

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

Т. Н. САМАЛЬ, А. П. КУДИН

**СЕПСИС И СИНДРОМ
СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ОТВЕТА У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

3-е издание, переработанное



Минск БГМУ 2017

УДК 616.94-053.2(075.8)
ББК 57.33я73
С17

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 15.03.2017 г., протокол № 7

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования А. А. Ключарева; д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета О. Н. Романова

Самаль, Т. Н.
С17 Сепсис и синдром системного воспалительного ответа у детей : учебно-методическое пособие / Т. Н. Самаль, А. П. Кудин. – 3-е изд., перераб. – Минск : БГМУ, 2017. – 52 с.

ISBN 978-985-567-897-8.

Приведено определение понятий «синдром системного воспалительного ответа», «сепсис», «септический шок». Рассмотрены критерии постановки этих диагнозов, дана клиническая характеристика сепсиса у детей, подробно описана терапия сепсиса и его осложнений. Также рассмотрены нарушения обмена веществ и принципы нутритивной поддержки при сепсисе. Третье издание (1-е издание вышло в 2010 году) содержит новые данные по определению, диагностике и алгоритмам терапии сепсиса согласно изменениям, принятым на 3-м Международном консенсусе по сепсису в 2016 г. Учтены приказы Министерства здравоохранения Республики Беларусь по оказанию неотложной помощи детям и снижению резистентности микроорганизмов. Дополнено разделом, посвященным острофазовым показателям.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов всех факультетов, врачей-интернов.

УДК 616.94-053.2(075.8)
ББК 57.33я73

ISBN 978-985-567-897-8

© Самаль Т. Н., Кудин А. П., 2017
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2017

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ — аденозинтрифосфат
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ИЛ — интерлейкин
ЛПС — липополисахарид
МНО — международное нормализованное отношение
ОИТР (ОРИТ) — отделение интенсивной терапии и реанимации
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
СПОД (Н) — синдром полиорганной дисфункции (недостаточности)
СРБ — С-реактивный белок
ССВО — синдром системного воспалительного ответа
ТЭП — термический эффект питания
ФНО- α — фактор некроза опухоли α
ЦВД — центральное венозное давление
ЧД — частота дыхания
ЧСС — частота сердечных сокращений
SaO₂ — насыщение артериальной крови кислородом
PaO₂ — парциальное давление (напряжение) кислорода в артериальной крови
РАФ — фактор активации тромбоцитов
FiO₂ — содержание кислорода во вдыхаемом воздухе
ScvO₂ — насыщение кислородом капиллярной и венозной крови

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис — одна из сложных проблем современной медицины, актуальность которой определяется ростом количества пациентов, высокой летальностью и большими экономическими затратами, связанными с лечением и реабилитацией. Проблема сепсиса многогранна и включает в себя вопросы этиологии и патогенеза собственно тяжелых инфекций, патогенеза полиорганной недостаточности, антибактериальной терапии, методов временного органозамещения, интенсивной терапии неотложных состояний.

Первый международный согласительный документ, посвященный определению понятия, классификации, диагностике и терапии сепсиса, был принят в 1992 г. До этого считалось, что сепсис вызывают патогенные бактерии (сальмонеллы, туберкулезная палочка, гонококк и т. д.), вирусы (герпесвирус, цитомегаловирус и т. д.), грибы (кандидосепсис) и даже паразиты (токсоплазменный сепсис). Эти термины до сих пор еще встречаются в литературе и практике, однако в МКБ–10 рассматривается лишь бактериальный сепсис (Р36). Согласно той же классификации выделяют сепсис, обусловленный стрептококками группы С, стафилококками, кишечной па-

лочкой, анаэробами и другими условно-патогенными микроорганизмами. В 2016 г. состоялся очередной (третий) Международный консенсус по сепсису и септическому шоку. Согласно этому документу **сепсис** — это угрожающая жизни дисфункция различных органов вследствие нарушения регуляции ответа организма человека на инфекцию.

Ежегодно в мире регистрируется 18 млн случаев сепсиса. Частота сепсиса в индустриальных странах составляет 50–100 случаев на 100 тыс. населения, средняя летальность колеблется в пределах 25–50 % у взрослых и 2–10 % у детей. Надежды, что с развитием санитарно-гигиенических мер динамика сепсиса пойдет вниз, не оправдались, ежегодный прирост частоты сепсиса составляет 8,7 %. Причинами этого считают:

- увеличение количества инвазивных исследований пациентов, упрощение доступов к сосудам, особенно катетеризаций, что привело к увеличению случаев бактериемии;

- постоянный рост количества нозокомиальных (внутрибольничных) инфекций;

- изменение этиологической структуры нозокомиальных инфекций: возрастает роль грамположительной флоры, прежде всего *St. aureus*, энтеробактерий, особенно синегнойной флоры, обладающих резистентностью к широкому спектру современных антибактериальных препаратов и обуславливающих высокую летальность.

Принципиальным считается положение, что спонтанное выздоровление от сепсиса невозможно, при отсутствии терапии все пациенты с сепсисом погибают.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С СЕПСИСОМ

Сепсис представляет собой международную проблему, и для достижения взаимопонимания чрезвычайно важна роль единой терминологии, классификации, диагностических критериев с учетом особенностей детского организма. Согласно Международному консенсусу по сепсису и септическому шоку 2016 г. сепсис имеет два клинических варианта: *собственно сепсис* и *септический шок*.

Инфекция — воспалительный ответ, вызванный появлением микроорганизмов путем инвазии в обычно интактные ткани макроорганизма. Этот процесс может завершиться инфекционным заболеванием, носительством, гибелью микроорганизмов.

Бактериемия — присутствие жизнеспособных микроорганизмов в кровотоке.

Воспаление — патологический процесс, который развивается в васкуляризированных тканях многоклеточного организма при их повреждении и проявляется нарушением кровообращения, изменениями в крови и

соединительной ткани в виде альтерации, экссудации и пролиферации, направлен на устранение причины повреждения и восстановление пострадавших тканей.

ССВО — генерализованная общебиологическая неспецифическая реакция организма в ответ на действие повреждающего эндогенного или экзогенного фактора инфекционного и неинфекционного генеза. Характеризуется неэффективной и неадекватной действию повреждающего фактора реакцией организма, преобладанием процессов альтерации (повреждения), апоптозом и некрозом клеток, а также другими проявлениями альтерации (нарушение микроциркуляции, гипоперфузия органов, полиорганная недостаточность, ДВС-синдром), что и определяет повреждающее действие ССВО на организм. Инфекционный процесс — наиболее частая причина ССВО, однако этот синдром может сопутствовать и неинфекционным патологиям, например, панкреатиту, токсическому некрозу печени, обширным ожогам, травмам, хирургическим вмешательствам, анафилаксии, легочной эмболии и т. д., когда в кровоток попадают фрагменты разрушенных тканей (ДНК, РНК и др.), воспринимаемые клетками врожденного иммунитета как чужеродные. Поэтому автоматическое назначение антибактериальной терапии при признаках ССВО не правильно. Клиническим эквивалентом ССВО является лихорадочно-интоксикационный синдром.

