 2–5 дней от начала заболевания. При синегнойном и протейном сепсисе от больных исходит *своеобразный запах*, отличающийся от такового при других вариантах сепсиса, в частности анаэробного.

**Энтерококковый сепсис** вызывают энтерогенные стрептококки группы D — *Enterococcus faecalis* и реже *Enterococcus faecium*. Раннее начало болезни (в первые 4–5 дней жизни) имеет связь с осложнениями течения беременности и интранатального периода, инвазивными процедурами в родах и проявляется респираторными расстройствами и/или диареей. При более позднем начале отмечена четкая связь с хирургическими операциями, длительно стоящими катетерами, предшествующей массивной антибиотикотерапией. Это типичная нозокомиальная инфекция, которая может вызывать вспышечную заболеваемость. Проявлениями могут быть апноэ, брадикардия, циркуляторная недостаточность, менингит, пневмония, некротический энтероколит, кожные абсцессы. Все чаще выявляют штаммы энтерококков, резистентные не только к аминогликозидам и цефалоспорином III–IV поколений, но и к гликопептидам. В этих случаях полезны карбапенемы, линкозамиды.

Возможно наложение *анаэробной микрофлоры*, в частности *Bacteroides fragilis*, а также *Clostridia difficile*, вызывающей образование *некротического энтероколита*, для которого характерны учащение стула, водянистый его характер с зеленью и слизью, вздутие живота, пастозность в нижних его отделах, срыгивания, ухудшение общего состояния (анорексия, снижение массы тела, обезвоживание, гипорефлексия, вялость, отсутствующий взгляд и др.). В дальнейшем появляются рвота с примесью желчи, отечность внизу живота и половых

органов, постоянный метеоризм, болевая реакция ребенка при пальпации живота, задержка или урежение стула, который становится менее водянистым, но содержит обилие слизи, нередко кровь. Резкое увеличение вздутия живота и появление после короткого периода усиления беспокойства признаков коллапса (нарастание одышки, бледность, снижение артериального давления, мышечная гипотония) должны наводить на мысль о перфорации кишечника и необходимости рентгенографии брюшной полости. *Bacteroides fragilis* может быть ответственна за ранний молниеносный сепсис у детей от матерей с хориоамнионитом, длительным безводным периодом (обычно чувствительна к аминопеницилинам), постоперационный сепсис (обычно резистентна к аминопеницилинам). В 1/3 случаев сепсиса высевается как сочетанная микрофлора.

**Клебсиеллезный сепсис** обычно характеризуется острым или даже молниеносным течением, но без выраженной лихорадки, а нередко и на фоне гипотермии. Типичны диарея, угнетение ЦНС, гнойные очаги в легких, мозговых оболочках, костях, почках. Характерны склерема, желтушность кожного покрова. Гепато- и спленомегалия встречаются редко. Пневмония обычно начинается с гнойного эндобронхита, но затем появляется обильное количество густой слизисто-гнойной мокроты, требующее повторных санаций трахеобронхиального дерева. Хрипов же при аускультации находят немного. Нередко возникают множественные очаги деструкции легких. Обычно ухудшение состояния больного с началом развития септического шока совпадает с появлением геморрагического синдрома и декомпенсацией ДВС-синдрома. Рано возникают тромбозы почечных сосудов. Возможны нарушения сердечного ритма по типу суправентрикулярной и желудочковой формы пароксизмальной тахикардии. Входные ворота — чаще места катетеризации сосудов, легкие, реже — кишечник.

**Коли-сепсис.** В период разгара сепсис характеризуется лихорадкой или нестабильностью температуры тела, желтухой, гепатомегалией с развитием токсического гепатита, рвотой, вздутием живота, диареей, приступами апноэ, цианозом на фоне либо признаков повышенной возбудимости, либо летаргии. Менингит может иметь малосимптомное течение, без признаков четких неврологических нарушений.

**Кампилобактерный сепсис.** Наиболее типичные проявления — кровавый стул, лихорадка, диарея.

**Гемофильный сепсис** обычно является следствием заражения в родовых путях матери некапсульными штаммами микроба. Характерны лихорадка, менингит, пневмония с гнойным плевритом, гнойный отит. Возможны остеомиелиты, эндокардит, перитонит, септические тромбофлебиты.

**Течение.** Клиницисты, как отечественные, так и зарубежные, давно обратили внимание, что *сепсис у детей протекает по-разному, т. е. является гетерогенным*. Так, Н.Ф. Филатов в 1895 г. указывал на гипертоксические формы сепсиса, протекающие молниеносно; М.С. Маслов в 1956 г. обращал внимание, что «течение септических заболеваний разнообразно. Есть молниеносные формы, оканчивающиеся в короткое время смертью, есть подострые и хрониче-

ские формы, длящиеся много недель. Иногда картина настолько бывает нехарактерной, что не представляется возможности установить точный диагноз». Г. Фанкони (1960), описывая проявления сепсиса, подчеркивал, что «клиническая картина сепсиса новорожденных очень изменчива. Наблюдаются случаи, протекающие как чистая токсемия, быстро заканчивающиеся смертью; другой крайностью являются относительно доброкачественные случаи с незначительно измененным общим состоянием».

На основании анализа анамнестических и клинико-лабораторных данных мы сформулировали концепцию двух вариантов сепсиса новорожденных — гипо- и гиперергического. Дифференциально-диагностические критерии двух этих вариантов неонатального сепсиса представлены в табл. 14.6–14.9.

