

УЧЕБНОЕ
ПОСОБИЕ

Н.П. Шабалов

НЕОНАТОЛОГИЯ

В ДВУХ ТОМАХ

7-е издание,
переработанное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебного пособия
для образовательных учреждений, реализующих образовательные программы
высшего образования по специальности «Педиатрия»

УЧЕБНОЕ
ПОСОБИЕ

Н.П. Шабалов

НЕОНАТОЛОГИЯ

ТОМ 2



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	10
ГЛАВА 14. Сепсис (Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов)	13
Контрольные вопросы	44
ГЛАВА 15. Кандидозы (Н.П. Шабалов, А.С. Колбин)	45
Контрольные вопросы	73
ГЛАВА 16. Внутриутробные инфекции	74
16.1. Профилактика передачи вируса иммунодефицита человека от матери ребенку	127
Контрольные вопросы	131
ГЛАВА 17. Желтухи новорожденных	132
17.1. Патологические желтухи с непрямой гипербилирубинемией	138
17.2. Гемолитическая болезнь новорожденных	146
17.3. Лечение новорожденных с непрямой гипербилирубинемией	160
17.4. Желтухи с прямой гипербилирубинемией	172
17.5. Лечение новорожденных с прямыми гипербилирубинемиями	188
Контрольные вопросы	190
ГЛАВА 18. Болезни системы крови	191
18.1. Анемии	201
18.1.1. Постгеморрагические анемии	202
18.1.2. Гипопластические и апластические анемии	207
18.1.3. Дефицитные анемии	209
18.1.4. Метгемоглобинемия	215
18.2. Нейтропении	216
18.3. Особенности гемостаза у новорожденных	220
18.4. Геморрагические расстройства у новорожденных	228
18.5. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	246
18.6. Тромбозы и эмболии	254
Контрольные вопросы	258
ГЛАВА 19. Болезни сердечно-сосудистой системы (А.Л. Цитко)	260
19.1. Цианоз	260
19.2. Сердечные шумы	263
19.3. Сердечные аритмии	264
19.3.1. Тахикардии	265
19.3.2. Брадикардии	268
19.4. Сердечная недостаточность	270
19.4.1. Застойная сердечная недостаточность	272
19.4.2. Лечение сердечной недостаточности	276

19.5. Шок	278
19.6. Транзиторные нарушения переходного кровообращения	282
19.6.1. Открытый артериальный проток	284
19.6.2. Синдром персистирующего фетального кровообращения	288
19.7. Кардиомиопатии	293
19.8. Миокардиты	296
19.9. Врожденные пороки сердца	299
19.9.1. Диагностика и дифференциальная диагностика	302
19.9.2. Дефект межжелудочковой перегородки	311
19.9.3. Тетрада Фалло	313
19.9.4. Транспозиция магистральных сосудов	316
19.9.5. Аномалия Эбштейна	318
19.9.6. Тотальный аномальный дренаж легочных вен	319
19.9.7. Трикуспидальная атрезия	320
19.9.8. Стеноз легочной артерии	321
19.9.9. Артериальный ствол	322
19.9.10. Единственный желудочек	323
19.9.11. Синдром гипоплазии левых отделов сердца	323
19.9.12. Стеноз аорты	324
19.9.13. Атриовентрикулярный канал	325
19.9.14. Коарктация аорты	326
Контрольные вопросы	327
ГЛАВА 20. Заболевания желудочно-кишечного тракта	
(<i>Е.А. Корниенко, Н.П. Шабалов</i>)	328
20.1. Синдром рвот и срыгиваний	328
20.2. Первичные (желудочно-кишечные) формы срыгиваний и рвот	330
20.2.1. Функциональные формы срыгиваний и рвот	330
20.2.2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	332
20.2.3. Ахалазия пищевода	335
20.2.4. Острый гастрит	336
20.2.5. Метеоризм	337
20.2.6. Вторичные (симптоматические) формы рвот	338
20.2.7. Осложнения рвотного синдрома	341
20.2.8. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта	341
20.2.9. Младенческие (кишечные) колики	348
20.2.10. Функциональная диарея	350
20.2.11. Расстройства дефекации	352
20.2.12. Острые кишечные инфекции	354
20.2.13. Заболевания, проявляющиеся хронической диареей	366
20.2.14. Некротический энтероколит	378
20.2.15. Синдром короткой кишки	387
Контрольные вопросы	392
ГЛАВА 21. Заболевания желез внутренней секреции	
(<i>Е.В. Плотникова, Ю.Л. Скородок, Н.П. Шабалов</i>)	393
21.1. Заболевания щитовидной железы	393
21.2. Транзиторные нарушения функции щитовидной железы	403