ССВО можно заподозрить при наличии не менее двух из перечисленных признаков:

1. **Температуры тела:** ректальной — выше 38 °С или ниже 36 °С, оральной — выше 37,8 °С или ниже 35,8 °С, аксиллярной — выше 37,2 °С или ниже 35,2 °С. Для ССВО характерна упорная гипертермия, требующая высокой терапевтической цены:

– назначения парацетамола (ацетоаминофена) в дозе 10–15 мг/кг чаще чем каждые 6 ч или анальгина в дозе 10–15 мг/кг внутривенно чаще чем каждые 6 ч;

– дополнительно к парацетамолу — парентерального введения анальгина (или другого антипиретика) с антигистаминными препаратами или бензодиазепинами;

– у новорожденных дополнительно к вышеперечисленному — снижения температуры в кювезе или уменьшении подогрева кровати на 30–50 %;

– дополнительных объемов инфузии жидкости при наличии одного из вышеперечисленных признаков.

При гипотермии требуется постоянное физическое согревание.

2. **Тахикардии:** увеличения ЧСС выше верхней границы возрастной нормы (табл. 1).

3. **Тахипноэ:** увеличения ЧД выше верхней возрастной нормы (табл. 1) или гипервентиляции (рСО₂ менее 32 мм рт. ст.).

4. **Количества лейкоцитов в периферической крови:** у взрослых: более $12 \cdot 10^9/\text{л}$ или менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$, или не менее 10 % незрелых форм (метамиелоциты, миелоциты, палочкоядерные суммарно) лейкоцитов; у новорожденных: лейкоцитов — менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$ или более $34 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилов — менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$ или более $10 \cdot 10^9/\text{л}$, незрелых форм нейтрофилов — более 20 %. У детей других возрастов — изменение соответствующих возрастных показателей (табл. 1).

Таблица 1

Возрастные параметры — критерии сепсиса (5-й и 95-й перцентили для возраста)

Возраст	ЧСС, уд./мин	ЧД, в 1 мин	Число лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Систолическое АД, мм рт. ст.
0–1 нед.	> 180 или < 100	> 50	> 34	< 65
1–4 нед.	> 180 или < 100	> 40	> 19,5 или < 5	< 75
1–24 мес.	> 180 или < 90	> 34	> 17,5 или < 5	< 100
2–5 лет	> 140 НИ*	> 22	> 15,5 или < 6	< 94
6–12 лет	> 130 НИ*	> 18	> 13,5 или < 4,5	< 105
13–17 лет	> 110 НИ*	> 14	> 11 или < 4,5	< 117+

Примечание. НИ* — не используется.

5. **Грубых нарушений суточной динамики массы тела** (± 30 – 50 % от исходной массы), которые характерны для новорожденных и детей первого года жизни.

Сепсис является угрожаемым жизни состоянием, которое возникает, когда в результате реакции организма на инфекцию повреждаются собственные ткани и органы. Для сепсиса характерно бурное развитие ССВО в ответ на первичный септический очаг, это сопровождается гипоперфузией тканей, явлениями гиперметаболизма (гиперкатаболизма) и приводит к нарушению функций различных органов — СПОД, что выражено формулой:

СЕПСИС = ССВО + бактериемия + гипоперфузия + гиперкатаболизм => СПОД

Последнее является принципиальным отличием сепсиса от других заболеваний, протекающих с ССВО. О манифестации сепсиса можно говорить, если у пациента с наличием бактериемии или другими признаками инфекции (гнойно-воспалительный очаг любой локализации) есть одновременно не менее двух признаков ССВО и симптомы повреждения различных органов и систем.

Гипоперфузия тканей — это несоответствие транскапиллярного обмена и интенсивности метаболизма, характеризующееся артериальной гипотензией, которая сохраняется после проведения стартовой инфузионной терапии и сопровождающееся лактат-ацидозом (лактат артериальной крови более $1,8$ ммоль/л или венозной крови более $2,2$ ммоль/л).

Клиническими признаками гипоперфузии и дисфункции органов являются:

- 1) со стороны кожных покровов:
 - холодные конечности;
 - увеличение температурного градиента > 3 °С между температурой большого пальца стопы (в норме у новорожденного — 34–35 °С, у взрослых — 35–36 °С) и температурой в прямой кишке (в норме — до 37,5 °С);
 - симптом белого пятна > 2 с;
 - длительность заполнения ногтевого ложа > 2 с;
 - изменение цвета кожи и слизистых (синюшный, бледный, багровый цвет);
 - слабый пульс на периферических артериях или его отсутствие, уменьшение амплитуды пульсоксиметрической кривой;
- 2) со стороны почек:
 - олигурия (часовой диурез < 1 мл/кг/ч у детей и $< 0,5$ мл/кг/ч у взрослых в течение 2 ч, несмотря на адекватную инфузионную терапию);
 - удельный вес мочи $> 1,015$;
 - натрий мочи < 40 ммоль/л;
 - глюкозурия, гематурия, кетонурия, протеинурия, лейкоцитурия, бактериурия и др.;
 - азотемия (уровень креатинина $> 176,8$ мкмоль/л);
 - необходимость в проведении почечно-заместительной терапии;
 - изменение массы тела новорожденного за 12–24 ч более чем на 50 г, за исключением случаев терапевтической регидратации или дегидратации;
 - увеличение массы тела у более старших детей более чем на 20 мг/кг/сут (незапланированный положительный гидробаланс);
- 3) со стороны ЖКТ и печени:
 - застойное содержимое при зондировании желудка > 3 мл/кг;
 - патологические примеси (солянокислый гематин, кишечное содержимое), положительный бактериологический посев содержимого желудка;
 - остаточные объемы при зондовом кормлении (> 20 % от введенного объема);
 - парез кишечника, вздутие живота;
 - выраженная молочница, распространенный кандидоз, дисбактериоз;
 - при копрологическом исследовании — неутилизированные белки, жиры и углеводы, патологические примеси (слизь, кровь), положительная проба на скрытую кровь;
 - повышение уровня билирубина > 70 мкмоль/л, АЛТ в 2 раза и более;
- 4) со стороны легких:
 - высокие респираторные цены (ЧД > 130 – 150 % от возрастной нормы), гипервентиляция, респираторный алкалоз (снижение PaCO_2), уча-

стие вспомогательной мускулатуры, цианоз носогубного треугольника, слизистых, акроцианоз;

- разнокалиберные влажные хрипы, «немые» зоны при аускультации у пациентов без патологии легких;

- рентгенологически диффузные инфильтраты в легких, картина пневмонии, ателектазы;

- ОРДС 2-го типа ($P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$, потребность в F_{iO_2} выше 50 % для поддержания $SaO_2 > 92$ %);

- потребность в респираторной поддержке;

5) со стороны сердечно-сосудистой системы:

- увеличение сердечного выброса в начале болезни, в последующем снижение АД (у детей — ниже 5 перцентилей для возраста (см. табл. 1), у взрослых — систолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижение систолического АД более чем на 40 мм рт. ст. от привычного, среднее < 70 мм рт. ст.)