**Таблица 14.6.** Клиническая характеристика сепсиса новорожденных

Признак	Гипоергический (вариант А)	Гиперергический (вариант Б)
Аntenатальный период	Урогенитальные инфекции, дефицитное питание у матери. Длительная внутриутробная гипоксия (больше 4 нед). В прошлом — аборт, выкидыши на ранних сроках, ВУИ, профессиональные вредности. Безводный период больше 18 ч. Околоплодные воды с запахом	Гестозы (недлительные). Соматическая патология у матери (чаще желудочно-кишечного тракта), ОРВИ. Бактериальный вагиноз у матери. Акушерские пособия в родах, родовая травма. Безводный период больше 18 ч. Лихорадка в родах у матери
При рождении	Тяжелая асфиксия смешанного генеза. Врожденные пороки развития, ДНК-вирусные ВУИ, ЗВУР (гипопластическая и диспластическая). ЭНМТ или ОНМТ при рождении. Морфофункциональная незрелость	Асфиксия средней тяжести (чаще интранатальная). Низкая или нормальная масса при рождении. Постгеморрагическая анемия (фетоматеринская трансфузия и др.)
Течение периода новорожденности	Охлаждение. Дефицитная энергетическая поддержка. СДР, ВЖК, ВУИ. Декомпенсированные, длительные метаболические нарушения. Полифармакотерапия	Хирургические операции. ГБН, БЛД. Длительное парентеральное питание. Дефекты ухода за катетером
Начало инфекционного процесса	Чаще конец 1-й недели жизни	Чаще в первые дни жизни, но возможно в любом возрасте
Наиболее частые возбудители	Синегнойная палочка, клебсиелла, акинетобактер, эпидермальный коагулазоотрицательный стафилококк, грибы	Стрептококки группы В, листерия, эшерихии, золотистый стафилококк, гемофильная палочка, серрации
Источник инфекции	Окружающая среда, оборудование, руки персонала, родовые пути матери	Родовые пути матери, руки персонала, оборудование



Окончание табл. 14.6

Признак	Гипоергический (вариант А)	Гиперергический (вариант Б)
Входные ворота	Дефекты барьеров кожи и слизистых оболочек (эрозии, язвы, инъекции, катетеризации и др.), кишечник, легкие, ИВЛ	Чаще криптогенный, но возможны те же пути, что и при гипоергическом варианте. Желудочно-кишечный тракт при шоке и длительном парентеральном питании
Течение сепсиса	Подострое, вялое, начало постепенное	Острое, начало бурное
Летальность	30–50%	10–20%

Таблица 14.7. Клиническая характеристика различных вариантов сепсиса новорожденных

Признак	Гипоергический (вариант А)	Гиперергический (вариант Б)
Температура тела	Кратковременные подъемы, типична нормо- или гипотермия	Типично стойкое повышение
Очаги инфекции	Характерно сочетание, появляются последовательно, но часто клинически скудны	Либо не выявлены, либо один или почти одновременное появление нескольких
Кожный покров	Бледный, сероватый с желтизной, геморрагиями (петехии, экхимозы), некрозами, отечный синдром	«Мраморность», пятнистость, специфические сыпи, пятнисто-петехиальные высыпания
Органы пищеварения	Анорексия, выраженный дефицит массы тела, возможны некротический энтероколит, перитонит	Рвота, срыгивания, вздутие живота, быстрое снижение массы тела
Легкие	Пневмония, чаще очаговая двусторонняя, приступы апноэ	Респираторный дистресс-синдром взрослого типа, пневмония долевая, иногда деструктивная
Инфекция мочевых путей	Характерна	Не характерна
Менингоэнцефалит	После кровоизлияний и внутриутробных инфекций, люмбальных пункций	Возможен и при отсутствии фоновых поражений мозга
Утрата коммуникабельности	Поздно	Рано
Признаки угнетения ЦНС	Вялость, адинамия	Оглушенность, ступор, кома
Признаки возбуждения ЦНС	Не характерны	Кратковременны
Гиповолемия	Может быть, обычно поздняя	Характерна на ранних этапах болезни

Окончание табл. 14.7

Признак	Гипоергический (вариант А)	Гиперергический (вариант Б)
Артериальная гипотензия	Поздняя — тяжелая, требует длительного лечения инотропами (сочетание допамина и Добутрекса* в больших дозах), Адреналином*	Типична ранняя, чаще инотропная кратковременная поддержка (средние дозы допамина и Добутрекса*)
Олигурия	Характерна поздняя	Характерна ранняя
Отеки	Типичны застойные, склерема, могут быть как проявление транзиторного гипотиреозидизма	Типична пастозность, отек легких
Судороги	При менингите, метаболических расстройствах	Возможны как следствие отека мозга, повышения ВЧД, менингита
ДВС-синдром	Типичен «декомпенсированный», первые стадии чаще не выявляют	Рано, «сверхкомпенсированный», волнообразное течение

Таблица 14.8. Клинический анализ крови при различных вариантах сепсиса новорожденных

Параметр	Гипоергический (вариант А)	Гиперергический (вариант Б)
Анемия	Типична нормохромная, гипорегенераторная, более глубокая (число эритроцитов <3,0 млн в 1 мкл)	Характерна, у большинства — нормохромная, регенераторная (обычно число эритроцитов >3,0 млн в 1 мкл)
Лейкопения (<5 тыс. в 1 мкл)	Имеется у 66% больных	Не характерна (отмечена у 10% больных на ранних этапах сепсиса)
Лейкоцитоз	Не типичен, но возможен (до 16–17 тыс. в 1 мкл)	Характерен (примерно у 90% детей от 17 до 61 тыс. в 1 мкл)
Нейтрофилы	У 75% — относительный нейтрофилиз на фоне лейкопении (особенно у детей с ЭНМТ и ОНМТ), количество нейтрофилов обычно <3000 в 1 мкл, периодически нейтропения (<2000 в 1 мкл), дегенеративные изменения, токсическая зернистость	У 85% — нейтрофилиз (5,2–13,6 тыс. в 1 мкл) с регенеративным сдвигом до промиелоцитов (общее число юных форм >2000 в 1 мкл у 100% больных), токсическая зернистость
Лимфоциты	У 75% — лимфоцитопения	У 90% — лимфоцитоз
Моноциты	В начале преобладает абсолютная моноцитопения (<300 в 1 мкл)	У всех детей — абсолютный моноцитоз с первых дней (>1500 в 1 мкл)
Эозинофилы	Анэозинофилия у 50% на 2-й неделе, у 90% — эозинопения (<100 в 1 мкл)	У 80% — эозинофилия (>1000 в 1 мкл)