21.3. Сахарный диабет	405
21.4. Заболевания надпочечников	408
21.4.1. Острая недостаточность коры надпочечников	409
21.4.2. Врожденная гиперплазия коры надпочечников	410
21.4.3. Врожденная гипоплазия коры надпочечников	416
21.4.4. Лечение острой недостаточности коры надпочечников	417
21.5. Нарушения формирования пола	419
Контрольные вопросы	427
ГЛАВА 22. Болезни почек	428
22.1. Дисплазии почек	434
22.2. Гломерулопатии и расстройства функции канальцев у новорожденных	436
22.3. Интерстициальный нефрит	439
22.4. Инфекции мочевыводящих путей	441
22.5. Тромбоз почечных сосудов	442
22.6. Артериальная гипертензия у новорожденных	443
22.7. Почечная недостаточность	446
Контрольные вопросы	451
ГЛАВА 23. Хирургические болезни (Т.К. Немилова)	453
23.1. Антенатальная диагностика врожденной хирургической патологии	453
23.2. Пороки развития брюшной стенки	455
23.2.1. Омфалоцеле (грыжа пупочного канатика)	455
23.2.2. Гастрошизис	456
23.2.3. Нарушение обратного развития желточного и мочевого протоков	457
23.2.4. Пупочная грыжа	458
23.2.5. Паховые грыжи	459
23.3. Атрезия пищевода	460
23.4. Врожденный изолированный трахеопищеводный свищ	462
23.5. Врожденная кишечная непроходимость	462
23.6. Болезнь Гиршпрунга	468
23.7. Аноректальные аномалии	469
23.8. Синдром дыхательных нарушений	470
23.8.1. Врожденная диафрагмальная грыжа	470
23.8.2. Спонтанный пневмоторакс новорожденных	473
23.8.3. Аномалии легких и бронхов	474
23.9. Экстрофия мочевого пузыря	476
23.10. Тератомы крестцово-копчиковой области	477
23.11. Спинномозговая грыжа	478
23.12. Синдром «опухоли» в животе и пороки развития почек и мочевых путей	480
23.13. Травма органов брюшной полости и забрюшинного пространства	483
23.14. Перитонит	485
Контрольные вопросы	492

ГЛАВА 24. Профилактика инфекций новорожденных, связанных с оказанием медицинской помощи (<i>А.В. Любимова, Н.П. Шабалов</i>)	493
24.1. Основные возбудители инфекций новорожденных, связанных с оказанием медицинской помощи	495
24.2. Источники инфекции	497
24.3. Факторы передачи	497
24.4. Инфекционный контроль	498
24.4.1. Иммунный статус	500
24.5. Общие принципы профилактики инфекций новорожденных детей	500
24.5.1. Гигиена рук	500
24.5.2. Контактные меры предосторожности	507
24.6. Общие рекомендации профилактики инфекций в родильном доме	508
24.7. Профилактика инфекций различной локализации	510
24.7.1. Омфалит	510
24.7.2. Конъюнктивит	511
24.7.3. Инфекции кожи и подкожной клетчатки	512
24.7.4. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока	514
24.7.5. Пневмония, связанная с искусственной вентиляцией и респираторной терапией	515
24.7.6. Меры по купированию вспышек в отделении реанимации новорожденных	517
24.7.7. Неэффективные мероприятия	519
Контрольные вопросы	520
ГЛАВА 25. Респираторная терапия (<i>С.Л. Иванов, М.В. Фомичев</i>)	522
25.1. Биомеханика дыхания	522
25.2. Эндотрахеальная интубация	525
25.3. Кислородотерапия	528
25.4. Неинвазивная респираторная поддержка	532
25.5. Традиционная искусственная вентиляция легких	537
25.6. Высокочастотная искусственная вентиляция легких	553
25.7. Терапия сурфактантом	567
25.8. Ингаляция оксида азота	571
25.9. Респираторная поддержка при некоторых заболеваниях (РДС, САМ, ПЛГН, БЛД)	578
Контрольные вопросы	585
ГЛАВА 26. Антибактериальная терапия в период новорожденности (<i>Н.П. Шабалов, А.С. Колбин</i>)	587
26.1. Основные группы антибиотиков, применяемых у новорожденных	602
26.1.1. β-Лактамные антибиотики	602
26.1.2. Нежелательные явления β-лактамов	606
26.1.3. Аминогликозиды	608
26.1.4. Макролиды	610
26.1.5. Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин)	611
26.1.6. Хлорамфеникол (левомицетин)	612