- повышение уровня лактата $> 1,8$ ммоль/л в артериальной и $> 2,2$ ммоль/л в венозной крови;

- миокардиальная депрессия, уменьшение сердечного выброса;

- гипоперфузия органов;

- рефрактерная гипотензия (поздний шок);

- отеки (положительный водный баланс с задержкой жидкости > 20 мл/кг/сут);

6) со стороны ЦНС (ментальный статус):

- дезориентация, летаргия, спутанность сознания, возбуждение или заторможенность;

- ступор, кома, неврологический дефицит по шкале Глазго < 11 баллов (прил. 1);

7) гематологические сдвиги:

- нейтрофильный лейкоцитоз в начальной стадии (не всегда);

- вакуолизация и токсигенная зернистость нейтрофилов (всегда);

- количество гемоглобина < 70 г/л, лейкоцитов $< 3 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов $< 100 \cdot 10^9$ /л;

- коагулопатия (МНО $> 1,5$ или АЧТВ > 60 с);

- повышение уровня СРБ и прокальцитонина в динамике (прокальцитонин более 2 нг/мл);

- эозинопения;

- снижение сывороточного железа (феномен перераспределения и связывания с белками) как постоянный симптом.

СПОД — прогрессивное снижение органных функций у остро заболевшего пациента, при котором самостоятельное поддержание гомеостатических констант невозможно и требуется применение энергетически и структурно сберегающих и корригирующих методик. Различают несколько стадий СПОД: латентную, явную, декомпенсированную и терминальную. Латентный СПОД не сопровождается клиническими симптомами и может

быть выявлен только лабораторными и инструментальными тестами. При прогрессировании СПОД переходит в СПОН, при котором для поддержания гомеостаза необходимы лечебно-протезирующие методики жизнеобеспечения (органозамещение).

При СПОД развивается дисфункция по двум и более системам организма в соответствии с возрастными критериями (табл. 2). Плохой исход ассоциирован с наличием 2 и более следующих симптомов: одышка, артериальная гипотензия и нарушение сознания. У детей со СПОД риск смерти от сепсиса увеличивается в 6,5 раз.

Таблица 2

Критерии полиорганной дисфункции

Показатель	Критерии	
	у детей младше 1 года	у детей старше 1 года
Систолическое АД, мм рт. ст.	< 40	< 50
ЧСС, уд./мин	< 50 или > 220	< 40 или > 180
ЧД, в 1 мин	> 90	> 70
pH плазмы	< 7,2 (с нормальным PaCO ₂)	
ИВЛ	> 24 ч (для пациентов после операции)	
Инотропные препараты	Необходимы для поддержания АД и/или сердечного выброса (кроме допамина в дозе < 5 мг/кг/мин)	
PaCO ₂ , мм рт. ст.	> 65 (при отсутствии врожденного порока сердца)	
PaO ₂ , мм рт. ст.	< 70 (при отсутствии врожденного порока сердца)	
PaO ₂ /FiO ₂	< 300	
Состояние нервной системы	< 15 по шкале Глазго или фиксированные расширенные зрачки	
Гематологические показатели	Гемоглобин < 70 г/л, лейкоциты < 3 · 10 ⁹ /л, тромбоциты < 100 · 10 ⁹ /л	
Функция почек	Креатинин плазмы > 176,8 мкмоль/л, диализ	
Функция печени	Общий билирубин > 70 мкмоль/л	
Состояние ЖКТ	Парез кишечника, гастроудоденальные кровотечения	
Коагулограмма	МНО > 1,5, АЧТВ > 60 с	

СПОД бывает двух типов:

– первичный — одновременное нарушение функции двух органов в течение первых 7 дней после поступления в ОИТ, без последующей дисфункции других органов. Чаще он не связан с сепсисом и является следствием непосредственных тяжелых повреждений (травма, ожог, заболевание и т. д.);

– вторичный — возникает на фоне ССВО и спустя 7 дней после поступления в ОИТ или в том случае, если промежуток времени между диагнозом СПОД и вовлечением в процесс одновременно максимального числа пораженных органов составляет более 72 ч.

Септический шок — сепсис-индуцированная гипотензия при отсутствии гиповолемии. Развиваются глубокие микроциркуляторные, клеточ-

ные и метаболические нарушения, уровень лактата становится более 2 ммоль/л, требуется введение вазопрессоров. Резистентность к инфузионной терапии при септическом шоке определена как гипотензия, которая сохраняется после назначения коллоидных или кристаллоидных растворов в дозе 20 мл/кг и более и требует инотропной или вазопрессорной поддержки (кроме допамина в дозе < 5 мкг/кг/мин). Летальность при септическом шоке составляет около 40 %.

Септический шок сопровождается тяжелой гормональной дисфункцией, что отличает его от сепсиса, протекающего без шока. Гормональная дисфункция характеризуется гиперкортизолемией: уровень кортизола в 4 и более раза выше нормы, в то время как при сепсисе — повышен не более чем в 2 раза. Характерен низкий уровень тиреоидных и тиреотропных гормонов, крайне низкий уровень соматотропного гормона гипофиза, гиперинсулинизм. Отмечается неадекватная реакция надпочечников на выброс адренокортикотропного гормона — разновидность скрытой надпочечниковой недостаточности. Значительное снижение функциональной активности щитовидной железы обуславливает замедление окислительного метаболизма в клетках, ограничивает адаптативные возможности организма. Низкое содержание соматотропного гормона на фоне гиперкортизолемии приводит к бурному развитию некротических процессов.

В своем развитии септический шок последовательно проходит 3 стадии: I — компенсации, II — субкомпенсации и III — декомпенсации.

Для *стадии компенсации* характерно психомоторное возбуждение, одышка, тахикардия, гипертермия, систолическое давление на нижней границе возрастной нормы, гиперемия кожи.

В *субкомпенсированной стадии* температура снижается до субфебрильных цифр, а иногда и до нормы, но общее состояние пациента ухудшается: психомоторное возбуждение сменяется адинамией и заторможенностью, одышка нарастает, тахикардия становится более выраженной, систолическое АД снижается на 30–50 % от исходного возрастного уровня, становится положительным симптомом белого пятна, диурез снижается.

