

# **СЕПСИС НОВОРОЖДЕННОГО**

Минск БГМУ 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

# СЕПСИС НОВОРОЖДЕННОГО

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2023

УДК 616.94-022-053.31(075.8)  
ББК 57.33я73  
С31

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 19.04.2023 г., протокол № 4

Авторы: И. А. Логинова, А. А. Устинович, Е. Н. Альферович, Е. Ю. Доли-  
дович, И. И. Паюк, О. Я. Свирская

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. каф. неонатологии Белорусской ме-  
дицинской академии последипломного образования Ю. А. Устинович; каф. про-  
педевтики детских болезней Белорусского государственного медицинского уни-  
верситета

**Сепсис** новорожденного : учебно-методическое пособие / И. А. Ло-  
С31 гинова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2023. – 44 с.

ISBN 978-985-21-1320-5.

Отражены современные данные о сепсисе новорожденных, его причинах, пато-  
генезе, факторах риска, современных подходах к диагностике и лечению, методах  
профилактики и диспансеризации. Приведены концепции сепсиса 1991 г., 2001 г.,  
2016 г., проанализированы представления о Синдроме системного воспалительного  
ответа с позиций органной дисфункции у новорожденного ребенка.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического и лечебного факуль-  
тетов.

УДК 616.94-022-053.31(075.8)  
ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-1320-5

© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2023

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ИДС — иммунодефицитное состояние

ОНМТ — очень низкая масса тела

ПКТ — прокальцитонин

СДР — синдром дыхательных расстройств

СРБ — С-реактивный белок

ССВО — синдром системного воспалительного ответа

СШ — септический шок

ФНО $\alpha$  — фактор некроза опухолей

ЦНС — центральная нервная система

ЭКГ — электрокардиограмма

ЭНМТ — экстремально низкая масса тела

SOFA — шкала The Sepsis-related sequential Organ Failure Assessment

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Общее время занятия:** 7 ч.

Студент должен:

– научиться целенаправленно собирать анамнез заболевания для выявления факторов риска внутриутробного и постнатального инфицирования плода и новорожденного и состояний, предрасполагающих к возникновению септического процесса;

– уметь провести осмотр новорожденного ребенка для выявления признаков инфекционного токсикоза и входных ворот инфекции;

– назначить необходимое лабораторное обследование;

– обосновать клинический диагноз (основной, сопутствующий, осложнения) и провести дифференциальный диагноз;

– назначить рациональное комплексное лечение;

– грамотно произвести расчет питания новорожденному, болеющему сепсисом;

– составить план диспансерного наблюдения за реконвалесцентами неонатального сепсиса.

Студент должен овладеть навыками:

– целенаправленного клинического обследования ребенка;

– оценки результатов лабораторного обследования, в том числе интерпретации данных иммунограмм, гемограмм, гомеостазиограмм, результатов бактериологического и бактериоскопического исследования, инструментальных методов исследования;

– назначения и расчета энтерального и частичного парентерального питания больного ребенка;

– грамотного назначения этиопатогенетического и синдромального лечения септического процесса у новорожденного с учетом фармакокинетики и фармакодинамики соответствующих препаратов.

**Цель занятия:** научиться диагностике сепсиса у новорожденных детей, составлению плана комплексной терапии этого заболевания и организации мероприятий по профилактике сепсиса и диспансеризации больных, перенесших сепсис.

**Задачи занятия:**

1. Изучить вопросы этиопатогенеза, классификации, диагностики и лечения сепсиса новорожденных, частоту заболеваемости сепсисом, его удельный вес в структуре заболеваемости и смертности новорожденных.

2. Уметь поставить диагноз сепсиса новорожденных, имея представление о классификации (клинической и по МКБ-10) сепсиса новорожденных с учетом клинической картины различных форм сепсиса.

3. Проводить дифференциальную диагностику сепсиса новорожденных.

4. Знать принципы комплексного лечения сепсиса новорожденных, организацию и проведение диспансерного наблюдения за детьми, перенесшими это заболевание.

5. Владеть вопросами профилактики сепсиса у новорожденных детей.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для успешного освоения темы студенту необходимо повторить из курсов: анатомии человека, гистологии (эмбриологии), нормальной и патологической физиологии, микробиологии: особенности жизнедеятельности возбудителей патологического процесса у человека.

**Контрольные вопросы к исходному уровню знаний:**

1. Характеристика бактериальных (патогенных и условно патогенных), вирусных, атипичных и паразитарных возбудителей.

2. Знание лабораторных тестов, используемых для диагностики инфекционных заболеваний.

3. Понятие о патофизиологическом процессе инфекционного генеза.

4. Знание инфекционных болезней у взрослого человека.

5. Знание основ антибактериальной терапии.

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Становление биоценоза и состав нормальной флоры кишечника у новорожденных (кафедра микробиологии, детских инфекций).

2. Дисбактериоз, степени тяжести и клинические проявления (кафедра детских инфекций).
3. Понятие о «госпитальных» штаммах микроорганизмов и госпитальной инфекции (кафедра микробиологии).
4. Характеристика инфекционного токсикоза (кафедра инфекционных болезней, детских инфекций).
5. Основные методы бактериологического исследования (кафедра микробиологии).
6. Фармакодинамика и фармакокинетика антибактериальных, витаминных, гемостатических и других препаратов у новорожденных (кафедра фармакологии, курс детской фармакологии).

## **ПОНЯТИЕ СЕПСИСА**

**Сепсис** — генерализованное инфекционное заболевание, в основе патогенеза которого лежат неадекватный синдром системного воспалительного ответа и дисфункция фагоцитарно-макрофагальной системы, приводящие к органной недостаточности иммунокомпromиссного организма на бактериальную, условно-патогенную (чаще госпитальную — нозокомиальную) инфекцию.

Термин «иммунокомпromиссный» следует понимать не только как иммунодефицитное состояние, но и как возможность избыточного, часто неуправляемого и/или извращенного иммунного ответа макроорганизма при генерализованном гнойно-воспалительном процессе.

Для сепсиса характерны:

- инфекционный токсикоз;
- генерализованное повреждение эндотелия сосудистого русла, стойкие нарушения микроциркуляции;
- расстройства системы гемостаза с компенсированным или декомпенсированным ДВС-синдромом, что приводит к полиорганной недостаточности.

## **КОНЦЕПЦИИ**

В 1991 г. на конференции Американской коллегии торакальных хирургов (АССР) и Общества медицины критических состояний (SCCM), (Сепсис 1) в клиническую практику был введен термин «синдром системного воспалительного ответа» (ССВО) — systemic inflammatory response syndrome (SIRS), предложенный R. Bone.

Критериями наличия ССВО у взрослых по предложению конференции были:

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

Варианты течения сепсиса, по мнению участников конференции, были следующими:

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

Целесообразность включения в определение сепсиса понятия ССВО была аргументирована обнаружением в крови больного сепсисом избытка провоспалительных цитокинов, хотя была также очевидна и неспецифичность ССВО. По образному выражению С. Moggi и соавт. (1996) при сепсисе наблюдается «цитокиновый шторм», т. е. неконтролируемая продукция цитокинов, причем, как провоспалительных, так и противовоспалительных. Однако, известно, что ССВО может наблюдаться при любом экстремальном состоянии: шоке, ожогах, тяжелой гипоксии, гиповолемии, травмах, отравлении органическими или неорганическими соединениями, электротравме и пр.

В 1996 г. автором термина SIRS был предложен термин CARS (компенсаторный противовоспалительный ответ — compensatory antiinflammatory response syndrome), а также обоснованы представления о септическом процессе как о динамическом взаимодействии SIRS и CARS. Превалирование SIRS-компонента проявляется кардиоваскулярной компрометацией (септический шок, коллапс, стимулированный апоптоз). Превалирование CARS-компонента, напротив, ведет к супрессии иммунной системы, что выражается в анергии и/или повышенной чувствительности к инфекции. На основании этого в дальнейшем школой Н. П. Шабалова были предложены гиперергический и гипоергический варианты течения неонатального сепсиса.

В 2001 г. Международная конференция по дефиниции сепсиса (М. М. Levy et al., 2003), (Сепсис 2), 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 г.;
- список этих признаков и симптомов для диагностики сепсиса представлен;
- будущее лежит в развитии системы стадийности, которая будет характеризовать прогрессирование сепсиса.

Для характеристики и определения стадии ответа организма хозяина на инфекцию была предложена 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 клинико-лабораторные критерии сепсиса у взрослых согласно Международной конференции по дефиниции сепсиса (M. M. Levy et al., 2003) были определены следующим образом:

- лихорадка (температура выше 38,0 °С);
- гипотермия (температура менее 36,0 °С);
- частота сердечных сокращений более 90 в минуту или более двух квадратичных 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;
- 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 сепсиса: «Сепсис — это угрожающая жизни дисфункция органов вследствие извращенной реакции ответа организма на инфекцию, ключевым признаком кото-



рой является то, что ответ организма повреждает его же собственные ткани. Сепсис характеризуется появлением в связи с инфекцией органной дисфункции по шкале SOFA (The Sepsis-related sequential Organ Failure Assessment), оцениваемой в 2 и более баллов, а СШ является клиническим вариантом течения сепсиса с развитием артериальной гипотензии, не устраняемой посредством инфузии; гиперлактатемией (лактат плазмы крови более 2 ммоль/л), требующей использования катехоламинов для поддержания среднего артериального давления выше 65 мм рт. ст.».