26.1.7. Ванкомицин	613
26.1.8. Оксазолидиноны (линезолид)	614
26.1.9. Фторхинолоны	615
26.2. Другие химиотерапевтические средства	617
26.2.1. Метронидазол	617
26.3. Фармакокинетика антибиотиков у новорожденных	618
26.4. Использование препаратов иммуноглобулинов для внутривенного вливания в неонатологии	621
Контрольные вопросы	639
ГЛАВА 27. Боль и обезболивание в неонатологии (С.Л. Иванов, Н.П. Шабалов)	640
Контрольные вопросы	649
ГЛАВА 28. Ятрогения в неонатологии	650
Контрольные вопросы	667
Рекомендуемая литература	668
Приложения	671
Приложение I. Методическое письмо «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям»	671
Приложение II. Профиль угнетения–раздражения (Пальчик А.Б., 1993)	698
Приложение III. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятая 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения	703
Приложение IV. Основные показатели лабораторных и других исследований новорожденных	720
Приложение V. Влияние антибиотиков на иммунный статус организма	726
Приложение VI. Методические рекомендации «Организация оказания помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.04.2020 г.	728
Предметный указатель	740

Глава 14

СЕПСИС

Сепсис — инфекционное заболевание, в основе патогенеза которого лежат неадекватный синдром системного воспалительного ответа и дисфункция фагоцитарно-макрофагальной системы, приводящие к органной дисфункции, 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 (ACCP) 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. Превалирование SIRS-компонента проявляется кардиоваскулярной компрометацией (септический шок, коллапс, стимулированный апоптоз). Превалирование 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.

В 2016 г. на III Международном конгрессе по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3) дано следующее определение: «Сепсис характеризуется появлением в связи с инфекцией органной дисфункции по шкале SOFA, оцениваемой в 2 и более баллов, а септический шок является клиническим вариантом течения сепсиса с развитием артериальной гипотензии, не устраняемой посредством инфузии, гиперлактатемией (лактат плазмы крови более 2 ммоль/л) и требующей использования катехоламинов для поддержания среднего артериального давления выше 65 мм рт.ст.». Соответственно, понятие «синдром системного воспалительного ответа» исключено из определения сепсиса и термин «тяжелый сепсис» должен быть предан забвению.

Б.Р. Гельфанд и соавт. в книге «Сепсис. Классификация, клинико-диагностическая концепция, лечение» (2017) пишут, что для скрининга используют тест экспресс-SOFA, позволяющий предполагать наличие сепсиса по клиническим признакам без лабораторных исследований: снижение уровня сознания до 13 баллов и менее по шкале комы Глазго, снижение систолического артериального давления менее 100 мм рт.ст., частота дыхания 22 в минуту и более. Каждому из этих признаков придается по одному баллу. При наличии двух или трех баллов вероятность присутствия инфекции в варианте сепсиса составляет около 80% и риск смерти в 3–14 раз выше, чем у больных, имеющих менее двух баллов (Б.Р. Гельфанд и соавт., 2017). Мы считаем, что у новорожденных не следует исключать понятие «синдром системного воспалительного ответа» из определения сущности сепсиса как болезни, и, конечно, критерии органной дисфункции другие (см. табл. 14.4).