Для *декомпенсированного шока* характерна гипотермия, адинамия, заторможенность. На фоне тахикардии отмечается падение АД до критического уровня, когда пульс на лучевых артериях не определяется. На фоне одышки и судорог развивается цианоз, диурез отсутствует, симптом белого пятна положительный, руки и ноги холодные.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЕПСИСА

Клиническая классификация сепсиса предполагает выделение форм в зависимости от места инфицирования (внебольничный, нозокомиальный), входных ворот (пупочный, легочный, кишечный, кожный, отогенный, уро-

генный, абдоминальный, посткатетеризационный и т. д.), клинических проявлений (сепсис, септический шок). Отдельно выделяется сепсис новорожденных (МКБ–10 — P36). Различают врожденный ранний сепсис новорожденного (по МКБ–10 — врожденная септицемия). Это сепсис, развившийся в первые 72 ч жизни ребенка. Для него характерно внутриутробное, преимущественно антенатальное инфицирование и отсутствие у ребенка первичного очага инфекции. При клинической манифестации сепсиса на 4–7-й день и позже принято говорить о позднем сепсисе новорожденных. Его особенностью является интранатальное или раннее постнатальное инфицирование. В клинической картине заболевания, как правило, имеется первичный очаг инфекции. Сепсис новорожденных в возрасте 2–4 недель жизни представляет собой в основном результат постнатального инфицирования и развивается по тем же закономерностям, что и в более старшем возрасте.

Физиологической особенностью новорожденных и детей раннего возраста является склонность к генерализованной реакции организма на чрезмерное воздействие повреждающих факторов, в частности инфекции, поэтому сепсис всегда протекает со СПОД. Учитывая особенности иммунитета у гестационно незрелых (недоношенных) новорожденных и у детей с врожденными иммунодефицитами, включая врожденную ВИЧ-инфекцию, необходимо выделять у них **септицемическую форму сепсиса**, которая характеризуется присутствием микробов и их токсинов в кровеносном русле при наличии клинической картины сепсиса, но без формирования пиемических очагов.

Сепсис относится к острым инфекционным заболеваниям, и понятие «**хроничесепсис**» в настоящее время рассматривается как форма септического эндокардита.

ЭТИОЛОГИЯ СЕПСИСА

Сепсис представляет собой генерализованное инфекционное заболевание бактериальной природы. Несмотря на достаточно широкий спектр возбудителей сепсиса, они имеют ряд общих черт:

- 1) относятся к бактериям;
- 2) основной формой их существования является внеклеточный паразитизм;
- 3) не имеют тропизма к определенным органам и тканям, т. е. способны вызвать патологический процесс в любых органах и тканях.

В настоящее время остается открытым вопрос о возможности развития анаэробного сепсиса (анаэробы не способны существовать в вегетативной форме и размножаться в условиях аэробного организма, температурный режим их роста ниже температуры тела), грибкового сепсиса (большинство грибов, вызывающих системные микозы, не обладают факторами патоген-

ности, инициирующими генерализованную воспалительную реакцию). Облигатные и большинство факультативных внутриклеточных патогенов (риккетсии, вирусы, некоторые бактерии) обладают выраженным тканевым и органным тропизмом, но могут вызывать генерализованные поражения, однако механизмы ССВО и местной воспалительной реакции при этих инфекциях не связаны с участием полиморфноядерных лейкоцитов, т. е. являются принципиально иными, чем при сепсисе, поэтому инфекционные агенты этой группы в принципе не могут вызвать сепсис.

Популярность схем комбинированной антибактериальной терапии и применение новых препаратов ультраширокого спектра действия привело к тому, что на сегодня частота обнаружения грамотрицательной и грамположительной флоры оказалась приблизительно равной, появились прежде редко встречавшиеся микроорганизмы (*Enterococcus faecium*, *Stenothromonas maltophilia*, *Flavobacterium* spp. и др.). Среди грамотрицательных бактерий увеличилась частота госпитального сепсиса, вызываемого ферментирующими грамотрицательными бактериями, продуцентами β -лактамаз расширенного спектра (*Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*), а также *Enterobacter cloacae*.

Увеличение случаев грамположительного сепсиса происходит за счет *Streptococcus* spp., *Staphylococcus*, особенно метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) и условно-патогенных *S. epidermidis*.

Существует взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс (табл. 3).

Таблица 3

Предположительная этиология сепсиса в зависимости от локализации первичного очага

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	<i>Str. pneumoniae</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРИТ)	<i>Ps. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.
Брюшная полость (хирургические вмешательства)	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., анаэробы
Кожа и мягкие ткани	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i>
Почки	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp.), <i>Enterococcus</i> spp.
Ротоглотка и синусы, среднее ухо	<i>Str. pneumoniae</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., анаэробы (<i>Peptostreptococcus</i> spp.)
Внутривенный катетер	<i>St. epidermidis</i> , <i>St. aureus</i> , <i>Candida</i> spp., реже <i>Enterococcus</i> spp.
Катетеры туннельного типа	<i>Candida</i> spp., реже <i>Enterococcus</i> spp.

ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА

Ведущая роль в развитии сепсиса принадлежит состоянию макроорганизма и его защитных систем, а фактор инфекционного заражения является второстепенным. Патогенез сепсиса характеризуется неконтролируемым распространением из первичного инфекционного очага цитокинов и медиаторов воспаления с последующей активацией в различных органах и тканях иммунных клеток (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), которые в свою очередь выделяют аналогичные субстанции. Причины, объясняющие, почему инфекционный процесс, изначально локализованный, становится генерализованным, почему клетки воспаления, особенно нейтрофилы и макрофаги, покидают очаг инфекции и оказываются в циркулирующей крови и продолжают выделять медиаторы воспаления, повреждающие различные органы, не известны. К возможным причинам развития сепсиса также могут относиться дефицит адгезивных молекул, например ИЛ-8, фиксирующих нейтрофилы в очаге инфекции, либо феномен «сбрасывания» рецепторов нейтрофилами (определяются при обследовании как пресепсин), когда активные нейтрофилы оказываются в кровотоке.