Соответственно, понятие «синдром системного воспалительного ответа» было 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). Критерии 3-го Международного консенсуса по сепсису и септическому шоку, входящие в шкалу SOFA, касаются детей старше 12 лет и взрослых. По мнению Н. П. Шабалова и соавт. (2020), у новорожденных не следует исключать понятие «синдром системного воспалительного ответа» из определения сущности сепсиса как болезни, и, конечно, критерии органной дисфункции другие.

## ПРЕДПОСЫЛКИ

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 со 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, родо-

вым стрессом и переходным периодом из условий внутриутробного развития к внеутробному. Физиологический неонатальный иммунодефицит усиливается при малых сроках гестации, дефиците питания и нарушении здоровья беременной, хронической антенатальной гипоксии и т. д.

3. Особенности 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.

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.

Особенности статуса новорожденных, обуславливающие повышенную чувствительность к инфекции следующие:

- 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  $\gamma$ -IF;
- 11) низкая продукция ИЛ-2 и  $\gamma$ -IF Т-клетками, пониженная клеточная цитотоксичность вследствие недостаточной продукции перфорина;
- 12) низкая продукция ФНО $\alpha$ , GM-CSF, M-CSF;

- 13) функция НК (naturalkiller) подавлена (неидентифицированной популяцией клеток);
- 14) низкие уровни IgM, IgA;
- 15) слабая экспрессия CD21 на неонатальных В-лимфоцитах, ответственных за неспособность к ответу на полисахаридные детерминанты (т. е. за повышенную чувствительность к инфекциям, вызываемым капсульными бактериями).

## ЧАСТОТА

Инфекционные заболевания — самая распространенная патология периода новорожденности. До 2 % новорожденных инфицируются внутриутробно (преимущественно в родах), 10 % — на первом месяце жизни (Б. Дж. Столл, 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 (Т. Л. Гомелла и др., 2014).

Согласно исследованиям 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, при этом отмечено ее снижение в 3 раза на фоне антибиотикопрофилактики в родах матерям группы высокого риска (в т. ч. инфицированных стрептококком группы В); однако, частота поздно начинающегося сепсиса остается неизменной — 0,3–0,36 на 1000 живорожденных.

## ЭТИОЛОГИЯ

Различают две группы больных сепсисом — с ранним и поздним началом. Для *раннего сепсиса* (начало до 5-х суток жизни, источник инфекции — родовые пути) характерны молниеносное вовлечение в процесс многих органов и систем, пневмония — наиболее частый очаг. Для *сепсиса с поздним*

*началом* (после 5-го дня жизни, источником микроорганизмов могут быть как родовые пути матери, так и постнатальная окружающая среда) типично медленно прогрессирующее течение, клиническим проявлением является появление фокальных очагов, самый частый из которых — менингит. Летальность при сепсисе с ранним началом — 10–20 %, при позднем — 5–10 %.

По данным Avery's diseases of the newborn 10-го издания (2018) (С. Engman и V. Barta), при раннем начале бактериальных инфекционных процессов у новорожденных 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 высеиваются грамположительные кокки (коагулазоотрицательный и реже золотистый стафилококк и энтерококк).

В последние годы возросла частота выделения грамотрицательных бактерий — клебсиелл, серраций, акинетобактеров, а также грибов рода *Candida*, как возбудителей госпитальных инфекционных процессов у новорожденных. Примерно у 5–10 % детей с неонатальным «катетерным» сепсисом выделяют анаэробы (чаще *Bacteroides fragilis*). Безусловно, 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 СШ. Если обычно на антиген реагирует один Т-лимфоцит из 10 тысяч, то суперантигены способны активировать каждый пятый Т-лимфоцит. У части детей неонатальный сепсис возникает на фоне вирусной инфекции, как внутриутробной, так и приобретенной, что можно расценивать как триггерный механизм для генерализованного бактериального процесса. 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**

Выделяют 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%-ным 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 инфицирования, бактериальной колонизации при инструментальных манипуляциях, «групповой» гнойно-септической заболеваемости;
- тяжелые бактериальные инфекционные процессы у матери в момент или после родов.

Так, согласно данным Дж. Сигела и Г. Мак-Кракерна (1991), наличие у матери доказанного амнионита в родах увеличивает риск сепсиса у доношенных детей 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

К факторам высокого риска развития неонатального сепсиса относятся следующие:

- многочисленные аборты в анамнезе;
- гестоз у матери, продолжавшийся более 4 нед.;
- ОРЗ (острые респираторные заболевания) в последнем триместре беременности;
- хронические очаги инфекции, прежде всего в урогенитальной сфере, желудочно-кишечном тракте у матери, дефицитное питание матери во время беременности, амнионит;
- наличие у матери в родовых путях стрептококка группы В или его антигенов;
- клинически выявленный бактериальный вагиноз у матери;
- безводный промежуток более 12 ч;
- клинически выраженные бактериальные инфекционные процессы у матери непосредственно до родов и в родах, в частности, хориоамнионит, эндометрит после родов;
- рождение ребенка с ОНМТ и ЭНМТ;
- асфиксия при рождении или другая патология, потребовавшая реанимационных пособий и/или длительного (более 3 дней) воздержания от энтерального питания;
- хирургические операции, особенно с обширным травмированием тканей;
- врожденные пороки развития с повреждением кожного покрова, ожоги;
- СДР и отек легких;
- респираторный дистресс-синдром взрослого типа (СДР взрослого типа);
- многодневная катетеризация пупочной и центральных вен;
- внутриутробные инфекции;
- наследственные иммунодефициты; смерть предыдущих детей в семье от инфекций до 3 месяцев жизни;
- сочетанные пороки развития или более 5 стигм эмбриогенеза;
- длительные и массивные курсы антибактериальной терапии у матери в последний месяц беременности;
- 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%-ные растворы хлоргексидина не только не убивают эти микробы, но для некоторых микроорганизмов (синегнойная палочка, клебсиеллы) могут быть источниками 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, сенсibilизация 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 — аденозинтрифосфорной кислоты) 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 эндотоксины (1/10 по сравнению с детьми школьного возраста и взрослыми).

ДВС-синдром — закономернейшее проявление СШ, но у детей с сепсисом он не всегда бывает декомпенсированным. Согласно современной парадигме пищеварения, сформулированной еще в 1985 г. выдающимся отечественным физиологом академиком А. М. Уголевым, 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 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 (М. С. Маслов, 1956; С. Я. Долецкий, 1976; Ю. Ф. Исаков, Н. В. Белобородова, 2001; Г. А. Самсыгина, 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. В этом отличие септицемии от бактериемии.

**Иммунитет больного.** Суть септического процесса — это неспособность организма уничтожать микробы, связанная, прежде всего, с ИДС. Последнее может быть фоновым, т. е. имевшимся в организме до начала инфекционного процесса, а также закономерно возникающим в ходе заболевания как в результате действия возбудителей и их токсинов, так и вследствие терапии. Итак, сепсис практически всегда возникает у ребенка с каким-либо фоновым состоянием, которое, как правило, сопровождается ИДС. 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,  $\gamma$ -интерферона, фактора ингибирования миграции макрофагов, туморнекротизирующего фактора (ФНО $\alpha$ ). Избыток интерлейкина-1 ответственен за лихорадку, анорексию, артериальную гипотензию, депрессию ЦНС; избыток ФНО $\alpha$  — 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 (среднепочечные жирные кислоты, среднемолекулярные пептиды и др.), но снижение аэробного потребления эндотелием глюкозы и повышение продукции лактата. С другой стороны, 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 гемopoэтических факторов. С другой стороны, нейтропения может быть обусловлена прилипанием лейкоцитов к поврежденному эндотелию, особенно в сосудах легких (что приводит к развитию у больных сепсисом новорожденных СДР взрослого типа). 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 из крови. Большое количество циркулирующих иммунных комплексов в крови, содержащих избыток антигена по сравнению с комплементом, также может повреждать ткани, вследствие чего 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 агрессивно нерациональной антибактериальной терапии. Септической считается бактериемия, превышающая  $10^5$  колоний в 1 мл крови (у новорожденных многие авторы снижают эту величину до  $10^3$  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. При развитии сепсиса на фоне прогрессирующего ухудшения периферической гемодинамики развиваются признаки органной недостаточности.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

МКБ-10 содержит следующую классификацию сепсиса новорожденных: R36 Бактериальный сепсис новорожденного.

На сегодняшний день не существует единой общепринятой клинической классификации неонатального сепсиса. Н. П. Шабаловым и соавторами предложена следующая клиническая классификация неонатального сепсиса.

В клиническом диагнозе указывают:

- *время инфицирования* (внутриутробный, постнатальный);
- *этиологию*;
- *входные ворота инфекции* (сепсис пупочный, кожный (дерматогенный, риноконъюнктивальный), катетеризационный, абдоминальный, легочный, ренальный, отогенный, криптогенный);
- *клиническую форму* (септицемия, септикопиемия);
- *течение* (молниеносное, острое, подострое, затяжное);
- *период болезни* (начальный, разгара, восстановительный, реабилитации);
- наличие и характер признаков *полиорганной недостаточности* и осложнения, требующие целенаправленной терапии (декомпенсированный ДВС-синдром и тромбозы без ДВС-синдрома, анемия, непроходимость кишечника, почечная, печеночная или надпочечниковая недостаточность и др.).

## КРИТЕРИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Респираторная система.** Клиническими проявлениями являются тахипноэ, одышка, брадипноэ, апноэ, бледность либо цианоз, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, экспираторные шумы (хрюканье), потребность в дополнительных дотациях кислорода (ИВЛ, ВВЛ, др.). Лабораторными критериями респираторных нарушений являются снижение парциального напряжения уровня кислорода крови (сатурации) менее 90 %, гипоксемия ( $P_a < 70$  мм рт. ст.), гиперкапния ( $P_a > 45$  мм рт. ст.), метаболический ацидоз.