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 ИЛ-4, ИЛ-13;
- 10) низкая продукция ИЛ-12, ИЛ-15 в ответ на стимуляцию — одна из причин малой продукции ИЛ-2 и γ -IF;
- 11) низкая продукция ИЛ-2 и γ -IF Т-клетками, пониженная клеточная цитотоксичность вследствие недостаточной продукции перфорина;
- 12) низкая продукция ФНО α , 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 неответственность 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).

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 1–2 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 стрептококком 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.

Engmang С. и Barta V. приводят в Avery's diseases of the newborn 10-го издания (2018) следующие сведения о возбудителях сепсиса у 834 новорожденных детей с ранним и 835 детей с поздним неонатальным сепсисом и детей второго месяца жизни (табл. 14.2)

Таблица 14.2. Этиология сепсиса (частота выделения бактерий в процентах от числа выделенных) у детей в развивающихся странах (Zaidi A.R. et al., 2009)

Изолированные организмы	≤3-го дня жизни, %	7–59 дней жизни, %
<i>Staphylococcus aureus</i>	17,3	13,7
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,4	9,7
Group B Streptococci	13,1	11,5
Group D Streptococci/Enterococcus	5,3	0,8
Group G Streptococci		0,1
<i>Viridans streptococci</i>	0,4	0,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,1	12,3
Другие <i>Streptococcus species</i> /неуточненные	2,3	0,4
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,5	0,2
Другие грамположительные		3,2
Все грамположительные бактерии	40,2	51,8
<i>Klebsiella species</i>	26,4	5,6
<i>Escherichia coli</i>	12,6	9,3
<i>Pseudomonas species</i>	5,9	1,8
<i>Enterobacter species</i>	3,6	1,2
<i>Serratia species</i>	0,5	0,1
<i>Proteus species</i>	0,6	0,1
<i>Salmonella species</i>	0,7	13,3
<i>Citrobacter species</i>	0,4	1,3
<i>Moraxella species</i>		0,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,1	2,0
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,03	0,6
<i>Acinetobacter species</i>	2,2	1,8
Другие грамотрицательные	4,4	7,5
Все грамотрицательные бактерии	57,4	43,9
Другие	2,5	4,1

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, %
Грамположительные бактерии (всего)	31 (36,9)	26	922 (70,2)	11,2
<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)	—
Грамотрицательные бактерии (всего)	51 (60,7)	41	231 (17,6)	36,2
<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, серраций, 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.

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 годов 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.

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) противoinфекционные 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), амнионит, неблагоприятная санитарно-эпидемиологическая обстановка в родильном доме или больнице, не предотвращающая, в частности, возможность перекрестного инфици-

рования, 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 доказанного амнионита в 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, транзитным 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, амнионит;
- 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_{вт});
- 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. наслонившаяся на другую, уже существующую у больного. Резервуарами синегнойной инфекции в стационаре обычно являются увлажнители аппаратов ИВЛ, куветов, а также соединительные трубки аппаратов. Раковины, краны также могут быть местом обсеменения синегнойной палочкой, клебсиеллами. Следует подчеркнуть, что использовавшиеся ранее дезинфицирующие средства (хлорамин, Фурацилин^{*}, Риванол^{*}, нитрофенол) и 0,05–0,2% растворы хлоргексидина не только не убивают эти микробы, но синегнойная палочка и клебсиеллы даже могут использовать, например, Фурацилин^{*} и Риванол^{*} 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, сенсibiliзация и перестройка иммунологической реактивности организма;
- септицемия, септикопиемия.

Роль особенностей микробов. Эндотоксины грамотрицательных бактерий (липолисахариды, 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 одновременно вызывают поликлональную активацию В-лимфоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов, итогом чего является **ССВО — узловое звено современного понимания септического процесса**. Чувствительность новорожденных к эндотоксинам бактерий повышена из-за низкого уровня в крови белка, связывающего эндотоксина (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 картины 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, 8 и 6, γ -интерферона, фактора ингибирования миграции макрофагов, туморнекротизирующего фактора (фактор некроза опухоли, 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 γ -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_{вт}). 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 вирусных 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 мл³ 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. 14.1). Группы неонатального сепсиса по МКБ-10 представлены в приложении III.