**Таблица 14.9.** Сравнительная характеристика гемостаза и ДВС при разных вариантах сепсиса

Лабораторные данные	Гипоергический (вариант А)	Гиперергический (вариант Б)
Общикоагуляционные тесты: АЧТВ, ПТВ, ТВ	Как правило, удлинены с первых дней, фаза гиперкоагуляции выявляется редко	Типичны кризы гиперкоагуляции с укорочением времени свертывания
Фибриноген	Характерно снижение	Характерно повышение
Уровни V, VIII, XIII факторов	Снижены	Повышены
Уровень высокомолекулярного кининогена	Снижен	Колебания от повышения до нормы
Фибронектин	Снижен	Характерно повышение
Фактор Виллебранда	Повышен	Колебания от повышения до нормы
Антитромбин III	Снижен	Повышен у доношенных
$\alpha_1$ -Антитрипсин	Чаще снижен	Повышен у недоношенных
Продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ)	Повышены	Колебания от умеренного повышения до нормы
Паракоагуляционные тесты	Положительные	Положительные или норма
Тромбоциты	Количество резко снижено, агрегация низкая	Эпизодическая тромбоцитопения (менее выраженная, чем при гипоергическом варианте), у 50% больных — периодический тромбоцитоз и гиперагрегация
Уровень ЦИК	Норма или умеренно повышен	Резко повышен
Иммуноглобулины сыворотки крови	IgG <5 г/л, IgM повышен	IgG 6 г/л и более, IgM резко повышен (>1 г/л)

Что мы вкладываем в понятия «гипоергический» и «гиперергический» сепсис?

При *гипоергическом сепсисе* отсутствует адекватная инфекционному процессу гиперпластическая реакция со стороны органов кроветворения и иммуногенеза, отсутствует или минимально выражен локальный сосудисто-пролиферативный компонент воспаления, адекватная реакция нейроэндокринной системы, а также имеют место тяжелые нарушения обмена веществ (прежде всего энергетического). Характерно преобладание деструктивных изменений в очаге воспаления, угнетение и дегенеративные изменения в органах кроветворения и в клетках периферической крови. Типичный гипоергический сепсис развивается у детей с ЭНМТ и ОНМТ, ЗВУР гипопластического и диспластического

типов или с первичными наследственными иммунодефицитами, глубокими нейтропениями и лимфоцитопениями различного генеза. У доношенных детей примерами гиперергического варианта сепсиса могут быть кандида-сепсис, синегнойный сепсис. В.А. Сергеева (2004) обнаружила, что клинико-иммунологические варианты течения сепсиса у новорожденных сочетаются с определенным цитокиновым профилем сыворотки крови, и наиболее тяжелый гиперергический вариант протекает на фоне более выраженного системного противовоспалительного ответа. Благоприятный исход неонатального сепсиса на фоне проводимой терапии сопровождается уменьшением иммуносупрессорной активности сыворотки крови, т. е. снижением уровня противовоспалительных цитокинов.

*При гиперергическом сепсисе* максимально выражена пролиферативная реакция соединительной ткани и крови, доминируют реакции чрезмерной активации продукции провоспалительных цитокинов и каскада плазменных протеаз («протеолитический взрыв») гранулоцитов, тромбоцитов, эндотелия. Этот вариант сепсиса чаще развивается у доношенных детей и детей с массой тела более 1500 г. Гиперергический сепсис часто обусловлен стрептококками В, стафилококками, листериями, эшерихиями; он возникает обычно под влиянием супервирулентных, особых штаммов микробов. Следует заострить внимание на следующих вопросах.

1. Возможен ли переход одной формы сепсиса в другую? Да, возможен, в частности, при неадекватной антибактериальной, гормональной и иммунной терапии.

2. Возможен ли гиперергический вариант сепсиса у детей с низкой массой тела при рождении? Да, но редко.

3. Возможны ли упомянутые варианты течения сепсиса у более старших детей и взрослых? Мы считаем, что да.

При анализе данных бактериологических исследований оказалось, что два выделенных нами варианта сепсиса существенно различались. При гиперергическом варианте как этиологическая в разгар процесса преобладала грамотрицательная микрофлора. При гиперергическом варианте (вариант Б) наиболее часто выделяли *Strept. B*, *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*, у 35,3% — в сочетании с *E. coli* и *Klebsiella*. Грибы рода *Candida* при гиперергическом варианте обнаруживали в 3 раза реже, чем при варианте А (гипоергический сепсис) как у доношенных, так и у недоношенных с различными сроками гестации. При гипоергическом варианте у 73% детей высевали *Candida albicans*.

**Диагностика.** У новорожденных надо различать клинические и лабораторные критерии ССВО.

#### **Клинические критерии ССВО**

1. Расстройство температурного гомеостаза (гипертермия  $>38,0$  °С или гипотермия  $<36,0$  °С).

2. Одышка или тахипноэ более 50 в минуту (у детей на ИВЛ —  $pCO_2$  менее 32 мм рт. ст.).

3. Тахикардия (более 180 сокращений в минуту) или брадикардия (менее 100 сокращений в минуту).

4. Утрата коммуникабельности, анорексия, синдром угнетения и/или су-дороги.

5. Олигурия на фоне адекватной инфузионной терапии (диурез менее 0,5 мл/кг в час или менее 1,0 мл/кг в час в течение 6 ч на фоне адекватной инфузионной терапии).

**Лабораторные признаки ССВО инфекционного генеза**

1. Внезапно возникший тяжелый метаболический лактат-ацидоз с гипокапнией (последнее при отсутствии поражения легких).

2. Лейкоцитоз или лейкопения с нейтрофилезом или нейтропенией, лимфоцитопенией (критерии представлены в табл. 14.10, 14.11).

3. Регенеративный или регенеративно-дегенеративный ядерный сдвиг нейтрофилов при числе палочкоядерных и более молодых форм более 500 в 1 мкл (в первый день жизни — более 2000 в 1 мкл).