**Центральная нервная система.** Отсутствие коммуникабельности (реакции на осмотр), синдромы угнетения (вялость, апатия, заторможенность, мышечная гипотония, кома) или гипервозбудимости (двигательное беспокой-

ство, незмоциональный крик, судороги). Параклиническим подтверждением нарушений функции ЦНС являются нейросонографические признаки отека головного мозга, а в крови — повышение уровня креатинфосфокиназы и других маркеров повреждения нейрона.

**Сердечно-сосудистая система.** Артериальная гипотония, гиповолемиа, нарастание тахикардии и одышки, расширение границ относительной сердечной тупости, приглушение или глухость сердечных тонов аускультативно, акроцианоз, пастозность, отеки (спина, живот), увеличение печени, застойные явления в легких, бледность, серость (или мраморность) кожи. Дополнительными параклиническими критериями являются ишемические изменения на ЭКГ, на эхокардиографии расширение полостей сердца, недостаточность атриовентрикулярного клапана и снижение фракции выброса желудочков до 50 % от нормы.

**Печеночная система.** Нарушение пигментного обмена (желтуха с серовато-зеленоватым оттенком), кожные геморрагии, увеличение печени, задержка жидкости, признаки гипогликемии. Биохимическими подтверждениями являются гипербилирубинемия, часто с признаками холестаза (рост прямого билирубина), признаки печеночного цитолиза (увеличение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, гаммаглутаматтрансферазы, лактатдегидрогеназы), нарушение белково-синтетической функции печени (гипоальбуминемия), признаки гипокоагуляции в гемостазиограмме, гипогликемия.

**Почечная система.** Олигурия (менее 1 мл/ч на фоне адекватной инфузионной терапии), анурия, отеки. В биохимическом анализе крови увеличение креатинина (более 76 мкмоль/л в первые сутки жизни, более 61 мкмоль/л на 3-и сутки и более 46 мкмоль/л у новорожденных 7 дней и старше); азота мочевины (более 6,0 ммоль/л); калия (более 5,5 ммоль/л). Клиническая симптоматика почечной недостаточности характеризуется признаками общей интоксикации, отечным синдромом.

**Гемопозитическая система.** Бледность кожи и слизистых, кожные геморрагии. В общем анализе крови тромбоцитопения, анемия гипорегенераторная, микроцитарная, лейкопения и/или нейтропения, лимфоцитопения, токсическая зернистость нейтрофилов, индекс сдвига  $> 0,2$  при наличии «провала» (отсутствие миелоцитов и юных форм при наличии промиелоцитов), эозинопения.

**Система гемостаза.** Неонатальный сепсис сопровождается высоким риском нарушений гемостаза и развитием геморрагического синдрома, что часто ассоциировано с возникновением нетравматических церебральных кровоизлияний. Прочими проявлениями геморрагического синдрома являются кожные геморрагии, кровотечения из мест инъекций и другие кровотечения. Предпосылками к нарушению коагуляции в период новорожденности

являются совокупность особенностей плазменного звена гемостаза в виде дефицита витамин К-зависимых факторов (II, VII, IX, X), дефицита факторов контакта (XI, XII) в ассоциации с незрелостью сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (транзиторная неонатальная тромбастения).

С другой стороны, снижение активности антикоагулянтов (протеина С, S, антитромбина III) является фактором риска неонатальных тромбозов. Диагностика нарушений коагуляции основана на проведении гемостазиологических тестов (подсчет количества тромбоцитов в крови, анализ рутинной коагулограммы (тесты АПТВ, ПТВ, МНО, фибриноген, ТВ, уровень Д-димеров), при необходимости определение уровня протеинов С и S, антитромбина III. В зависимости от стадии ДВС-синдрома при сепсисе регистрируются признаки гипо- либо гиперкоагуляции в гемостазиограмме.

**Желудочно-кишечная система.** Невозможность энтерального питания, вздутие живота, повторная рвота, диарея, слизь и зелень в стуле — признаки желудочно-кишечного кровотечения. Параклиническими тестами подтверждается дисбиоз кала, патологические бактериологические высевы, признаки расстройства пищеварения в копрограмме.

**Эндокринная система.** Нарушенная терморегуляция со склонностью к быстрому охлаждению, брадикардия, метеоризм, запоры, артериальная гипотония, клинические и лабораторные признаки гипо- или гипергликемии, гипо- или гиперкальциемии, гипомагниемии, гипотироксинемии.

**Иммунологическая система.** Признаки кандидоза, падение массы тела, нозокомиальные инфекции. Лабораторно выявляется снижение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и индекса сдвига (ИС) более 0,2, лимфоцитопения, анэозинофилия, уровень IgG < 2,0 г/л, нарушение соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов. Необходимо отметить, что у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ эти тесты не всегда коррелируют с тяжестью септического процесса.

## СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК

Это подвид сепсиса, в основе которого лежат нарушения циркуляции и клеточного метаболизма, клинически проявляющийся развитием прогрессирующей артериальной гипотонии и тканевой и органной гипоперфузии, не связанной с гиповолемией, которые не устраняются проведением инфузионной терапии, а требуют назначения катехоламинов.

В основе патогенеза данного состояния лежит расстройство общей и местной циркуляции, перераспределение жидкости, снижение сосудистого тонуса и кровотока, возникающее под влиянием бактериальных экзо- и эндотоксинов, продуктов распада тканей, что ведет к критическим нарушениям функции органов и тканей.

В патогенезе септического шока выделяют 4 стадии:

1. Уменьшение объема циркулирующей крови при отсутствии серьезных гемодинамических проявлений.
2. Начальная декомпенсация с перераспределением объема циркулирующей крови, централизацией кровообращения.
3. Поздняя декомпенсация с резким снижением АД, ухудшением периферического кровообращения.
4. Агональная, когда развивается депрессия гемодинамики и функций головного мозга.

Различают «теплый» и «холодный» шок. Для «теплого» шока характерны гиперемия кожи, горячие конечности, лихорадка, тахикардия; артериальное давление в пределах нормы или слегка понижено, пульсовое давление не изменено; имеются олигурия, расстройство сознания (апатия, сомноленция) либо психомоторное возбуждение. «Холодный» шок проявляется бледностью кожи, выраженными нарушениями микроциркуляции (холодные конечности, снижена периферическая пульсация), тахикардией, гипотензией, олигоанурией менее 1 мл/кг/ч, сопором, комой.

Для оценки степени нарушения сознания разработана Педиатрическая шкала комы Глазго (Санкт-Петербург), представленная в таблице.

**Педиатрическая шкала комы Глазго (Санкт-Петербург)**

Тест	Возраст пациента (0–1 год)	Баллы
Открывание глаз	Отсутствует	1
	На боль	2
	На звук	3
	Спонтанное	4
Эмоциональная реакция на боль или речевая активность	Отсутствует	1
	Гримаса боли	2
	Беззвучный плач	3
	Тихий плач	4
	Громкий плач	5
Общая двигательная активность (спонтанная или на боль)	Отсутствует	1
	Патологическое разгибание	2
	Патологическое сгибание	3
	Отдергивание	4
	Двигательное возбуждение	5
	Некоординированная спонтанная двигательная активность	6

*Примечание.* Сумма баллов 13 и более — умеренное повреждение мозга; от 9 до 12 баллов — средняя выраженность повреждения мозга; от 8 и менее — тяжелое повреждение мозга.

СШ характеризуется наличием ССВО, клиническими проявлениями сепсиса новорожденных, одним из следующих объективных критериев тяжелого сепсиса (нарушение сознания; повышение уровня лактата плазмы в артериальной крови — более 1,6 ммоль/л, в венозной — более 2,2 ммоль/л при рН менее 7,25; олигурия с диурезом менее 1 мл/кг/ч в течение 2 ч), гипотензией (АД — менее 50–55 мм рт. ст.; АД систолическое — менее 30 (35) мм рт. ст. у недоношенных новорожденных, менее 40–45 мм рт. ст. у доношенных новорожденных), снижением центрального венозного давления (менее 4 см вод. ст.), положительным симптомом «белого пятна» на фоне инфузионной и кардиотонической терапии.

Обязательный атрибут СШ — ДВС-синдром, который следует рассматривать как общепатологический процесс, характеризующийся перераспределением коагуляционного потенциала крови в микроциркуляторный отсек кровообращения с формированием микротромбозов и тяжелой полиорганной дисфункции с активацией кинино-каллекрииновой системы (системы фибринолиза) и развитием кровотечения. Наряду с кровоточивостью могут стремительно развиваться множественные некрозы, в том числе стенки тонкого кишечника, кортикальных отделов почек, миокарда, мозга и др. органов, что и определяет особенности клинической картины.

СШ характеризуется тяжелой гормональной дисфункцией, что отличает его от неонатального сепсиса, протекающего без шока. Гормональная дисфункция характеризуется гиперкортизолемией (уровень кортизола превышает норму в 4 раза, в то время как при сепсисе без СШ его уровень повышается не более чем в 2 раза), гипофункцией щитовидной железы (снижением уровней тироксина и трийодтиронина, повышением тиротропного гормона), снижением соматотропного гормона, гиперинсулинизмом. Чрезмерная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая в норме обеспечивает адекватную реакцию организма на стресс, лежит в основе чрезмерной системной воспалительной реакции. А также способствует развитию неадекватной реакции на выброс адренокортикотропного гормона, т. е. является разновидностью скрытой надпочечниковой недостаточности. Снижение функциональной активности щитовидной железы обуславливает выраженное замедление окислительного метаболизма в клетках, что ограничивает адаптационные возможности организма новорожденного ребенка. Низкое содержание соматотропного гормона в условиях базальной гиперкортизолемии способствует бурному развитию некротических процессов вследствие отсутствия действия данного гормона, в норме тормозящего процессы воспаления. Летальность при СШ достигает 80 %.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Диагноз сепсиса — клинический, генерализацию инфекционного процесса можно предположить на основании комплекса клинико-лабораторных данных, однако абсолютных симптомов или лабораторных признаков, характерных для сепсиса, нет.