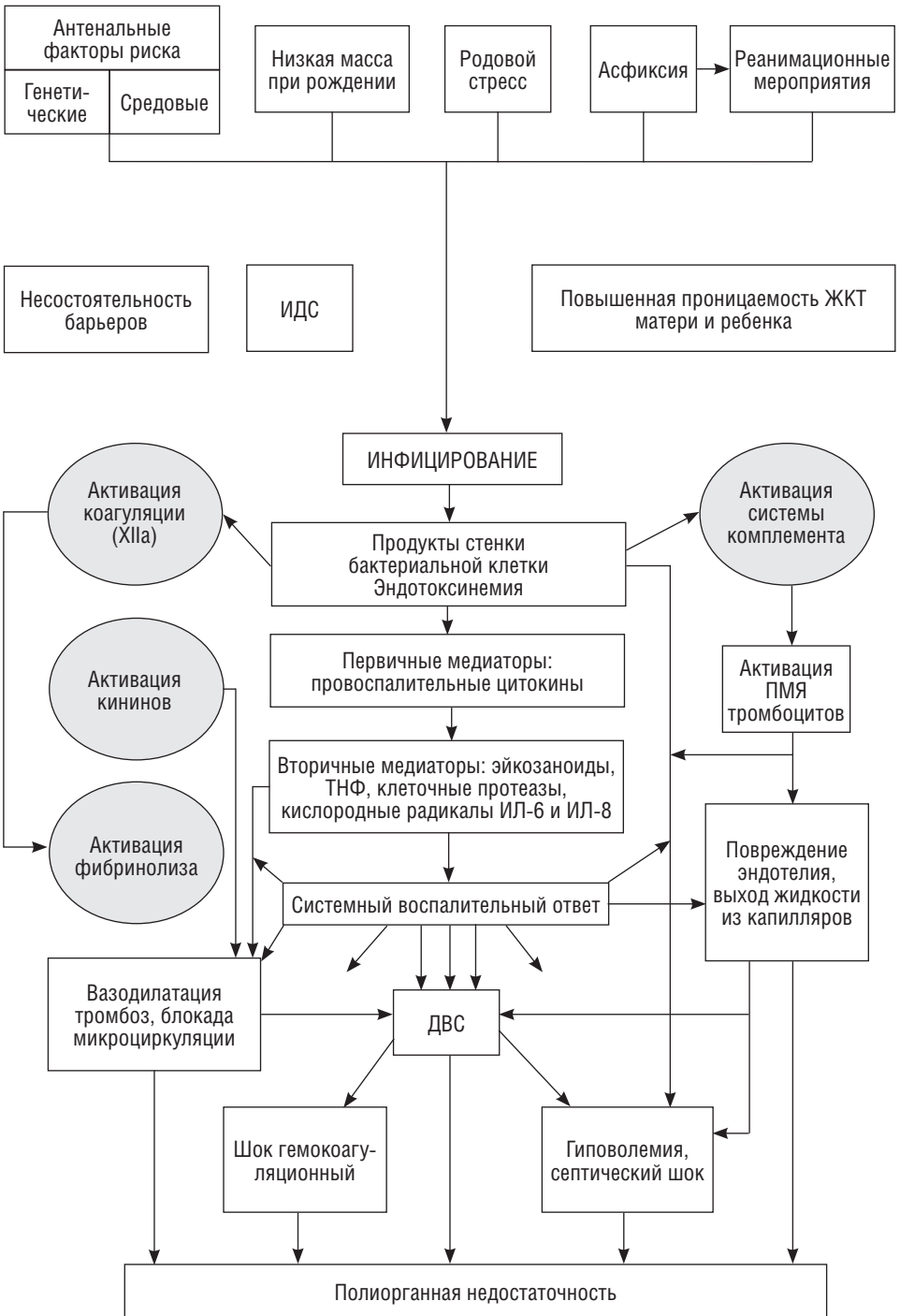
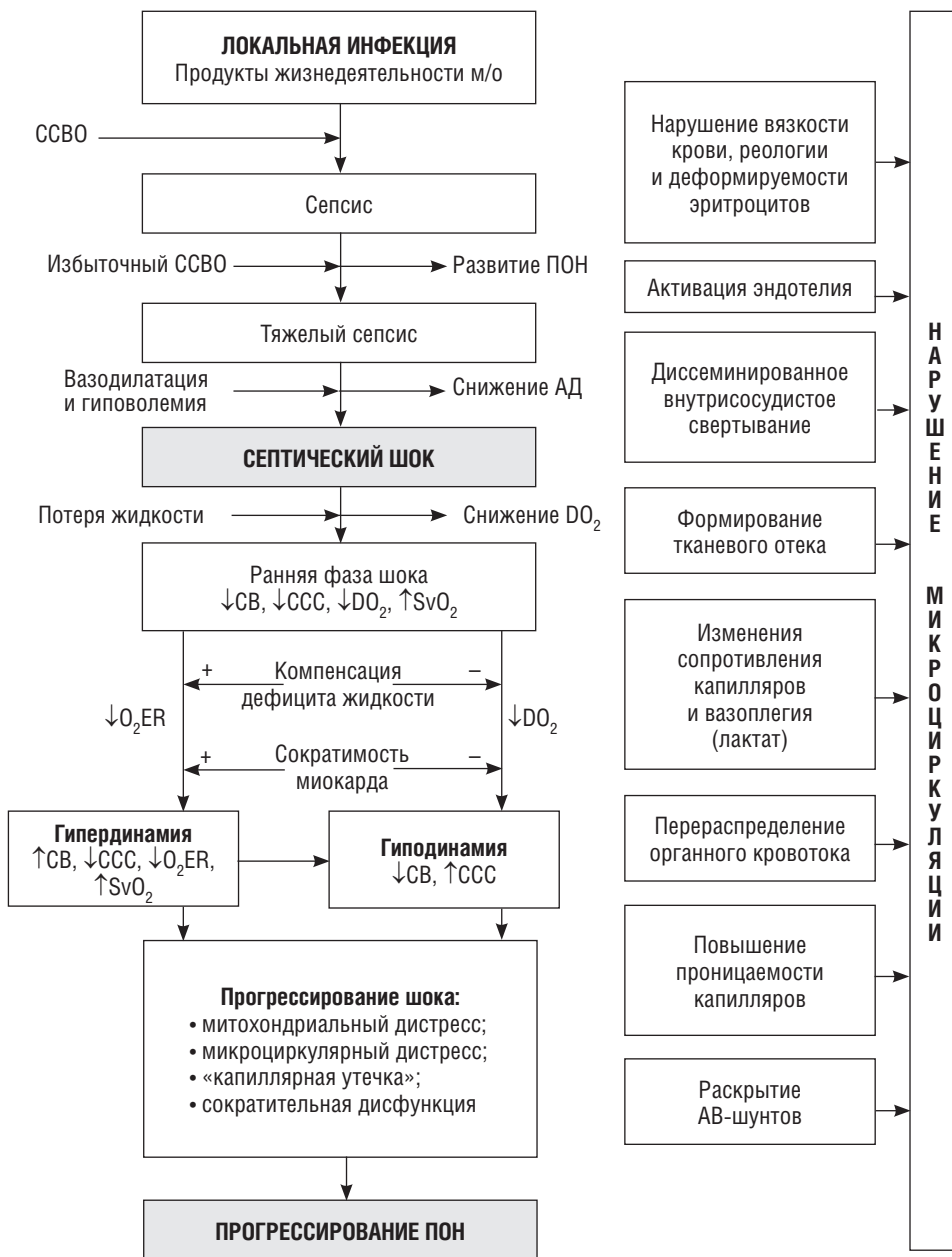


Схема 14.1. Патогенез септического процесса в неонатальном периоде



a

б

Схема 14.2. Патогенез и фазовое течение сепсиса (*a*), 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