**Таблица 14.10.** Гематологические показатели при сепсисе у новорожденных

Гематологический показатель	Количество форменных элементов в 1 мкл капиллярной крови		
	в 1-й день жизни	на 2–7-й дни жизни	во 2–4-ю недели жизни
Лейкоцитоз	>30 000	>19 000	>15 000
Лейкопения	<6000	<5000	<5000
Нейтропения	<5000	<2000	<1500
Нейтрофилез	>20 000	>7000	>6000
Сдвиг влево (палочкоядерные + более молодые формы)	>5000	>750	>500
Лимфоцитоз	>8500	>7500	>7500
Лимфоцитопения	<3000	<3000	<1500
Моноцитопения	<500	<500	<300
Моноцитоз	>2000	>1500	>1500
Эозинофилия	>2000	>1500	>1000
Эозинопения	<100	<200	<200
Тромбоцитопения	<150 000	<150 000	<150 000
Тромбоцитоз	>450 000	>450 000	>450 000
Анемия: эритроциты	<4 500 000	<4 500 000	<4 000 000 — на 1–2-й неделе жизни и менее 3 500 000 — позднее.
гемоглобин, г/л	НЬ <145	НЬ <145	НЬ <130 — на 2-й неделе жизни <120 — на 3–4-й неделе жизни

**Таблица 14.11.** Некоторые возрастспецифические пороговые диагностические значения ССВО (Международная консенсусная конференция по педиатрическому сепсису, 2005)

Возрастные группы	Частота сердечных сокращений		Тахипноэ/одышка — число дыханий в минуту	Лейкоцитоз; лейкопения — число лейкоцитов, $\times 10^3/\text{мкл}$	Артериальная гипотензия — систолическое АД, мм рт. ст.
	тахикардия	брадикардия			
0–7 дней	>180	<100	>50	>34; <10	<65
1 нед — 1 мес	>180	<100	>40	>19,5; <5,0	<65
1 мес — 1 год	>180	<90	>34	>17,7; <5,0	<94
2–5 лет	>140	—	>22	>15,5; <5,0	<100
6–12 лет	>130	—	>18	>13,5; <4,5	<105
13–18 лет	>110	—	>18	>11,0; <4,5	<117

4. Токсическая зернистость нейтрофилов.

5. Индекс иммунологической реактивности (ИИР) — менее 2,5 (расчет: сумма числа лимфоцитов и эозинофилов, деленная на число моноцитов) и лейкоцитарный индекс интоксикации — более 3,5 (расчет: сумма промиелоциты  $\times 5$  + миелоциты  $\times 4$  + метамиелоциты  $\times 3$  + палочкоядерные нейтрофилы  $\times 2$  + нейтрофилы + плазматические клетки + 1, деленная на сумму лимфоцитов и моноцитов, умноженную на число эозинофилов, + 1).

6. Тромбоцитопения.

7. Анемия.

8. Внезапно возникшее укорочение или удлинение АЧТВ или ПТВ.

9. Повышение уровня С-реактивного протеина (!), а при поздно начинающемся — уровня прокальцитонина (ПКТ) в крови более 10 нг/мл (!).

10. Бактериемия.

11. Гипергликемия более 6,6 ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии (Глюкоза\* 5–6 мг/кг в минуту).

12. Биохимические признаки почечной недостаточности.

13. СОЭ более 10 мм/ч.

14. В начале XXI в. наиболее чувствительным критерием сепсиса считают повышенный уровень прокальцитонина в крови (см. главу 4, табл. 4.5).

*Сепсис мы диагностируем у детей с факторами высокого риска (2 и более) и клиническими признаками ССВО + 4 лабораторных признака ССВО инфекционного генеза. Если у ребенка имелся клинически очевидный очаг инфекции, то для диагностики сепсиса было достаточно четырех клинических и трех лабораторных признаков ССВО инфекционного генеза.*

При диагностике сепсиса применяют дополнительные исследования: бактериологические, иммунологические, общеклинические.

**Бактериологические посевы** необходимо делать повторно из любого «материала», который может быть получен у больного, — крови, мочи, гноя, слизи из

зева, стула, цереброспинальной жидкости (если делается люмбальная пункция) и др. Все посевы желательно делать до начала антибиотикотерапии и с обязательным использованием сред для выделения грамотрицательных микробов, грибов, анаэробной микрофлоры. Кровь необходимо высевать не менее 2 раз в количестве не менее 1 мл и отношении «кровь / среда для посева» — 1:10. Засеянная среда должна быть сразу же помещена в термостат. Диагноз сепсиса можно считать бактериологически подтвержденным, если из материала, взятого из двух разных мест, высевается один и тот же микроб или ассоциация микробов.

При околоплодных водах с запахом рекомендуется делать посев желудочного содержимого ребенка в первые полчаса жизни, посев из наружного слухового прохода. При срочном решении вопроса об антибиотикотерапии могут помочь бактериоскопия желудочного содержимого ребенка, мокроты или слизи из дыхательных путей, лейкоцитарного концентрата крови. Минимальное количество лейкоцитов для лейкоконцентрата можно получить после исследования гематокритного показателя. Для сепсиса характерны, прежде всего, повторные высевы резистентных ко многим антибиотикам микробов из крови и других биологических жидкостей, гноя. Вместе с тем необходимо помнить, что при дальнейшем, даже патологоанатомически подтвержденном сепсисе, частота посева микроба из крови не превышает 60%.

**Иммунологические исследования.** В сыворотке крови в разгар сепсиса обнаруживают гипопроотеинемия с уменьшением уровня альбуминов и увеличением  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов, возрастание содержания С-реактивного белка, повышение активности печеночных ферментов, уровня билирубина, сиаловых кислот. Диагностического значения изменения показателей не имеют, но низкие уровни  $\gamma$ -глобулинов, иммуноглобулинов А-, М-, G-, В-клеток, резкое увеличение числа 0-лимфоцитов характерны для тяжелого сепсиса. При гиперергическом сепсисе обычно выявляются высокие уровни иммуноглобулинов М-, А-, В-лимфоцитов. Характерными для сепсиса являются нарушения функции нейтрофилов — незавершенный фагоцитоз, дефекты хемотаксиса, низкий уровень катионных белков, плазменного фибронектина. Конечно, полезно, но практически мало реально для диагностики сепсиса у конкретного больного с очагом бактериальной инфекции определение уровня в крови провоспалительных цитокинов — IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, которые повышаются в 10–15 раз.

Высокоспецифичными и чувствительными дифференцировочными признаками для варианта А являются: гипокоагуляционная направленность гемостаза, тромбоцитопения менее 80 000 в 1 мкл, гипоагрегация тромбоцитов, лейкопения менее 5000 в 1 мкл, длительная эозинопения или полное отсутствие эозинофилов, повышающийся в динамике ЛИИ, сочетающийся с низким ИИР, низкое содержание ФГ, ФН, АТ-III, фактора VIII. Особого внимания заслуживает дефект оси «гипофиз — щитовидная железа», выявляемый именно при гипоергическом варианте.