Продром не имеет четко очерченных признаков. При внутриутробном сепсисе инфицирование может проявиться сразу после рождения под многообразными «масками»: асфиксия, респираторный дистресс-синдром, геморрагическая болезнь, изоиммунизация, сопровождаться нестабильной гемодинамикой и неврологическими расстройствами.

Предвестниками могут быть: снижение двигательной активности и аппетита, частые срыгивания, затянувшаяся желтуха, «плоская» весовая кривая или вторичная убыль массы тела, увеличение печени и селезенки, периферических лимфатических узлов, гнойные заболевания кожи и подкожной клетчатки, а также пупочной ранки, в том числе вторично вскрывшийся пупок. Клинические симптомы могут быть не выражены, возможно только наличие признаков интоксикации без явного очага инфекции. Необходимо учитывать, что у новорожденных клиника инфекции может сочетаться с проявлениями постгипоксического синдрома и неврологическими расстройствами различного генеза, что затрудняет оценку интоксикации.

Следует обращать внимание на внешний вид больного: бледность, цианотичный, серый, землистый колорит кожи, часто с желтизной и геморрагиями, расширение венозной сети живота и груди, пастозность подкожно-жировой клетчатки должны насторожить врача в отношении септического процесса.

В разгаре заболевания выделяют следующие патологические синдромы:

- энцефалопатический (мышечная гипотония, гипорефлексия, быстро истощаемое беспокойство, тремор, судороги, адинамия, нарушения терморегуляции, признаки внутричерепной гипертензии);
- респираторный (одышка, апноэтический тип дыхания при отсутствии рентгенологических изменений в легких, аускультативные данные);
- кардиоваскулярный (расширение границ сердца, аритмии, глухость сердечных тонов, мраморный рисунок кожи, отечность кожи и мягких тканей, гепатомегалия);
- желудочно-кишечный (срыгивания, часто с желчью, рвота, метеоризм, неустойчивый стул, анорексия);
- дистрофический (отсутствие прибавки в массе тела, снижение тургора тканей, сухость и шелушение кожи, опрелости, заостренные черты «сердитого», маскообразного лица, склерема);
- анемический (бледность, снижение гемоглобина и эритроцитов);



- геморрагический (повышенная кровоточивость, геморрагическая сыпь, изменения в гемостазиограмме);
- гепатолиенальный (увеличение печени и селезенки, признаки патологической желтухи).

**Особенности течения сепсиса у недоношенных детей.** Течение септического процесса у недоношенных, особенно с ОНМТ и ЭНМТ, чаще подострое (затяжное, вялое), при этом очень типичным является одышка с периодами брадипноэ и апноэ, брадикардия, снижение или угнетение физиологических и сухожильно-периостальных рефлексов, мышечная гипотония или дистония, срыгивания, рвота, неустойчивый стул, отечный синдром, склерема, бледность или желтушность кожи, субфебрилитет или гипотермия, геморрагический синдром. В процессе интенсивной терапии тяжесть состояния может быть усугублена присоединением респираторной инфекции, признаками инфекционного поражения кишечника с развитием некротизирующего энтероколита, постепенным появлением других очагов инфекции (пневмония, менингит, остеомиелит, пиелонефрит).

Постепенное возникновение очагов инфекции в местах «выхода» микробных патогенов из крови Г. Н. Сперанский назвал «септическим кольцом». При появлении гнойного очага в кишечнике возможен симптом «скрывшегося пупка», когда через внезапно образовавшийся дефект в околопупочной области выпадают кишечные петли.

## **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СЕПСИСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

**Стафилококковый сепсис.** Для него характерны локальный гнойные поражения кожи и подкожной клетчатки и пупка (везикулопустулез, пузырьчатка, некротическая флегмона, омфалит), костей (остеомиелит), глаз, реже — ушей. Доминируют признаки острого токсикоза, выражен синдром возбуждения, гипертермия, полиадения. Частым проявлением стафилококкового сепсиса является менингит, возможно появление очага отсева в легких в виде пневмонии. Лабораторно отмечается гиперлейкоцитоз, резкий сдвиг влево, появление острофазовых белков.

*Остеомиелит* — воспаление костного мозга, которое распространяется на компактное и губчатое вещество кости и надкостницу. Чаще поражаются бедренные и плечевые кости. Путь проникновения инфекции — гематогенный. Клинически остеомиелит проявляется как усилением интоксикационного синдрома, так и внезапным появлением локальной симптоматики: ограничение подвижности конечности, фиксированным ее положением (переразгибание в области сустава или стойкое сгибание), болезненности при пассивных движе-

ниях, возможная крепитация в месте воспаления. Припухлость, пастозность мягких тканей могут появляться несколько отсрочено. При прорыве гноя из-под надкостницы в мягкие ткани возникает гиперемия кожи, флюктуация. Рентгенологически обнаруживается расширение суставной щели, а через некоторое время — деструкция кости. Остеомиелиты у новорожденных чаще эпифизарные (стафилококкового или стрептококкового генеза), однако при осложненном течении процесса возможен переход на метафиз, когда на второй неделе заболевания рентгенологически появляются признаки периостита.

*Стафилококковый менингит* обычно имеет классические клинические проявления: выражен интоксикационный синдром (лихорадка, возбуждение); признаки внутричерепной гипертензии (выбухание большого родничка, ригидность затылочных мышц, монотонный болезненный крик). В ликворе выявляются признаки клеточно-белковой диссоциации.

**Грамотрицательная инфекция.** Чаще протекает с клиникой угнетения ЦНС, снижением или даже утратой безусловных рефлексов, выраженной глазной симптоматикой (плавающие глазные яблоки, нистагм), гипотермией, падением массы тела, стволовыми нарушениями (приступы брадипноэ, апноэ, брадикардии); возможна как септицемия, так и септикопиемия (с появлением очагов — менингит, остеомиелит, некротический энтероколит).

*Остеомиелит* в данном случае имеет подострое течение, плохо поддается лечению, часто возникает заинтересованность метафиза.

*Грамотрицательный менингит* может не проявляться типичной неврологической симптоматикой: менингеальные симптомы обычно отсутствуют, однако в ходе течения воспалительного процесса возможно появление признаков внутричерепной гипертензии (выбухание большого родничка, ригидность затылочных мышц, превышающая физиологическую, рвота и срыгивания); нарастают явления интоксикации. В ликворе выявляют признаки белково-клеточной диссоциации (увеличение содержания белка, цитоз, снижение уровня глюкозы); необходимо помнить, что эти изменения могут появиться отсрочено.

**Синегнойный сепсис.** Этот вид сепсиса всегда нозокомиальный, им чаще болеют недоношенные дети, и развивается он на фоне тяжелых предшествующих заболеваний (внутриутробной инфекции, родовой травмы, пороков развития). Входными воротами являются обычно легкие либо места травматизации кожи.

Клинически синегнойный сепсис характеризуется выраженными симптомами интоксикации с угнетением ЦНС, гипотермией, геморрагическим синдромом, склеремой. Типичным клиническим симптомом является септическое поражение кожи — эктима гангреноза — некротические черные пятна с неприятным запахом. В лабораторных тестах обнаруживаются лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, появление дегенеративных форм

лейкоцитов, тромбоцитопения. Нередко течение синегнойного сепсиса стремительное с летальным исходом через несколько дней от начала заболевания.

**Клебсиеллезный сепсис.** Он может быть острым, даже молниеносным, но без выраженного токсикоза, болеют обычно недоношенные дети. Входными воротами обычно являются места катетеризации сосудов, травмированная кожа, реже — кишечник. Для этого вида сепсиса характерно угнетение ЦНС, гнойные очаги в легких (деструктивная пневмония), кишечнике, мозговых оболочках, реже — в костях, почках. Тяжесть состояния усугубляется развитием септического шока, декомпенсацией ДВС-синдрома.

**Анаэробный сепсис.** Им преимущественно болеют недоношенные дети — развивается некротизирующий энтероколит, клиническими проявлениями которого являются учащение стула, появление в нем патологических примесей (зелень, слизь, кровь), рвота и срыгивания застойным кишечным содержимым, ухудшение общего состояния (падение массы тела, экзикоз, гипорефлексия, вялость). Быстро развивается отечный синдром, преимущественно с пастозностью внизу живота, появляется болевая реакция при его пальпации. Появление локальных признаков перитонита сопровождается ухудшением общего состояния (одышка, бледность, мышечная гипотония, падение артериального давления). Течение заболевания всегда очень тяжелое.

**Гемофильный сепсис.** Обычно является внутриутробным, протекает всегда бурно, типичные очаги — пневмония, остеомиелит, реже — эндокардит, перитонит.

Гетерогенность (вариабельность течения) неонатального сепсиса очевидна. Как было указано выше, на основании анамнестических данных, клинической картины и лабораторных данных (гемостазиологические, гормональные, иммунологические, клеточные) И. П. Шабаловым и его школой сформулирована концепция двух вариантов течения СН — гипо- и гиперергического.

*Гипоергический вариант* развивается у детей с изначально незрелой гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой, когда отсутствует адекватная инфекционному процессу гиперпластическая реакция со стороны кроветворения, в клетках крови выражены дегенеративные изменения. Имеют место тяжелые нарушения обмена веществ, грубый энергетический дефицит. В очаге воспаления выражены деструктивные изменения.