К основным индукторам ССВО при сепсисе относятся эндотоксин Гр- бактерий, главным компонентом которого является ЛПС и суперантигены (токсины), связанные с некоторыми Гр+ бактериями (стафилококковый протеин А, стрептококковый протеин М). Циркулирующие ЛПС связываются со специальным ЛПС-связывающим белком и с CD14- рецептором на поверхности макрофагов, приводя к активации и экспрессии генов молекул, ответственных за воспаление. Суперантигены минуя нормальный процесс распознавания антигенпрезентирующими клетками и неспецифически активируют около 30 % циркулирующих Т-лимфоцитов. В активированных клетках запускается серия биохимических каскадов, вызывающих активацию фосфолипазы А₂, циклоксигеназы, системы комплемента и цитокинов. При этом увеличивается уровень простагландинов, лейкотриенов, PAF и провоспалительных цитокинов (табл. 4). Цитокины, особенно ИЛ-8, увеличивают экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии, что приводит к прилипанию лейкоцитов к эндотелию и диапедезу. Происходит повреждение эндотелия с развитием синдрома «протекания капилляров», периваскулярного и интерстициального отека, снижается органная перфузия (рис. 1), развиваются ССВО и СПОД. Поскольку клинические проявления сепсиса связаны с генерализованным поражением эндотелия и нарушением транскапиллярного кровотока, развиваются признаки тканевой гипоперфузии. Уменьшение венозного возврата приводит к централизации кровообращения. Первыми поражаются барьерные ткани и органы (кожа, почки, ЖКТ, легкие).

Медиаторы воспаления

Медиатор	Оказываемое действие	Происхождение
<i>Клеточные медиаторы</i>		
Гистамин	Местное расширение сосудов, повышение их проницаемости, особенно венул	Гранулы тучных клеток
Серотонин	Спазм посткапиллярных венул, повышение проницаемости стенок и сосудов	Тромбоциты, хромафинные клетки слизистой оболочки пищеварительного канала
Лизосомальные ферменты	Вторичная альтерация, хемотаксис	Гранулоциты, тканевые базофилы, макрофаги
Катионные белки	Повышение проницаемости стенок сосудов	Нейтрофильные гранулоциты
<i>Продукты расщепления арахидоновой кислоты (кислые арахидониты)</i>		
Простагландины	Проницаемость сосудов, отек, хемотаксис	Арахидоновая кислота
Тромбоксан (ТХА ₂)	Агрегация тромбоцитов, вазоконстрикция, свертывание крови	Тромбоциты
Простациклин	Дезагрегация тромбоцитов, расширение сосудов	Эндотелиоциты
Лейкотриены	Хемотаксис, сокращение гладких мышц, отек	Лейкоциты
<i>Гуморальные медиаторы</i>		
Кинины (брадикинин, каллидин)	Расширение капилляров, увеличение проницаемости, боль, зуд	α 2-глобулины крови
Система комплемента (С3а, С5а)	Хемотаксис, цитолиз	Плазма крови

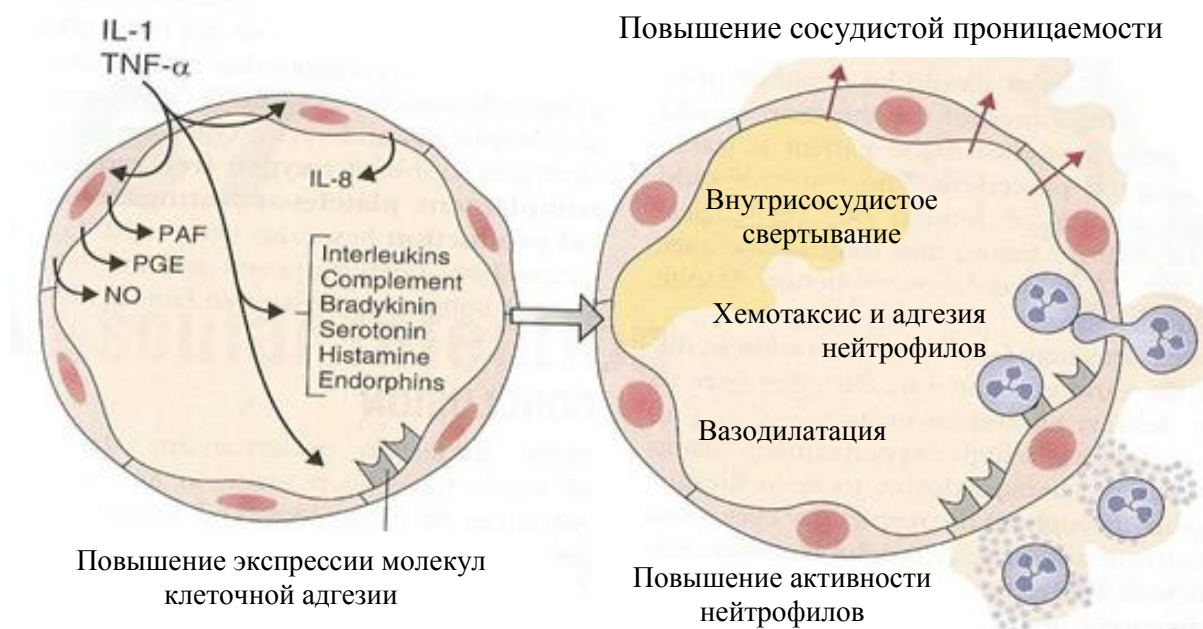


Рис. 1. Повреждение сосудов при сепсисе:

NO — оксид азота, PAF — тромбоцит-активирующий фактор, PGE — простагландин E

ИЛ-1 и ФНО- α индуцируют выброс других цитокинов и эффекторных молекул, что приводит к внутрисосудистому свертыванию, расширению капилляров, адгезии нейтрофилов к сосудистой стенке и повышению проницаемости капилляров. Главные провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-1 β , действуя как синергисты, стимулируют продукцию многих важных эффекторных молекул, включая провоспалительные ИЛ-6, ИЛ-8, ИФ- γ , приводящие к развитию лихорадки, вазодилатации, сердечно-сосудистым нарушениям и лактат-ацидозу. При адекватном иммунном ответе время циркуляции цитокинов строго определено. Так, уровень ФНО- α повышается в течение первых 12 ч и сохраняется на этом уровне в течение 48 ч, затем снижается. Концентрация ИЛ-1 поддерживается на высоком уровне в течение первых 12 ч, затем снижается. Пик концентрации ИЛ-6, являющегося регулятором синтеза антител и стимулирующего синтез белков острой фазы (СРБ, фибриноген и др.), достигается через 24 ч, сохраняется до 48 ч. Концентрация этих цитокинов у детей, больных сепсисом и особенно септическим шоком, длительно сохраняется на высоком уровне и коррелирует с тяжестью СПОД.

При сепсисе уже на ранних стадиях происходит компенсаторное системное выделение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-1-рецептор-антагонист). Скорость их секреции и концентрация в крови и тканях постепенно нарастают параллельно с истощением медиаторов воспаления. Развивается *компенсаторный противовоспалительный ответ* со снижением активности иммунокомпетентных клеток — *иммунологический паралич или синдром системного противовоспалительного ответа*. Иммунологический паралич может быть также следствием развития иммунологической толерантности под действием больших доз антигена при токсемии (паралич Фелтона). У некоторых пациентов в силу генетической детерминации или измененной под действием внешней среды реактивности формируется устойчивая противовоспалительная реакция уже в начале инфекционного процесса («иммунологический хаос»).

ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

Диагностика сепсиса складывается из нескольких этапов или уровней. Прежде всего, необходимо установить или предположить диагноз сепсиса. Вторым этапом является этиологический диагноз заболевания, третьим — оценка степени нарушений функций органов и систем и организма в целом.

Первый уровень диагностики — установление диагноза сепсиса — представляет наибольшую трудность, поскольку клинические и лабораторные критерии диагноза, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины, отсутствуют. Кроме того, имеется ряд особенностей, связанных

с детским возрастом. Так, при раннем сепсисе новорожденных первичный инфекционный очаг может находиться в организме матери или в плаценте. Для детей раннего возраста характерно развитие выраженных признаков ССВО при тяжелом течении многих инфекционных (пневмония, менингит, энтероколит) и неинфекционных заболеваний, при наследственных и приобретенных нарушениях обмена веществ (наследственные аминокислотурии, острый гипервитаминоз D и др.).

Учитывая высокую летальность от сепсиса, чрезвычайно важны ранняя диагностика и адекватное лечение. *Диагноз сепсиса у ребенка с инфекционным процессом может быть выставлен при сохраняющихся в течение суток на фоне интенсивной терапии двух и более симптомах ССВО, наличии признаков гипоперфузии и гиперкатаболизма и требует немедленного назначения соответствующей терапии.* Диагностика сепсиса после появления СПОД считается запоздалой. Диагностические критерии сепсиса описаны выше.

Поскольку до настоящего времени диагноз сепсиса остается, главным образом, клиническим, необходимо в течение 5 дней ретроспективно подтвердить его или отвергнуть. Исчезновение признаков ССВО параллельно с санацией очагов инфекции и тем более отсутствие ССВО на фоне инфекции говорит против диагноза сепсиса.

Вторым уровнем диагностики сепсиса является определение этиологического фактора. Проводится микробиологическое исследование гемокультуры и отделяемого из первичного и метастатических очагов.

Гемокультуру (бактериологическое исследование крови) считают золотым стандартом в диагностике сепсиса. Однако ее результат известен, как правило, на 3–7-й день. Забор крови на гемокультуру ***проводят до назначения антибактериальной терапии***, но это не должно существенно задержать применение последней: стартовая антибактериальная терапия должна быть начата в течение первого часа с момента клинической постановки диагноза сепсиса или септического шока.

Посевы крови производят на аэробную и анаэробную инфекции, по возможности, из всех венозных катетеров и из одного места чрескожной венопункции. По показаниям для исследования могут быть использованы и другие биологические жидкости (ликвор, моча, плевральный или перитонеальный экссудат, раневое содержимое и т. д.). Для исключения грибковой инфекции показано проведение 1,3-β-D-глюкан-теста, маннан- и антиманнан-анализа и посевов.

Положительные результаты гемокультуры (бактериемия) не являются диагностическим признаком сепсиса, так как могут наблюдаться транзитивно при любом инфекционном процессе бактериальной природы, но выявление бактериемии имеет большое значение в определении этиологии процесса и схемы антибактериальной терапии.

Если результаты микробиологического исследования локусов тела, соприкасающихся с окружающей средой (слизистые оболочки конъюнктивы, носа, полости рта, кожа, моча, фекалии), не являются первичными гнойно-воспалительными очагами, то они не могут быть использованы для этиологической диагностики сепсиса, но могут отражать характер сопутствующего дисбиоза.

Третий этап включает оценку функциональной активности гомеостаза, т. е. проявлений СПОД, которые определяют исход сепсиса и диктуют необходимую корригирующую терапию.

Определение острофазовых белков. Важную роль в диагностике сепсиса играет определение белков острой фазы воспаления, уровень которых повышается при ССВО, бактериальных инфекциях и сепсисе. Чаще всего исследуются главные реактанты острой фазы, концентрация которых повышается в десятки и сотни раз в течение первых 6–12 ч (СРБ, прокальцитонин, пресепсин). Реже определяют умеренные реактанты, концентрация которых повышается в 2–5 раз в течение 24 ч (гаптоглобин, церулоплазмин), и слабые реактанты, концентрация которых повышается менее чем в 2 раза в течение 48 ч (церулоплазмин).

СРБ — гликопротеин, который вырабатывается печенью при ряде патологических процессов, в первую очередь воспалении. Он является не только маркером, но и участником воспаления, стимулируя фагоцитоз, участвуя во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов, активируя систему комплемента. У здорового человека концентрация СРБ не превышает 6 мг/л. Под действием провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и др. уровень СРБ в крови в течение 24–48 ч возрастает в 10–100 раз. СРБ повышается также при некрозе тканей (травмы, ожоги, распад опухолей), иммунопатологических состояниях. При вирусных инфекциях он обычно не превышает 20–30 мг/л, что позволяет отличить вирусные инфекции от бактериальных. СРБ — более чувствительный показатель течения инфекции, чем СОЭ. При эффективной терапии СРБ начинает снижаться уже на следующий день, нормализуясь на 6–10-е сутки, тогда как СОЭ нормализуется только спустя 2–4 недели.

Прокальцитонин является негормональным предшественником кальцитонина, гормона щитовидной железы, регулирующего обмен кальция в организме. У здоровых людей он вырабатывается С-клетками щитовидной железы и полностью переходит в кальцитонин, практически не поступая в кровоток. В небольших количествах прокальцитонин синтезируется в паренхиматозных органах и легких и определяется в плазме в следовых количествах — менее 0,05 нг/мл. Основными индукторами синтеза прокальцитонина являются эндотоксины, ЛПС грамотрицательных бактерий, грибы, простейшие, которые повышают синтез прокальцитонина в ретикулоэндотелиальной системе и лейкоцитах. Выбросу прокальцитонина предшествует повышение уровня цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , при этом

концентрация кальцитонина не повышается, т. е. в данном случае прокальцитонин прогормоном не является, и его физиологическая роль при сепсисе остается непонятной.

Концентрация прокальцитонина нарастает в течение 6–12 ч от начала инфекционного процесса и пропорциональна его тяжести. При тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе его уровень превышает 2 нг/мл. При локальных воспалительных процессах, тяжелых травмах, геморрагическом шоке, тяжелых вирусных, грибковых инфекциях или воспалительных реакциях аллергической и аутоиммунной природы уровень прокальцитонина не повышается или повышается незначительно, в диапазоне 0,5–2 нг/мл. Период его полувыведения составляет 24 ч и практически не зависит от функции почек.