Сдвиг до промиелоцитов не является специфичным для какого-либо варианта, но мы заметили особенность его при гипоергическом варианте: наличие

«провала» (отсутствие миелоцитов и «юных» при наличии промиелоцитов), расцененного нами как отсутствие костномозгового резерва нейтрофилов.

Специфичными и чувствительными для гиперергического варианта сепсиса были: гиперкоагуляционная направленность гемостаза, гиперлейкоцитоз, более высокие значения ИИР и возрастание его в динамике, сдвиг гистограммы распределения эритроцитов по MCV вправо по отношению к гистограмме здорового ребенка, что указывает на присутствие эритроцитов — макроцитов, а возможно, и агрегантов; отсутствие дефицита белков острой фазы, признаков гипотиреоидизма септического генеза.

Признаком гипоергического варианта сепсиса мы считаем высокое по абсолютным значениям прогрессивное повышение ЛИИ с одновременным снижением ИИР, в то время как при гиперергическом варианте повышение ЛИИ сочеталось с возрастанием ИИР, характеризующего пропорцию между клетками-продуцентами цитокинов, повышение синтеза лимфокинов и эозинофилов с их антиоксическими субстанциями. На основании анализа всех индексов клеточной реактивности мы считаем паттерном стадии разгара при гипоергическом варианте сепсиса: ЛИИ более 3,4; ЛИ (лимфоцитарный индекс — отношение количества лимфоцитов к количеству нейтрофилов) менее 0,5; ИИР менее 2,5. Паттерн индексов клеточной реактивности гиперергического варианта: ЛИИ менее 3,4 и ЛИ более 0,6.

Низкий уровень IgG при первом обследовании у всех детей с неонатальным сепсисом характеризует иммунитет матери и соответственно низкий пассивный иммунитет новорожденного. Наиболее низкие значения IgG в группе гипоергического варианта сепсиса были обнаружены у недоношенных детей со сроком гестации 32–36 нед.

В стадии разгара процесса увеличивался уровень IgM, ЦИК при обоих вариантах неонатального сепсиса, но в большей мере — при гиперергическом. Уровень IgA был более высоким при гипоергическом сепсисе и коррелировал с концентрацией  $\alpha_1$ -АТ и ФВ. Повышение уровня IgA при сепсисе мы связываем с двумя причинами. С одной стороны, возможен его транспорт через поврежденную гипоксией и инфекцией плаценту. С другой стороны, складывается впечатление, что он может служить показателем острофазового процесса; так, его уровень был высоким и часто коррелировал с повышением уровней СРБ, ФН,  $\alpha_1$ -АТ при асептическом воспалении (после операции).

При гиперергическом варианте уровни ЦИК, IgM и функциональная активность фагоцитов (НСТ-тест) были исходно выше, чем при гипоергическом варианте, возрастая в динамике септического процесса в 3–3,5 раза, а затем снижались, коррелируя с уровнями моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов, индексов ЛИ, ИИР. Следует отметить, что длительное прогрессивное повышение уровня ЦИК является неблагоприятным прогностическим признаком при любом варианте неонатального сепсиса. Оно свидетельствует о нарушении элиминации ЦИК, по-видимому, связанном с депрессией моноцитарных клеток («эндотоксиновая толерантность»).

Таким образом, сопоставление клинико-лабораторных данных, включающих гемостазиологические, гормональные, иммунологические, клеточные



характеристики, а также ряд белков острой фазы подтвердили наши представления о существовании двух вариантов ССВО при неонатальном сепсисе и позволили сформировать два различных паттерна соответственно вариантам сепсиса.

**Дифференциальную диагностику** проводят, прежде всего, с тяжелым течением локальных гнойно-воспалительных заболеваний (пневмония, отит, остеомиелит, перитонит и др.). В отличие от сепсиса для них присуща следующая зависимость: наличие гнойного очага → наличие признаков ССВО; санация гнойного очага → купирование ССВО. Необходимо также проводить дифференциальную диагностику с ВУИ вирусной и другой этиологии, наследственными аномалиями обмена веществ.

Абсолютного симптома или лабораторного признака, характерного лишь для сепсиса, нет. Подчеркнем, что, согласно современным данным, в отделениях интенсивной терапии новорожденных примерно лишь у 20% больных ССВО и полиорганной недостаточностью имеется инфекционный генез (Цыбульский Э.К., 2001). ССВО у новорожденного может быть обусловлен тяжелыми асфиксией (особенно сочетанной — ante- и интранатальной), кровопотерями, родовой травмой и нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями, врожденной вирусной инфекцией. Значит, сепсис — диагноз исключения всей той патологии, которая вызывает ССВО, и подтверждения бактериальной природы ССВО. Недоношенных детей с подозрением на сепсис обязательно нужно обследовать на наличие внутриутробных инфекций (как минимум на цитомегаловирусную, герпетическую, микоплазменную, хламидийную и токсоплазменную).

В табл. 14.12 представлены предлагаемые нами критерии дифференцировки между неонатальным сепсисом и пневмонией у детей с массой более 1500 г. Часть признаков имеет место лишь в начале процесса или только в разгар. Имеются особенности, связанные с гестационным возрастом, — у детей с ЭНМТ нам не удалось выделить вариантов сепсиса.

**Таблица 14.12.** Чувствительность и специфичность признаков, позволяющих дифференцировать сепсис и неонатальную пневмонию в разгар процесса

Признак	Чувствительность — частота признака, %		Специфичность для сепсиса
	сепсис	пневмония	
АЧТВ >180 с	84,6*	15,4	84,6
ПТВ >30 с	79,2*	8,0	92,0
Тромбоцитопения <120 000	91–100*	2	98,0
Лейкоцитоз >25 000 в 1 мкл	53–72*	11,0	89,0
Лейкопения <3000 в 1 мкл	20–64*	8,0	92,0
Эозинопения или полное отсутствие эозинофилов	18–92*	9,6	90,4
Индекс ЛИИ >3,5	100*	8,6	91,4