Этот вариант течения чаще развивается у недоношенных новорожденных, детей с признаками задержки внутриутробного развития, а также на фоне морфофункциональной незрелости, у которых недостаточен уровень пассивного иммунитета. Статус детей характеризуется белковым и цитокиновым дефицитом и, как следствие, недостаточной дезинтоксикационной способностью крови, т. е. это «дефицитный» вариант ССВО. Входными воротами для возбудителя (синегнойная палочка, клебсиелла, коагулазонегатив-

ный стафилококк, грибы) являются травмированная кожа и слизистые, места стояния катетеров, кишечник, легкие — при длительной ИВЛ.

Клиническая картина характеризуется гипотермией, последовательным появлением очагов инфекции (пневмония, инфекция мочевых путей, менингоэнцефалит, некротический энтероколит), поздним появлением гиповолемии, гипотензии, олигурии. Характерно угнетение ЦНС, поздняя утрата коммуникабельности. Лабораторно отмечается гипорегенераторная нормохромная анемия, лейкопения, нейтропения или нейтрофилез, анэозинопения. Течение процесса подострое, начало постепенное; ухудшение состояния связано с развитием септического шока, декомпенсированного ДВС без видимой фазы гиперкоагуляции и выраженной коагулопатией потребления; летальность при этом варианте высока — 30–50 %.

При *гиперергическом варианте* течения максимально выражена пролиферативная реакция соединительной ткани и крови, доминируют реакции гиперпродукции противовоспалительных цитокинов («протеолитический взрыв»). Чаще развивается у доношенных, у которых не имеется признаков незрелости гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Входными воротами для возбудителя (стрептококк группы В, листерии, ишерихии, золотистый стафилококк) могут быть родовые пути матери, а также те, что и при гипоергическом варианте.

В клинике отмечается бурное начало, доминирует стойкая гипертермия, одновременное появление нескольких очагов инфекции. Рано развивается утрата коммуникабельности, ступора, могут быть эпизоды кратковременного возбуждения. В отличие от гипоергического варианта течения, гиповолемия, гипотензия, олигурия — ранние, ДВС-синдром развивается быстро, он достаточно компенсирован, характеризуется колебательным характером гемостазиологических параметров с выраженной направленностью к гиперкоагуляции. Лабораторные данные выявляют нормохромную регенераторную анемию, лейкоцитоз, нейтрофилез с регенеративным сдвигом до промиелоцитов, моноцитоз, эозинофилию. Летальность — 10–20 %.

Необходимо отметить, что возможен переход одного варианта сепсиса в другой.

## КРИТЕРИИ СЕПСИСА

Как уже указывалось, диагноз сепсиса — клинический, поэтому существуют признаки, согласно которым его можно заподозрить.

*Критерии вероятного сепсиса:*

1. Длительная (более 3 дней) лихорадка или прогрессирующая гипотермия (менее 35,5 °С).

2. Нарушение микроциркуляции в сочетании с тахикардией или брадикардией.

3. Дыхательная недостаточность, не связанная с синдромом дыхательных расстройств или аспирацией.

4. Прогрессирующий отечный синдром.

5. Прогрессирующий геморрагический синдром.

6. Желтушность, гепатоспленомегалия.

7. Шок.

Наличие 4 из 7 синдромов позволяет предположить диагноз неонатального сепсиса и начать весь комплекс интенсивной терапии.

ССВО характеризуется следующими *клиническо-лабораторными критериями*:

1. Расстройство терморегуляции (лабильность температуры: гипертермия  $> 38,0$  °С или гипотермия  $< 36,0$  °С).

2. Одышка или тахипноэ более 60 в 1 мин (более 2SD от среднего возрастного показателя) либо брадипноэ менее 30 в 1 мин (более 2SD от среднего возрастного показателя), либо длительные приступы апноэ более 5 с.

3. Тахикардия более 160 (180) ударов в 1 мин (более 2SD от среднего возрастного показателя) либо брадикардия менее 110 (100) ударов в 1 мин (менее 2SD от среднего возрастного показателя), симптом «белого пятна» более 3 с.

4. Утрата коммуникабельности, анорексия, синдром угнетения ЦНС либо судорожный синдром.

5. Олигурия на фоне адекватной инфузионной терапии (диурез менее 0,5 мл/кг/ч в первые сутки жизни, менее 1 мл/кг/ч в последующие дни жизни).

6. Наличие гнойно-воспалительного очага и/или бактериемии.

7. Изменения в гемограмме (см. ниже).

*Диагностические критерии неонатального сепсиса:*

1. Внезапно возникший тяжелый метаболический лактат-ацидоз с гипокапнией.

2. Лейкоцитоз или лейкопения (лейкоцитоз более  $30\,000 \cdot 10^9/\text{л}$  в 1-е сутки жизни, более 20 000 на 2–7-е сутки жизни, более 15 000 после 7 суток жизни; лейкопения, соответственно, менее 5000, менее 3000, менее 3000).

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

4. Токсическая зернистость нейтрофилов.

5. ИС  $> 0,2$  и ЛИИ  $> 2$ ; ускоренная СОЭ.

Расчеты индексов:

ИС = (миелоциты + юные + палочкоядерные) / сегментоядерные.

В норме ИС = 0,1–0,2.

ЛИИ = (плазматические нейтрофилы + миелоциты + юные + сегментоядерные) / (лимфоциты + моноциты + эозинофилы + базофилы).

В норме ЛИИ менее 2.

6. Тромбоцитопения (менее  $150 (100) \cdot 10^9/\text{л}$ ).

7. Анемия.

8. Внезапно возникшее укорочение или удлинение АЧТВ, ПТВ, МНО, Д-димеров и другие изменения коагулограммы, свидетельствующие в пользу гипер- или гипокоагуляции.

9. Гипопротеинемия, диспротеинемия, увеличение гаптоглобина (норма 0,9–1,4 (2) г/л, уремия (повышение мочевины более 7 ммоль/л, повышение креатинина более 0,1 ммоль/л), признаки печеночного цитолиза, гипербилирубинемия.

10. Бактериемия (гемокультура — «золотой стандарт» в диагностике сепсиса; забор крови осуществляется из 3 периферических сосудов в объеме не менее 1 мл).

11. Гипергликемия более 6,5 (7) ммоль/л либо гипогликемия менее 2,2 ммоль/л на фоне адекватной подачи глюкозы.

12. Гиперкалиемия более 7,0 ммоль/л.

13. Бактериологические высевы из любого материала (кровь, моча, гной, ликвор, стул, отделяемое из локальных очагов) / диагноз сепсиса можно считать бактериологически подтвержденным, если из трех разных биотопов высевается один и тот же микроб или микробная ассоциация.

14. Исследование последа (гнойно-воспалительные изменения в нем при наличии клинических проявлений неонатального сепсиса почти всегда свидетельствует в пользу внутриутробного сепсиса).

15. Иммунологический мониторинг (снижение уровня IgG с повышением IgM; либо снижение IgG при снижении уровня IgM до 0; снижение НСТ-теста (норма 5–8 %), что свидетельствует в пользу низкой фагоцитарной активности; увеличение уровня провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 (избыток этих цитокинов вызывает повреждение эндотелия сосудов, способствует развитию ДВС-синдрома), увеличение ФНО $\alpha$  (имеет важное значение в поддержании воспаления). При остром воспалительном процессе этот цитокин стимулирует хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления, увеличивает их тропность к эндотелиоцитам за счет индукции адгезии поверхности эндотелиальных клеток и нейтрофилов. ФНО $\alpha$  играет роль в хронизации процесса за счет повышения адгезии макрофагов. Избыточное образование цитокина способствует развитию септического шока, полиорганной дисфункции).

16. Увеличение церулоплазмينا (норма — 0,25–0,45–0,58 г/л); при инфекционных процессах этот показатель повышается в 2 и более раза; кроме

того, высокий уровень характерен для гепатитов, билиарного цирроза, злокачественных новообразований.

17. Белки острой фазы воспаления — это белки, вырабатываемые печенью под воздействием интерлейкина-1 при наличии воспаления. Наиболее изученным является СРБ. Повышение уровня СРБ возникает спустя 6–8 ч от начала сепсиса и достигает пика в течение 24–48 ч, превышая нормативные показатели в 10–100 раз.

*ПКТ* — это полипептид, состоящий из 116 аминокислот. В обычных условиях он расщепляется на 3 молекулы: кальцитонин, катакальцин, М-концевой пептид. ПКТ синтезируется в клетках щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, легких, печени, сердца, в лейкоцитах и сам по себе не обладает гормональной активностью. В норме его уровень не превышает 0,5 мкг/л, а при тяжелых бактериальных, паразитарных, кандидозных инфекциях при стимуляции эндотоксинов происходит резкое повышение ПКТ без повышения кальцитонина. При сепсисе значения прокальцитонина превышают 2 мкг/л, а при септическом шоке — 10 мкг/л. При этом при тяжелых вирусных инфекциях, онкопатологии, аутоиммунных и аллергических заболеваниях уровень прокальцитонина повышается незначительно, что позволяет проводить дифференциальный диагноз бактериальных и вирусных инфекций.

ПКТ — более чувствительный маркер бактериального воспаления, чем СРБ, но менее специфичный. У некоторых здоровых детей уровень прокальцитонина повышается без видимых причин. В клинической практике целесообразно использовать комбинацию ПКТ + СРБ для определения динамики воспалительного процесса и длительности антибактериальной терапии.

*Пресепсин* — маркер воспаления (норма — до 300 пг/мл), уровень более 500 пг/мл указывает на высокую вероятность сепсиса, а повышение более 1000 пг/мл характерно для септического шока.