Пресепсин — гуморальный белок, специфичный для фагоцитоза, синтезируется в гранулоцитах при грамположительных и грамотрицательных инфекциях, при инфекциях, вызванных микобактериями, микоплазмами, спирохетами, грибами. CD14-рецептор, мембранный белок макрофагов, который распознает сигнал о наличии инфекции, включает систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс. Мембранный рецептор mCD14 представлен на моноцитах/макрофагах, нейтрофилах, дендритных и других зрелых миелоидных клетках, связывается с различными бактериальными лигандами: ЛПС/эндотоксинами грамотрицательных бактерий, компонентами клеточной стенки грамположительных бактерий (липотейхоевые кислоты, пептидогликаны), липопротеинами и липомананами микобактерий, липопептидами микоплазм, гликолипидами и липопротеинами спирохет и грибов. После активации провоспалительного ответа mCD14 отщепляется от мембраны макрофагов и в растворимой форме как sCD14 выходит в циркуляцию. При бактериальных инфекциях лизосомальные протеиназы фагоцитов ресщепляют sCD14 с образованием фрагмента sCD14-ST, который и получил название пресепсина. По своей диагностической значимости пресепсин сопоставим с прокальцитонином, но его клиническая специфичность выше. При воспалительных процессах, не связанных с фагоцитозом, пресепсин не повышается, например, при тепловом шоке (гипертермии), ССВО неинфекционного генеза («стерильное» воспаление), при вирусных инфекциях. Он появляется уже через 15 мин от начала бактериальной инфекции еще до развернутых клинических симптомов, что позволяет рано назначить антибактериальную терапию. Концентрация пресепсина в крови здорового человека < 200 пг/мл. Его повышение более 300 пг/мл характерно для локализованной инфекции и вероятного развития системной инфекции, что является показанием к дальнейшему диагностическому поиску и исследованию гемокультуры. Уровень ≥ 500 пг/мл указывает на высокую вероятность сепсиса, предполагает срочное изучение гемокультуры и терапию при получении положительных результатов. Повышение пресепси-

на более 1000 пг/мл характерно для септического шока и указывает на необходимость дополнительной интенсивной терапии.

Гаптоглобин относится к глобулинам, синтезируется преимущественно в печени и участвует в связывании свободного гемоглобина в крови. Комплекс гаптоглобин–гемоглобин не способен проходить через клубочки почек, что предотвращает их поражение при гемолизе. Гаптоглобин способствует сохранению железа в организме, обладает выраженными антиоксидантными свойствами, оказывает тормозящее действие на процессы перекисного окисления липидов. Нормальный уровень гаптоглобина в крови составляет 150–200 мг/л.

При воспалительных процессах пик повышения гаптоглобина наблюдается на 4–5-е сут, нормализация происходит в течение 2 недель после стихания воспаления. Тесной корреляции между повышением уровня гаптоглобина и степенью тяжести воспаления нет, поскольку в острой фазе воспаления часто происходит гемолиз и связывание гаптоглобина и свободного гемоглобина. При разрушении 2 % эритроцитов в день (в норме около 1 %) происходит его полное исчезновение. Поэтому рекомендуется сопоставлять уровень гаптоглобина с количеством других острофазовых белков, например, СРБ. Высокий уровень гаптоглобина в крови, сохраняющийся дольше 2 недель, свидетельствует о тяжелом течении заболевания и неблагоприятном прогнозе.

Церулоплазмин — специфический белок плазмы, содержащий медь, относится к белкам субактивной фазы воспаления, синтезируется преимущественно гепатоцитами, в меньшей степени макрофагами и лимфоцитами. Индукторами синтеза церулоплазмينا являются кортикостероиды и медиаторы иммунной системы: простагландины E₂ и ИЛ-1. Церулоплазмин, разрушая свободные радикалы кислорода, оказывает выраженное антиоксидантное действие, повышает стабильность клеточных мембран, стимулирует гемопоэз, участвует в реакциях иммунного ответа. Нормальный уровень церулоплазмينا в сыворотке крови составляет 300–580 мг/л (100–185 Ед/л). При инфекционных процессах его уровень повышается до 2 раз в течение 48 ч. Кроме того, высокий уровень церулоплазмينا характерен при некрозах тканей, билиарном циррозе, гепатитах, ревматоидном артрите, беременности, злокачественных новообразованиях.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика сепсиса проводится с тяжелыми гнойно-воспалительными локализованными заболеваниями (гнойный перитонит, гнойный медиастенит, гнойно-деструктивная пневмония, гнойный менингит, гнойный остеомиелит и т. д.). В отличие от сепсиса для них характерна тесная взаимосвязь: наличие гнойного очага — наличие при-

знаков ССВО, санация очага — купирование ССВО. При сепсисе отмечается несоответствие тяжести состояния местному процессу, отсутствие улучшения состояния при улучшении последнего. Однако основные терапевтические методы, в том числе принципы антибактериальной терапии, при сепсисе и тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях идентичны.

Сепсис необходимо дифференцировать с генерализованными формами бактериальных инфекций, вызванных патогенными возбудителями, например, сальмонеллезом, менингококцемией, диссеминированным туберкулезом, установление диагноза которых определяет характер и объем профилактических противоэпидемических мероприятий и специфической терапии.

Схожие клинические, но нелабораторные симптомы могут иметь генерализованные вирусные инфекции (ЦМВ, герпес-вирусная, энтеровирусная), при которых назначается противовирусная терапия и исключается антибактериальная.

У новорожденных и детей первых месяцев жизни сепсис необходимо дифференцировать с наследственной патологией обмена веществ, в первую очередь с патологией обмена аминокислот, для которой характерны все признаки ССВО, противоифекционная терапия при этом неэффективна.

Трудности могут возникнуть при дифференциальной диагностике сепсиса с иммунопатологическими заболеваниями, протекающими с ССВО (субсепсис Вислера–Фанкони, болезнь Кавасаки и др.). Последние, наряду с определенными клиническими особенностями (сыпи, артралгии, полисерозиты и т. д.), можно заподозрить по отсутствию эффекта от антибактериальной и хорошему эффекту от иммуносупрессивной терапии (применение глюкокортикостероидов или высоких доз внутривенного иммуноглобулина). Характерна диссоциация в содержании острофазовых показателей: нормальный или незначительно повышенный уровень прокальцитонина, пресепсина на фоне достаточно высокой концентрации СРБ.

НЕЙРОТОКСИКОЗ (ТОКСИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ)

Причины поражения ЦНС при инфекционных заболеваниях могут быть различны. При проникновении патогенов в ЦНС развиваются менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты. Мозговая симптоматика при сепсисе отражает тяжесть заболевания и встречается у 80 % пациентов, часто достигает тяжелой степени, однако, быстро регрессирует при успешном лечении. Клинические симптомы поражения мозга могут развиваться и при отсутствии сепсиса и нейроинфекций у детей первых лет жизни, имеющих ряд особенностей нервной системы, приводящих к быстрому развитию тяжелых нервно-вегетативных нарушений, при этом другие признаки ССВО

могут отсутствовать или быть маловыраженными. Для обозначения данного состояния принято использовать термин «нейротоксикоз» или «токсическая энцефалопатия».