Окончание табл. 14.12

Признак	Чувствительность — частота признака, %		Специфичность для сепсиса
	сепсис	пневмония	
Индекс ИИР <2,5	100*	4,0	96,0
Сдвиг до промиелоцитов	66–92*	11,0	89,0
МСV <94 фл.	85,7*	5,8	94,2
Гипергликемия >7,5 ммоль/л	79–100*	8,0	92,0
Гиперкалиемиа	43–64*	6,4	93,6
Гипокальциемиа	43–70*	3,2	96,8
$\alpha_1$ -Антитрипсин >2,0 г/л	100	11,8	88,2
С1-ингибитор >0,3 г/л	100	13,6	86,4
Гипопротеинемия	9–58*	3,2	96,8
Гипербилирубинемия >221 мкмоль/л	29–42*	12,8	87,2
Повышение трансаминаз >0,7	38–41*	6,4	93,6

**Примечания.** \* Зависит от варианта сепсиса. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ — протромбиновое время; МСV — средний объем эритроцитов.

$$\text{ЛИИ} = \frac{[5 \text{ Промиелоциты} + 4 \text{ Миелоциты} + 3 \text{ Метамиелоциты} + 2 \text{ Палочкоядерные Нейтрофилы} + \text{Сегментоядерные} + [\text{Плазматическая клетка} + 1]]}{[\text{Лимфоциты} + \text{Моноциты}] \times [\text{Эозинофилы} + 1]};$$

$$\text{ИИР} = \frac{\text{Лимфоциты} + \text{Эозинофилы}}{\text{Моноциты}}.$$

**Лечение.** Больной ребенок должен быть госпитализирован в отдельный бокс специализированного отделения.

**Кормить** ребенка с сепсисом желательно грудью или грудным свежесцеженным молоком. Количество кормлений увеличивают на 1–2. Кормят детей при тяжелом состоянии из бутылочки или через зонд. При отсутствии материнского молока кормить целесообразно либо донорским грудным молоком, либо смесями для недоношенных детей, либо полностью гидролизованной смесью (см. табл. 6.17). При интолерантности ЖКТ — парентеральное питание (см. главу 6).

**Организация оптимального ухода** предусматривает обязательное участие матери в выхаживании больного, поддержание положительного эмоционального статуса, профилактику перекрестного инфицирования, охлаждения, систематический туалет слизистых оболочек и кожи, регулярное проветривание и обеззараживание воздуха бокса.

**Антибактериальная химиотерапия** — важнейшее звено лечения в начале и разгаре септического процесса. Обычно используют максимальные возрастные дозы двух антибиотиков бактерицидного, но не родственного действия; назначают их внутривенно, но иногда сочетают с назначением внутрь (при энтеритах, энтероколитах), в полость абсцессов и др. Антибиотики в максимальных дозах применяют только на фоне инфузионной терапии.

При раннем начале сепсиса (в первые 72–96 ч жизни) общепринято в мире сочетанное назначение ампициллина и гентамицина, действующих синергично на основных возбудителей бактериальных инфекций этого периода жизни — стрептококки В и другие стрептококки, листерии и эшерихии. Не рекомендуется начинать эмпирическое лечение РНС с цефалоспоринов III поколения или других антибиотиков широкого спектра действия — в этом случае больше побочных эффектов, быстрее появляются антибиотикоустойчивые штаммы бактерий, увеличиваются риск фунгемии и смертность недоношенных новорожденных (Felciglia G. et al., 2012).

Позже начинающийся сепсис является, как правило, следствием нозокомиального инфицирования и вызывается чаще грамположительными бактериями, хотя в 1/3–1/2 случаев — грамотрицательными. В Великобритании в 2011 г. опубликован доклад агентства здравоохранения: 95% возбудителей ПНС чувствительны к сочетанию гентамицина и флуклоксациллина или амоксациллина; только 79% возбудителей были чувствительны к монотерапии цефотаксимом; сочетание обычных АБ не менее эффективно и вызывает меньше осложнений по сравнению с цефалоспориновыми III поколения (Muller-Pebody V. et al., 2011). В 2013 г. практически все штаммы *Staphylococcus epidermidis*, выделенные в ОРИН Детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга, оказались чувствительны к ампициллину.

**Дезэскалационная антибиотикотерапия** — термин, возникший на рубеже веков, предполагающий выбор при стартовой терапии госпитальных инфекций (в частности, при вентилятор-ассоциированных пневмониях — ВАП) наиболее мощного и эффективного антибиотика с последующим переходом на антибиотик более узкого спектра действия в зависимости от чувствительности выделенного возбудителя. Наиболее подходящими для такой цели являются карбапенемы — имипенем/циластатин (Тиенам<sup>®</sup>/Примаксин<sup>®</sup>) и меропенем (Меронем<sup>®</sup>) в сочетании при стафилококковой инфекции с ванкомицином или зивоксом. Другим вариантом стартовой дезэскалационной терапии может быть назначение цефалоспоринов III (цефотаксим или цефтазидим) или IV поколения (цефепим) в сочетании с аминогликозидом (амикацин, нетилмицин) или (при стафилококковой инфекции) с ванкомицином. Возможным вариантом стартовой дезэскалационной терапии является комбинация пиперациллина/тазобактама (Тазоцин<sup>®</sup> 75 мг/кг каждые 12 ч в 1-ю неделю жизни и каждые 8 ч позднее) с аминогликозидом или ванкомицином. В настоящее время у больных новорожденных с инфекциями и любыми проблемами с животом (вздутие, отечность передней брюшной стенки, диарея и т. д.) к стартовой антибиотикотерапии принято добавлять метронидазол.

Дозы антибиотиков представлены в табл. 26.1, 26.2. При установленном возбудителе антибиотикотерапию корректируют в соответствии с чувствительностью. Рекомендации по сочетанной антибиотикотерапии приведены в табл. 26.3, 26.4. М.С. Поляк (2010) пишет об антагонистическом действии сочетаний имипенема и линезолида, фторхинолонов и полимиксинов, цефалоспоринов и аминопенициллинов.

Вместе с тем в настоящее время в связи с быстро нарастающей устойчивостью бактерий к цефалоспорином III поколения их рекомендуется использовать только для лечения менингита у новорожденных из-за хорошей пенетрации в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) (Chu A. et al., 2012).