Увеличение липополисахарид-связывающего белка, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы имеет вспомогательное значение при диагностике сепсиса.

18. Люмбальная пункция.

19. УЗИ и рентгенография, ЭКГ, ЭХО-КГ.

Итак, суммируя все выше сказанное, выделены следующие *основания для постановки неонатального сепсиса*:

1. Длительная (более 3 дней) лихорадка или прогрессирующая гипотермия (менее 35,5 °С).

2. Прогрессирующая дыхательная недостаточность при отсутствии признаков синдрома дыхательных расстройств или аспирации.

3. Прогрессирующее нарушение гемодинамики, особенно артериальная гипотензия, рефрактерная к инфузионной терапии.

4. Гиперлейкоцитоз более  $15,0 \cdot 10^9/\text{л}$  (для детей 1-х суток — более  $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , на 2–7-е сутки более  $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , старше 7-х суток — более  $15,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ) или лейкопения менее  $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$  на 1-е сутки, менее  $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$  после 1-х суток; нейтрофильный индекс более 0,3; тромбоцитопения менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Нейтрофильный индекс — это отношение числа незрелых нейтрофилов ко всему числу нейтрофилов в общем анализе крови (в норме 0,17–0,21).

5. Признаки полиорганной недостаточности, септический шок.

Наличие трех и более указанных выше признаков является основанием для предположения диагноза «сепсис» и немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и всего комплекса лечебных мероприятий. В течение 7–10 дней диагноз «сепсис» надо подтвердить либо опровергнуть. Установлено, что 1 случай документированного сепсиса приходится на 11–14 случаев подозрений на последний. Исчезновение признаков системной воспалительной реакции параллельно с санацией очага инфекции и тем более отсутствие связи ее клинических проявлений с инфекцией говорят против диагноза «сепсис» и требуют дальнейшего диагностического поиска.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Неонатальный сепсис может протекать под «масками» асфиксии, геморрагического синдрома, неврологической патологии, синдрома дыхательных расстройств, гемодинамических нарушений, расстройств пигментного обмена и пр. Диагноз «сепсис» устанавливается сразу лишь при наличии первичного септического очага и метастатических очагов с единым возбудителем + признаки ССВО.

В результате больной ребенок госпитализируется в отдельный бокс специализированного отделения. При возможности энтерального обеспечения кормить ребенка желательно грудным молоком либо адаптированными молочными смесями, привычными для ребенка. При этом кратность кормлений следует увеличить. При наличии патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и синдрома мальабсорбции рекомендуется использовать лечебные смеси, содержащие полный гидролизат белка, среднецепочечные триглицериды и отсутствие лактозы. При невозможности кормить ребенка энтерально назначают парентеральное питание с учетом потребности в основных ингредиентах.

Организация оптимального ухода предусматривает охранительный режим, профилактику вторичного инфицирования, поддержание адекватного температурного гомеостаза.



Лечение неонатального сепсиса:

**1. Антибактериальная терапия.** Основана на стремлении достичь высокой эффективности, в том числе и для госпитальной инфекции при минимальных побочных эффектах. При выборе антибактериальных препаратов в лечении сепсиса новорожденного следует руководствоваться общими положениями выбора антибиотикотерапии:

1) выбор препаратов до уточнения этиологии заболевания осуществляется в зависимости от времени возникновения (ранний или поздний неонатальный сепсис), условий возникновения (терапевтическое или хирургическое отделение, отделение интенсивной терапии и реанимации или домашние условия), локализации первичного очага;

2) препаратами выбора являются антибиотики с бактерицидным, но не родственным типом действия, обладающие активностью в отношении потенциально возможных возбудителей сепсиса, включая возбудителей-ассоциантов (деэскалационные принципы выбора антибактериальной терапии); используют максимальные возрастные дозы; при уточнении характера микрофлоры и ее чувствительности антибактериальная терапия корректируется путем смены препарата, перехода на монотерапию или на препараты более узкого, целенаправленного спектра действия;

3) предпочтение отдают препаратам, проникающим через гематоэнцефалический барьер и другие биологические барьеры организма, создающие достаточную терапевтическую концентрацию в ликворе, веществе мозга, костной, легочной и других тканях;

4) предпочтение отдают антибиотикам с наименьшей токсичностью; путь введения преимущественно внутривенный; как правило, одновременно назначают 2 препарата.

Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия при раннем неонатальном сепсисе — это полусинтетические пенициллины, ингибирующие  $\beta$ -лактамазу в комбинации с аминогликозидами; при позднем неонатальном сепсисе — цефалоспорины III поколения + аминогликозиды. Альтернативными препаратами при раннем врожденном сепсисе являются: цефалоспорины III поколения + аминогликозиды; ингибиторзащищенные карбоксипенициллины + аминогликозиды, а при позднее неонатальном сепсисе — гликопептиды, карбапенемы, ингибиторзащищенные карбоксипенициллины + аминогликозиды. При неонатальном внегоспитальном сепсисе стартовой терапией является назначение ингибиторзащищенных аминопенициллинов с аминогликозидами либо цефалоспоринов III поколения с аминогликозидами, а альтернативной терапией — назначение гликопептидов, карбапенемов, метронидазола.

Лечение неонатального госпитального сепсиса следует начинать с цефалоспоринов III поколения (либо пенициллинов) с антисинегнойным дей-

ствием + аминогликозиды, резервными препаратами являются карбапенемы, гликопептиды, метронидазол. После получения результатов бактериологического обследования антибиотикотерапию корректируют. Каждые 7–10 дней препараты меняют, при отсутствии эффекта смена производится через 48 ч. Длительность антибактериальной терапии не регламентирована; обычно она продолжается в течение всего периода разгара неонатального сепсиса.

Препаратами выбора при ведении больного с сепсисом стафилококковой этиологии являются (в порядке значимости): ванкомицин, цефалоспорины III, IV поколений, аминогликозиды, макролиды. Зафиксирована устойчивость госпитального стафилококка к тиенаму.

При грамотрицательном сепсисе целесообразно применение комбинации карбоксипенициллинов с аминогликозидами, аминогликозидов с цефалоспорином III, IV поколений. Отмечается устойчивость грамотрицательной флоры к эритромицину.

Для синегнойного сепсиса препаратами выбора являются карбоксипенициллины (противосинегнойные пенициллины), комбинация аминогликозидов с карбенициллином; синегнойная палочка слабо или не чувствительна к тиенаму.

При анаэробном сепсисе назначаются метрогил, имипенем; коли-сепсис и клебсиеллезный сепсис лечатся комбинацией цефалоспоринов III, IV поколений с аминогликозидами.

При сепсисе кандидозной этиологии препаратом выбора является каспофунгин. Фторхинолоны следует рассматривать как «терапию отчаяния», однако в некоторых случаях (в частности, при катетеризационном сепсисе) их применение оправдано.

**2. Интенсивная терапия.** Ее целью является оптимизация транспорта кислорода в условиях его повышенного потребления путем гемодинамической и респираторной поддержки.

**3. Инфузионная терапия** направлена на восстановление адекватной тканевой перфузии, нормоволемии, гликемии, коррекцию электролитных расстройств и нарушений гомеостаза, снижение концентрации медиаторов воспалительной реакции и токсических метаболитов. С этой целью используются кристаллоидные препараты — 5%-ный, 10%-ный, 20%-ный раствор глюкозы, физиологический раствор, препараты калия, натрия, кальция, магния, рассчитываемые с учетом физиологической потребности и дефицита; коллоидные препараты (10%-ный альбумин).

**4. Коррекция гемодинамики.** При гипоперфузии показан дофамин в кардиотонической дозе 5–15 мкг/кг/мин, который повышает артериальное давление за счет повышения сердечного выброса с минимальным действием на системное сосудистое сопротивление или с артериальной вазоконстрикцией при применении в дозе свыше 10 мкг/кг/мин. Имеются данные о пода-

влении синтеза и секреции ФНО $\alpha$  активированными макрофагами под действием дофамина. При необходимости более высоких доз дофамина показано введение гидрокортизона в дозе 5–10 мг/кг/сут или преднизолонa 1–2 мг/кг 3 раза в сутки. Показанием для назначения глюкокортикоидов является только ожидаемая или доказанная надпочечниковая недостаточность, которая клинически проявляется катехоламин-резистентным шоком. Усиление кардиотонического эффекта достигается комбинацией дофамина с добутамином, доза последнего 5–25 мкг/кг/мин. Вазопрессорные препараты (эпинефрин или норэпинефрин) назначаются в дозе 0,1–1 мкг/кг/мин.

**5. Респираторная поддержка** не менее важна, чем гемодинамическая, т. к. легкие — один из первых органов-мишеней при сепсисе. Дыхательная недостаточность — один из первых и ведущих признаков полиорганной недостаточности. Оптимальный уровень насыщения крови кислородом (более 90 %) необходимо поддерживать различными методами кислородотерапии (лицевая маска, носовые катетеры, ИВЛ).

**6. Коррекция гемостазиологических нарушений.** Целесообразным считается применение витамина К, дезагрегантов, ингибиторов протеолиза. Витамин К<sub>1</sub> назначается в дозе 1 мг/сут, недоношенным с массой 1000–1500 г — 0,5 мг/сут, с массой до 1000 г — 0,3 мг/сут с повторным введением через 5–7 сут. Ингибиторы протеолиза (овомин) назначается в дозе 1000–1500 ЕД/кг/сут внутривенно. При ДВС-синдроме показана заместительная терапия — переливание свежезамороженной плазмы в дозе 10–15 мл/кг. Препаратом выбора терапии нарушений гемостаза считается препарат факторов протромбинового комплекса Octaplex, содержащий витамин К-зависимые факторы (II, VII, XI, X), а также естественные коагулянты (Protein C,S) в терапевтических концентрациях. Коррекция гипофибриногемии (дефицит фактора I) обеспечивается криопреципитатом; коррекция инфекционной тромбоцитопении включает тромбоцитарную массу 1,5–2 дозы (при снижении уровня тромбоцитов менее  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  — всем новорожденным без кровотечения, при уровне  $30\text{--}49 \cdot 10^9/\text{л}$  — при наличии признаков кровоточивости).

Перспективным подходом в лечении ДВС-синдрома является использование препаратов с включением протеина С, как фактора противосвертывающей системы и обладающего антикоагулянтным и противовоспалительным эффектом, основанном на подавлении активности противовоспалительных цитокинов. У новорожденных детей активность протеина С снижена; сепсис, в свою очередь, характеризуется истощением протеина С. Активированный протеин С, как эндогенный регулятор коагуляции и воспаления, при воздействии на тромбин-тромбомодулированный комплекс способствует антитромботическому и профибринолитическому эффекту. Противовоспалительный эффект связан с непрямым действием за счет ингибирования образования тромбина и прямым — за счет блокирования синтеза провоспалительных ци-

токинов. Гепаринотерапия показана только при гиперкоагуляции (эноксапарин, фрагмин) под контролем уровня тромбоцитов из-за риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Коррекция анемического синдрома (отмытые эритроциты или эритроцитарная масса) — по показаниям.

**7. Иммунозаместительная терапия.** Большие надежды в лечении сепсиса новорожденного возлагаются на использование препаратов поликлональных антител, цель которых — создание пассивного иммунитета. Лидирующее место занимают *иммуноглобулины для внутривенного введения*, которые, связывая и элиминируя многие из компонентов, вызывающих интоксикацию, способствуют:

- деблокировке рецепторов и нормализации экспрессии антигенов;
- восстановлению способности фагоцитов и эффекторов естественной цитотоксичности осуществлять противoinфекционную защиту;
- увеличению количества рецепторов клеточных популяций, способных отвечать адекватной реакцией на влияние бактериальных индукторов, гормонов, интерферонов и других биологически активных веществ;
- повышению чувствительности иммунокомпетентных клеток организма к лекарственной терапии, чем стимулируют противoinфекционный иммунитет.

С этой целью используют стандартный человеческий иммуноглобулин в курсовой дозе 1–2 г/кг, суточная доза 0,4–1 г/кг внутривенно.

«Золотым стандартом» терапии неонатального сепсиса является одновременное использование, наряду с рациональной антибактериальной терапией, препарата, обогащенного IgG, IgM, IgA, Пентаглобина, активность которого в 1000 раз превышает активность прочих человеческих иммуноглобулинов. Курсовое применение Пентаглобина в неонатальном периоде в дозе 5 мл/кг со скоростью 5 мл/ч для лечения сепсиса сопровождается повышением абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов с увеличением их функциональной активности. Возможно использование рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в дозе 5 мкг/кг/сут подкожно или внутривенно струйно однократно. При лейкопении возможна трансфузия лейкоконцентрата 20 мл/кг каждые 12 ч до достижения уровня лейкоцитов  $4-5 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Местная санация пиемических очагов, поддержание и коррекция нормального микробного биоценоза, противокандидозная терапия (флюконазол 3–6 мг/кг внутривенно через день на протяжении всего курса антибактериальной терапии) и другая симптоматическая терапия показана в процессе лечения неонатального сепсиса.

Жаропонижающие препараты: парацетамол 15 мг/кг или ибупрофен 5–10 мг/кг на прием внутривенно, через рот или ректально. При «белой» гипертермии с целью восстановления кровообращения в коже и подкожной

клетчатке и стимуляции теплоотдачи назначается 50%-ный раствор метамизола натрия (анальгин) вместе с 1%-ным раствором дифенгидрамина (димедрол) или 2%-ным раствором папаверина (дротаверина) из расчета 0,1 мл на год жизни. При «злокачественной» гипертермии назначают преднизолон 3–10 мг/кг или метилпреднизолон 2–8 мг/кг (внутривенно болюсно), иногда в сочетании с нейролептиками и антигипоксантами.

В восстановительном периоде и в периоде реконвалесценции назначают препараты железа, эубиотики, витамины А, Е, С, В<sub>6</sub>, препараты калия, фолиевой кислоты курсами 14 дней. Показаны массаж, лечебная гимнастика, физиотерапевтические процедуры.

**Диспансерное наблюдение** в поликлинике осуществляется в течение года. Показано наблюдение педиатра (ежемесячно), отоларинголога, невролога, иммунолога и других узких специалистов в зависимости от характера течения болезни. Профилактические прививки разрешаются через 12 мес. после выздоровления.

*Профилактика гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных* — это комплекс мероприятий, включающий предупреждение и санацию бактериальных вагинозов у беременной женщины, предупреждение у нее острых инфекций, соблюдения правил асептики и антисептики в родильных домах и отделениях второго этапа.

## САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

### ТЕСТЫ

#### 1. Основные показания к проведению спинномозговой пункции у новорожденных:

- а) апноэ без видимой причины;
- б) повышение температуры тела до 38–39 °С;
- в) судороги;
- г) мозговой крик;
- д) все варианты.

#### 2. Нормальный состав cerebrospinalной жидкости у новорожденного 10 дней:

- а) цитоз — 0–20, белок — 0,33 г/л, глюкоза — 1,2–2,4 ммоль/л;
- б) цитоз — 30–40, белок — 0,66 г/л, глюкоза — 1,2–2,4 ммоль/л;
- в) цитоз — 100–200, белок — 0,33 г/л, глюкоза — 1,2–2,4 ммоль/л;
- г) цитоз — 0–10, белок — 2,33 г/л, глюкоза — 1,1–1,4 ммоль/л;
- д) цитоз — 35–45, белок — 1,33 г/л, глюкоза — 1,2–2,4 ммоль/л.

**3. Ребенок рожден в сроке гестации 34 недели. У матери обострение хронического пиелонефрита, преждевременный разрыв плодовых оболочек, безводный период 54 ч. На 2-е сутки отмечается ухудшение состояния вследствие нарастания дыхательных расстройств, вялости, отказа от еды. Взята кровь на СРБ и ПКТ. Тесты положительны. Наиболее вероятный диагноз у ребенка:**

- а) СДР;
- б) асфиксия;
- в) ДВС-синдром;
- г) SIRS;
- д) все верно.

**4. Ребенок родился от срочных родов с массой тела 1800 г. На 4-й день жизни состояние резко ухудшилось, появились вялость, мышечная гипотония, слабый крик, возникли срыгивания, рвота, вздутие живота. Диагноз у ребенка:**

- а) внутричерепное кровоизлияние;
- б) бактериальная инфекция;
- в) аномалия развития;
- г) все верно;
- д) нет правильного ответа.

**5. Мальчик родился от 2-й беременности, первых родов. Беременность протекала на фоне частых ОРЗ, многоводия. Роды срочные, масса при рождении 2400 г. Оценка по Апгар 6/7 баллов. На 2-е сутки жизни ребенок резко стал беспокойным, появилась гиперестезия, генерализованные судороги. Заподозрен менингит. Исследование, которое необходимо провести в первую очередь:**

- а) посев крови на стерильность;
- б) клинический анализ крови;
- в) нейросонография;
- г) компьютерная томография;
- д) исследование ликвора.

**6. На 5-й день жизни у ребенка, который родился в сроке гестации 32–34 недель с массой тела 1800 г, появились гипербилирубинемия, вялость, срыгивания, вздутие живота, дыхательные расстройства, потеря массы тела. Предварительный диагноз:**

- а) SIRS;
- б) фетальный гепатит;
- в) пневмония;
- г) гемолитическая болезнь;
- д) энтероколит.

**7. Ребенок 8 дней жизни госпитализирован в клинику с жалобами родителей на повышение температуры тела до 38,8 °С, отказ от кормления, выраженное беспокойство. На спине наблюдается четко ограниченный участок гиперемии, горячий при пальпации, инфильтрация багрово-цианотичного цвета. Вариант патологии:**

- а) стафилококковое поражение кожи;
- б) адипонекроз;
- в) рожа новорожденного;
- г) флегмона новорожденного;
- д) токсическая эритема.

**8. Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. Мать на учете не состояла. В родах — слабость родовой деятельности, околоплодные воды — мекониальные. Масса при рождении — 2600 г. Оценка по шкале Апгар — 5/7 баллов. На второй день жизни у ребенка появилось выраженное беспокойство, мозговой крик, судорожная готовность. При исследовании ликвора — клеточно-белковая диссоциация. Предварительный диагноз:**

- а) субарахноидальное кровоизлияние;
- б) неонатальный менингит;
- в) асфиксия;
- г) внутрижелудочковое кровоизлияние;
- д) геморрагическая болезнь новорожденного.

**9. Септические очаги у новорожденных:**

- а) пневмония;
- б) гнойный менингит;
- в) энтероколит;
- г) остеомиелит;
- д) все перечисленное выше.

**10. Ребенок в возрасте 10 дней госпитализирован в клинику с жалобами на отказ от питания, повышение температуры до фебрильных цифр, срыгивание. Из анамнеза известно, что пупочный остаток отпал на 7-е сутки, из пупочной ранки отмечались серозно-кровянистые выделения. При осмотре – кожные покровы бледные с иктеричным оттенком и геморрагической сыпью. После дообследования выставлен диагноз «сепсис». Группы антибиотиков, которые необходимо использовать в качестве стартовой терапии:**

- а) цефалоспорины III поколения;
- б) комбинацию полусинтетических пенициллинов с аминогликозидами;
- в) макролиды;
- г) аминогликозиды;
- д) цефалоспорины II поколения.