«Новость» последних лет — это грамотрицательные бактерии, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (англ. Extended-spectrum β-lactamases — ESBLs), в первую очередь *Klebsiella*; энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*), которые производят не только цефалоспорины, но и карбапенемазы, т. е. являются устойчивыми и к цефалоспорином, и карбапенемам. В связи с этим в настоящее время происходит «возвращение» к «старым и забытым» антибиотикам, таким как Колистин\* (колимицин, полимиксин E), фосфомицин — к ним часто чувствительны полирезистентные бактерии (*Kl. pneumoniae*, *Serratia*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli* и др.). В 2013 г. практически все штаммы *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, выделенные в ОРИН Детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга, оказались чувствительны к полимиксину, но резистентны к цефотаксиму и цефтазидиму.

Подчеркнем, что при деэскалационной антибиотикотерапии у новорожденных (особенно с ОНМТ) важна химиопрофилактика инвазивных микозов (см. главу 15).

**Инфузионная терапия** при сепсисе направлена на восполнение дефицита ОЦК, коррекцию электролитных и других метаболических расстройств, улучшение реологических свойств крови и строится по принципам, изложенным в подразделе «Парентеральное питание» (см. главу 6). Подчеркнем, что «к настоящему времени имеются три рандомизированных контролируемых исследования, сравнивающих коллоиды с кристаллоидами у детей с сепсисом, но ни одно из них не показало преимущество той или иной инфузионной среды» (Сепсис, 2010). К сожалению, в некоторых неонатальных центрах России в качестве добавления к инфузионной среде используют перлинганит. Дело в том, что помимо декстрозы, воды, хлористоводородной кислоты (для поддержания уровня pH), нитроглицерина, там содержится и ксенобиотик — пропиленгликоль, который захватывается макрофагами и удерживается ими недели, месяцы (а может быть, и годы).

**Иммунокорректирующая терапия** в начальный период и период разгара — заместительная, т. е. создание пассивного иммунитета.

В литературе имеются сообщения о том, что поликлональный внутривенный иммуноглобулин уменьшает частоту смертности и является перспективным адьювантом в лечении сепсиса и септического шока у взрослых. В то же время нет убедительных данных об эффективности такой терапии у детей. Вспомогательная терапия моноклональными внутривенными иммуноглобулинами

остается экспериментальной. Общеизвестным показателем к введению иммуноглобулина внутривенно является уровень IgG в плазме крови менее 2,0 г/л. Вливают иммуноглобулин внутривенно капельно в дозе 500–1000 мг/кг (10–20 мл/кг 5% раствора внутривенного иммуноглобулина), в течение 3 дней.

При сепсисе показано применение внутривенного иммуноглобулина, обогащенного IgM, — Пентаглобина\*. Раннее применение Пентаглобина\* в дозе 5 мл/кг в течение 3 дней подряд повышает выживаемость при сепсисе — категория доказательности А (Сепсис в начале XXI века, 2010). Более выраженный положительный эффект Пентаглобина\*, чем обычных внутривенных иммуноглобулинов, при сепсисе связывают с повышенным по сравнению с плазмой здоровых людей содержанием в нем IgM, рецепторы для которого имеются на Т-хелперах. Установлено, что фагоцитоз, индуцированный IgM, в 1000 раз активнее, чем опосредованный IgG. Одна молекула IgM способна уничтожить одну бактерию, тогда как для такого же результата необходимо 2000 молекул IgG. Кроме того, антитела к грамотрицательным бактериям сконцентрированы во фракции IgM. Это особенно важно учитывать в связи с тем, что антитела класса IgM через плаценту не проходят. Подробнее свойства иммуноглобулинов для внутривенного введения, осложнения при их применении представлены в главе 26.

В табл. 14.13 представлена дифференцированная терапия при различных вариантах сепсиса. Возможность ухудшения состояния ребенка на фоне применения Интраглобина\* при гиперергическом сепсисе может объясняться тем,

**Таблица 14.13.** Лечение различных вариантов сепсиса новорожденных

Препараты	Гипоергический вариант	Гиперергический вариант
Антибиотики	Эффективны при рациональном выборе и максимальной дозе. Рано назначают противогрибковые препараты	Недостаточный эффект даже при рациональном выборе
Интраглобин*	Положительный эффект дискусионен	Возможно ухудшение
Пентаглобин*	Показано раннее курсовое применение	Может быть эффективен при раннем однократном применении
Специфическая иммунотерапия	Положительный эффект	Недостаточный эффект
Назначение GM-CSF	Положительный эффект	Ухудшение
Терапия интерфероном (Виферон*)	Положительный эффект	Не показана
Глюкокортикоиды	Ухудшение	Положительный эффект в первые часы болезни
Трентал* (пентоксифиллин)	Отсутствие эффекта или ухудшение	Положительный эффект

что рецепторы для Fc-фрагмента IgG имеются на многих типах клеток, продуцирующих цитокины, а также киллерах/супрессорах; IgG более сильно агглютинирует с бактериальными антигенами и обладает более выраженной преципитацией, опсонической активностью.

При гиперергическом варианте сепсиса с гранулоцитопенией может быть показано применение гранулоцитарного гемопоэтина (GM-CSF).

Эффективность глюкокортикоидов безусловна при осложнении сепсиса надпочечниковой недостаточностью, т. е. в качестве заместительной терапии.

В конце прошлого и начале нынешнего века появилось много иммуностимуляторов различного происхождения и механизма действия. Подробнее о них см. в главе 23 и приложении 4 к учебнику «Детские болезни» (2012). В отечественной литературе есть работы, в которых сообщается о применении препаратов тимического происхождения, различных цитокинов при лечении новорожденных с инфекционной патологией. Например, о лечении отечественным рекомбинантным человеческим интерлейкином-2 (Ронколейкин\*) новорожденных с сепсисом и лимфоцитопенией. Подчеркнем, что в зарубежной литературе таких работ нет. Мы с осторожностью относимся к этим рекомендациям и применяли в неонатальной клинике в комплексной терапии лишь *Виферон\**. Согласно рекомендациям Г.М. Дементьевой Виферон 1\* (150 000 ЕД в свечах) назначали детям с сепсисом в период репарации дважды в сутки в течение 5 дней, затем делали 5-дневный перерыв и повторяли 5-дневный курс. Наше впечатление от такой терапии положительное.