**Ответы: 1 — д; 2 — а; 3 — г; 4 — б; 5 — д; 6 — а; 7 — г; 8 — б; 9 — д; 10 — б.**

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Задача 1

Ребенок родился в сроке гестации 34 недели. У матери обострение хронического пиелонефрита, преждевременный разрыв плодовых оболочек, безводный период — 54 ч. Группа крови и резус-фактор матери — O(I) Rh<sup>-</sup>. При рождении состояние удовлетворительное, закричал сразу. На 2-е сутки отмечается ухудшение состояния вследствие нарастания дыхательных расстройств, вялости, отказа от еды. Кожа иктерично-зеленого цвета. Группа крови ребенка — A(II) Rh<sup>+</sup>. Набрана кровь на СРБ и ПКТ. Тесты положительны.

1. Какой наиболее вероятный диагноз у ребенка?
2. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать в первую очередь?
3. Какие исследования необходимо провести для выявления этиологии заболевания?

### Задача 2

Ребенок в возрасте 10 дней госпитализирован в клинику с жалобами на отказ от питания, повышение температуры до фебрильных цифр, срыгивание. Из анамнеза известно, что пупочный остаток отпал на 7-е сутки, из пупочной ранки отмечались серозно-кровянистые выделения. При осмотре — кожные покровы бледные с иктеричным оттенком и геморрагической сыпью. После дообследования выставлен диагноз «сепсис».

1. Какие методы диагностики были использованы для установления данного диагноза?
2. Какие препараты необходимо использовать в качестве стартовой терапии?
3. К какому виду сепсиса по временному признаку относится данный случай?

### Задача 3

Новорожденная девочка родилась на 39-й неделе гестации с массой тела 3300 г от второй беременности, протекавшей с явлениями гестоза, от первых родов. Роды физиологические. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. На 3-и сутки жизни на коже туловища, верхних и нижних конечностей, в области волосистой части головы и крупных складок кожи появились полостные образования размером с просыное зерно или горошину, наполненные серозно-гнойной жидкостью. Вокруг образований — гиперемизированный венчик. Температура тела — 36,6 °С. Ребенок активный, сосет хорошо. Клинический анализ крови: Hb — 180 г/л, эр. —  $5,5 \cdot 10^{12}/л$ , ц. п. — 0,99, тромб. —  $270 \cdot 10^9/л$ , лейкоц. —  $7,2 \cdot 10^9/л$ , э. — 5, п/я — 1 %, с — 46 %, л — 45 %, м — 3 %, СОЭ — 5 мм/ч.



1. Поставьте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. Какие исследования необходимо провести для уточнения диагноза?
3. Назначьте лечение.

#### Задача 4

Новорожденная девочка родилась от 1-й беременности, 1-х родов. Мать состояла на учете в женской консультации с 9-й недели. Первая половина беременности протекала без особенностей, на 36-й неделе мать перенесла ОРВИ с температурой 38 °С, катаральными проявлениями, лечилась самостоятельно, без антибактериальной терапии. Роды в 38 недель, физиологичные. При рождении состояние удовлетворительное. Масса тела — 3400 г. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. На третьи сутки пуповинный остаток отпал самостоятельно. При осмотре на следующие сутки — пупочная ранка под корочкой, наблюдается скудное серозное отделяемое. Температура — 36,7 °С. Сосет активно, самостоятельно. На 6-е сутки жизни появилась субфебрильная температура, вялость, ухудшение аппетита, срыгивания. При клиническом обследовании со стороны внутренних органов и нервной системы патологии не выявлено. Отмечается отек и гиперемия пупочного кольца, выбухание пупка и гнойное отделяемое из пупочной ранки. Клинический анализ крови: Нб — 167 г/л, эр. —  $4,0 \cdot 10^{12}/л$ , ц. п. — 0,99, тромб. —  $240 \cdot 10^9/л$ , лейкоц. —  $14,4 \cdot 10^9/л$ , э. — 5, миелоциты — 4 %, п/я — 10 %, с — 41 %, л — 34 %, м — 6 %, СОЭ — 12 мм/ч.

1. Поставьте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. Определите прогноз.
3. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать данное состояние?

#### Задача 5

Новорожденный мальчик от 1-й беременности, 1-х родов. Роды срочные в 38 недель, масса при рождении — 4000 г, длина тела — 57 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. При клиническом обследовании со стороны внутренних органов и нервной системы патологии не выявлено. Выписан на 3-и сутки в удовлетворительном состоянии. На 4-е сутки при первом патронаже педиатр обнаружил обильные мелкие (1–2 мм) красные узелки и пятна на шее, внизу живота, верхней части грудной клетки, в паховых и подмышечных складках. На отдельных участках кожи наблюдались мелкие беловатые пузырьки. Температура тела ребенка — 36,7 °С. Сон и аппетит не нарушены. На осмотр реагировал адекватно, активный.

1. Поставьте и обоснуйте предварительный диагноз.
2. Назначьте лечение.
3. Какова возможная этиология данного состояния?

## ОТВЕТЫ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

### Задача 1

1. Ранний неонатальный сепсис.
2. Респираторный дистресс-синдром, гемолитическая болезнь новорожденного.
3. Бактериальный посев крови до начала антибактериальной терапии.

### Задача 2

1. Бактериальный посев крови, клинический анализ крови, С-реактивный белок, люмбальная пункция.
2. Ампициллин в комбинации с гентамицином.
3. Поздний неонатальный сепсис.

### Задача 3

1. Везикулопустулез.
2. Бактериологическое исследование содержимого пустул и везикул.
3. Местное лечение очагов поражения 70%-ным раствором этилового спирта или 3%-ным раствором перекиси водорода, анилиновые красители.

### Задача 4

1. Гнойный омфалит.
2. Прогноз при нетяжелых формах и при условии современной и адекватной терапии благоприятный.
3. Необходимо дифференцировать с флегмоной новорожденных и рожистым воспалением. При флегмоне воспалительный процесс переходит далеко за пределы пупочного кольца. Кожа имеет багрово-цианотичный оттенок, в процессе могут возникнуть некрозы. Рожистое воспаление является самостоятельным заболеванием и не связано с омфалитом. Гиперемия распространяется неравномерно, кожа блестящая и напряженная, возможно образование пузырей.

### Задача 5

1. Потница.
2. Устранение дефектов ухода за новорожденным. Обработка сыпи антисептическим раствором.
3. Проявление потницы обусловлено перегревом ребенка и неправильным уходом за кожей.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гельфанд, Б. Р.* Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение : практическое руководство / Б. Р. Гельфанд. 4-е изд., доп. и перераб. Москва : МИА, 2017. 408 с.
2. *Геморрагические* расстройства у новорожденных : учеб.-метод. пособие / Г. А. Шишко [и др.]. Минск : БелМАПО, 2014. 47 с.
3. *Сепсис* у детей : Федеральные клинические рекомендации (проект) / А. У. Лекманов [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, № 2. С. 241–292.
4. *Клинический* протокол «Оказание медицинской помощи в неонатологии» [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 18 апр. 2022 г. № 34. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by>. Дата доступа: 01.04.2023.
5. *Наглядная* неонатология / под ред. Т. Лиссауэра [и др.] ; пер. с англ. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 291 с.
6. *Неонатология* : учеб. / А. К. Ткаченко [и др.] ; под ред. А. К. Ткаченко, А. А. Устинович. Минск : Выш. шк., 2021. 576 с. : ил.
7. *Самсыгина, Г. А.* Неонатальный сепсис : руководство / Г. А. Самсыгина. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 192 с.
8. *Сепсис* новорожденных : учеб.-метод. пособие / Г. А. Шишко [и др.]. Минск : БелМАПО, 2012. 55 с.
9. *Шабалов, Н. П.* Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. 7-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. 720 с. : ил.
10. *Assurхоу* of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome / G. Pontrelli [et al.] // A meta-analysis BMC infect. 2017. Vol. 17, N 1. P. 302.
11. *C-reactivprotein*, procalcitonin, and white blood counttorule out neonatalearly-onsetsepsiswithin 36 hours. A secondary analysis of the neonatal procalcitonin intervention study / M. Stocker [et al.] // Clin. infect. 2021. Vol. 73, N 2. P. 383–390.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Мотивационная характеристика темы .....	3
Понятие сепсиса.....	5
Концепции .....	5
Предпосылки .....	8
Частота .....	10
Этиология .....	10
Предрасполагающие факторы .....	11
Факторы высокого риска .....	13
Эпидемиология.....	14
Патогенез .....	15
Классификация.....	18
Критерии полиорганной недостаточности .....	18
Септический шок .....	20
Клиническая картина .....	23
Особенности течения сепсиса в зависимости от возбудителя.....	24
Критерии сепсиса.....	27
Дифференциальная диагностика и лечение .....	31
Самоконтроль усвоения темы.....	36
Тесты .....	36
Ситуационные задачи .....	39
Ответы к ситуационным задачам .....	41
Список использованной литературы.....	42

Учебное издание

**Логинова** Ирина Андреевна  
**Устинович** Алла Анатольевна  
**Альферович** Елена Николаевна и др.

# **СЕПСИС НОВОРОЖДЕННОГО**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск **И. И. Саванович**  
Редактор **А. М. Мурашко**  
Компьютерная вёрстка **О. В. Лавникович**

Подписано в печать 08.06.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,26. Тираж 50 экз. Заказ 301.

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