Другие интерфероны и интерлейкины мы не применяли, опасаясь как прямых, так и отдаленных побочных эффектов. В главах 3 и 4 упомянуто, что 3–5% лимфоцитов у новорожденного — материнские, и потому, вводя новорожденному тимические препараты или интерлейкины, мы не можем гарантировать отсутствие стимуляции материнских лимфоцитов, для которых половина антигенов ребенка — чужие, отцовские (мужей по антигенам еще никто не выбирал!), а значит, и последствия такой терапии в катамнезе непредсказуемы. Вообще, по нашему мнению, роль материнских лимфоцитов, попавших к ребенку, до сих пор не изучена и может быть очень велика, в частности при гиперергическом сепсисе, БЛД. Не стоит тормошить медведя в берлоге!

**Экстракорпоральные методы детоксикации.** «В настоящее время отсутствуют контролируемые исследования, подтверждающие необходимость применения методов экстракорпорального очищения крови (гемодиализ, гемосорбция, плазмообмен — плазмаферез, плазмофильтрация) как одного из основных направлений патогенетической терапии сепсиса и септического шока. Использование их оправдано в случае развития полиорганной недостаточности с доминированием почечной недостаточности» (Сепсис в начале XXI века, 2010).

**Местное лечение** пиемических очагов педиатр осуществляет совместно с детским хирургом — вскрытие абсцессов, псевдофурункулов, очагов остеомиелита, наложение аппарата активной аспирации при плевритах и др. В качестве местной терапии при патологии легких используют аэрозоли с антибиотиками, при гнойных эндобронхитах — промывания антисептическими растворами и др. Физиотерапевтическое лечение на очаг поражения — неотъемлемая со-

ставная часть терапии. Назначают вначале СВЧ на гнойный очаг, а затем электрофорез антибиотиков.

**Патогенетическая и симптоматическая** терапия зависит от особенностей клинического течения сепсиса. Появились работы, указывающие на снижение смертности при неонатальном сепсисе при назначении пентоксифиллина, ингибирующего продукцию фактора некроза опухолей, активированного протеина С. Однако рандомизированных исследований с позиций доказательной медицины, доказывающих их эффективность в лечении неонатального сепсиса, нет. При ДВС-синдроме к терапии подключают дезагреганты (Курантил<sup>®</sup> или Трентал<sup>®</sup>), плазматрансфузии (источники кофактора гепарина антитромбина III, уровень которого в крови при сепсисе снижен), а затем — гепарин. Направленное антикоагулянтное лечение ДВС-синдрома рассмотрено в главе 28.

**Селективная бактериальная деконтаминация** предполагает назначение внутрь бактериофагов — синегнойного, колипротейного, стафилококкового или пиофага (по 10 мл 3 раза в день в течение 2–3 нед) у больных со стойким выделением соответствующих возбудителей из стула. Оптимально готовить бактериофаги из микробов, выделенных у больного.

В заключение хотелось бы обратить внимание на необходимость коррекции терапии сообразно динамике клинико-лабораторных данных.

**Прогноз.** Летальность при сепсисе, по данным разных авторов, в зависимости от этиологии колеблется от 5 до 30%. Максимальные величины летальности отмечаются при молниеносном течении, синегнойном и анаэробном сепсисе.

У половины детей, выживших после неонатального сепсиса, отмечаются различной степени выраженности признаки энцефалопатии.

**Профилактика** гнойно-септических заболеваний у новорожденных начинается со своевременного выявления и санации бактериального вагиноза, очагов хронического воспаления (особенно в мочеполовой сфере) у беременной женщины, предупреждения у нее острых инфекций, с динамических наблюдений ее в женской консультации, создания условий для благоприятного течения беременности и ранней коррекции нарушений, предупреждения недонашивания беременности.

Соблюдение персоналом в родильных домах и отделениях патологии новорожденных детских больниц разработанных нормативов противоэпидемических мероприятий — важнейшее условие профилактики гнойно-септических заболеваний у новорожденных (подробнее см. главу 24).

**Профилактика стрептококкового В-сепсиса** актуальна, особенно у недоношенных. Согласно M.S. Schimmel и соавт. (1998) частота носительства стрептококка В в родовых путях родильниц составляет: в США — 20–40%, Бразилии — 26%, Индии — 6%, Австралии — 12%, Израиле — 2–3% (в Иерусалиме — 10%).

#### **Рекомендации Центра по контролю болезней США (Center for Disease Control USA — CDC, 1997, 2003, 2010) по профилактике стрептококковой В-инфекции у новорожденных**

Универсальный скрининг на 35–37-й неделе беременности с однократным комбинированным посевом из вагиноаноректальной области и антибиотико-профилактика всем носителям СГВ в родах.

Если результаты посева неизвестны, антибиотикопрофилактика в родах назначается всем женщинам с факторами риска:

- 1) роды до 37 нед беременности;
- 2) лихорадка у матери выше 38 °С;
- 3) бактериурия СГБ во время беременности;
- 4) безводный промежуток более 18 ч;
- 5) в анамнезе рождение ребенка с СГБ во время беременности независимо от статуса колонизации матери при данной беременности.

В таких ситуациях при поступлении в роддом надо вводить пенициллин G внутривенно в дозе 5 млн ЕД (или 2 г ампициллина) и далее по 2,5 млн ЕД (или по 1 г ампициллина) каждые 4 ч. При аллергии к пенициллинам: цефазолин 2 г и далее по 1 г каждые 8 ч или клиндамицин (900 мг внутривенно каждые 8 ч), эритромицин (500 мг внутривенно каждые 6 ч). При таком подходе 28% рожениц США получают антибиотикопрофилактику (пенициллин, а при аллергии к нему — эритромицин и др.).

Эффективность профилактики В-стрептококкового сепсиса при назначении пенициллина или ампициллина не менее чем за 4 ч до рождения ребенка составляет: для доношенных детей 91% и для недоношенных — 86%; эффективность пенициллинов резко снижается при их назначении матери за 2–3 ч до рождения ребенка: соответственно 47 и 38% (Fairlie T. et al., 2013).

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Назовите клинические и основные лабораторные признаки синдрома системного воспалительного ответа у новорожденных.
2. Перечислите основные предрасполагающие факторы развития сепсиса у новорожденных.
3. Назовите наиболее частых возбудителей раннего и позднего неонатального сепсиса.
4. Охарактеризуйте гипо- и гиперергические варианты сепсиса.
5. Наметьте основные направления лечения сепсиса у новорожденных.
6. Опишите профилактику стрептококкового В-сепсиса новорожденных.