Нейротоксикоз представляет собой острую реакцию детского организма на внедрение в циркуляторное русло микробных и/или вирусных токсинов, способствующих мобилизации биологически активных веществ, совместно повреждающих эндотелий сосудов и приводящих к развитию токсического отека мозга, гипертермии, судорог и нейрогенного нарушения функции легких и сердца. Диагноз нейротоксикоза устанавливается только у детей раннего возраста. Нейротоксикоз вызывают отличные от сепсиса патогены: вирусные инфекции, особенно грипп, инвазивные острые кишечные инфекции и другие инфекции, вызываемые патогенными микроорганизмами. При этом компьютерная томография мозга, исследование цереброспинальной жидкости патологии не выявляют. В терминальной стадии нейротоксикоз, нейроинфекции и инфекционно-токсический шок имеют схожую клиническую симптоматику.

К особенностям, способствующим развитию нейротоксикоза у детей первых лет жизни, относятся:

- физиологическая напряженность обменных процессов, интенсивный рост на фоне низкого резерва белков, углеводов, липидов;
- функциональное доминирование в ЦНС ретикулярной формации, паллидарной системы, незаконченная миелинизация нервных волокон, слабая дифференцировка нервных центров, слабая координирующая функция коры головного мозга, преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы, что обуславливает склонность детского организма раннего возраста к диффузным общемозговым реакциям, быстрому появлению судорог;
- недостаточность биологических барьеров, в том числе гематоэнцефалического;
- повышенная проницаемость капилляров, что способствует быстрому отеку тканей, в том числе отеку мозга.

Наиболее выражены эти особенности у детей с перинатальной патологией (токсикозы беременности, внутриутробная гипоксия плода, родовая травма, асфиксия и т. д.), фоновыми состояниями (рахит, гипотрофия, эндокринопатии и т. д.).

Бактериальные и вирусные токсины, особенно нейраминидаза, попадающие в сосудистое русло, повреждают эндотелий сосудов, индуцируют синтез провоспалительных цитокинов, биологически активных веществ (серотонин, гистамин, кинин, внутренние факторы свертывания крови). Комплексное воздействие токсинов и биологически активных веществ на сердечно-сосудистую систему и ЦНС способствует централизации кровообращения. При этом формируется порочный круг, когда перегруженная активными веществами кровь омывает в основном мозг ребенка. Это при-

водит к повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, защищающего вещество мозга, нейроны и их отростки.

Повреждение эндотелия сосудов приводит к агрегации тромбоцитов, выпадению фибрина. В периваскулярное пространство выходят вода, соли, мелкодисперсные белки. Развивается вазогенный отек мозга. При этом происходит сгущение крови, нарушаются ее реологические свойства, скорость кровотока замедляется, возникает ишемия мозга. Эти изменения нарушают образование и циркуляцию цереброспинальной жидкости и формируют синдром внутримозговой гипертензии.

Вазогенный отек мозга снижает транскапиллярный обмен и энергообеспечение и трансформируется во внутриклеточный отек или набухание головного мозга, что клинически проявляется в виде комы и генерализованных судорог. Нарастающая гипоксия мозга, а также биологически активные вещества и токсины, попавшие в мозг, воздействуют на нервные клетки, главным образом нейроны, формирующие дыхательный, сосудодвигательный, терморегуляторный центры.

Клиника нейротоксикоза зависит от стадии и тяжести синдрома (табл. 5) и состоит из нескольких ведущих клинических синдромов.

Таблица 5

**Клинические признаки нейротоксикоза у детей 3–24 мес.
в зависимости от степени тяжести и стадии**

Критерий	Степень и стадия нейротоксикоза		
	I. Стадия начальная, возбуждения	II. Сопорозно-адинамическая стадия	III. Терминальная стадия
Ведущий синдром	Гипертермический, судорожный	Нейрогенная тахикардия	Гипервентиляция
Сознание	Сохранено или делириум	Оглушенность, сомноленция	Сопор, кома
Поведение	Активность, возбуждение	Вялость	Адинамия
Мышечный тонус	Нормальный	Повышенный	Гипотония
Судороги	Редкие	Короткие приступы	До судорожного статуса
Менингеальные симптомы	Слабо выражены, не в полном объеме	Отчетливые	Выражены или отсутствуют
Температура	Фебрильная	Стойкая гипертермия	Гипертермия или субнормальная
Состояние ликвора	Плеоцитоз, уровень белка в норме или снижен		
Цвет кожи	Бледный или розовый	Бледный с локальным цианозом, акроцианозом	Диффузный цианоз
Дыхание	В норме	Одышка 60–80 в 1 мин	ОРДС

Критерий	Степень и стадия нейротоксикоза		
	I. Стадия начальная, возбуждения	II. Сопорозно-адинамическая стадия	III. Терминальная стадия
Состояние Сердечно-сосудистой системы	Компенсация	Субкомпенсация (ЧСС > 180 уд./мин, САД умеренно повышенное или сниженное)	Декомпенсация, тахикардия или брадикардия с признаками ишемии миокарда. САД и ДАД снижены
Парез кишечника	Отсутствует	До I степени	До II–III степени
Диурез	Норма	Снижен	Олиго- и анурия

Гипертермический синдром характеризуется быстрым повышением температуры > 39 °С и развитием «белой» гипертермии (синдром Омбредана), в основе которой лежит патологический спазм периферических сосудов, нарушающий теплоотдачу.

Судорожный синдром характеризуется появлением генерализованных клонико-тонических судорог, свидетельствующих о диффузном поражении мозга. На фоне судорог возможны тотальный цианоз, остановка дыхания и сердечной деятельности.

Синдром Кишша (коронарной недостаточности) связан с нейрогенной стимуляцией сосудодвигательного центра и повышенной чувствительностью сердца к симпатическим влияниям, при этом характерно развитие приступа сердцебиений с ЧСС выше 180 уд./мин. При выраженной тахикардии сокращается продолжительность диастолы, уменьшается объем сердечного выброса, снижается АД и кровоснабжение коронарных сосудов (оно происходит в фазу диастолы), что приводит к развитию ишемии миокарда, острой коронарной недостаточности.

Клинически отмечается беспокойство, бледность и цианоз кожи, набухание и пульсация яремных вен, кряхтящее дыхание. При сохранении нейрогенной тахикардии более 2–3 ч развивается сердечная декомпенсация, отек легких, остановка кровообращения.

Гипервентиляционный синдром возникает вследствие чрезмерной нейрогенной стимуляции дыхательного центра, проявляется одышкой более 80 в 1 мин, приводящей к уменьшению минутного объема дыхания и вентиляционной недостаточности. В результате повышенной проницаемости капилляров происходит перемещение жидкой части крови из сосудов в интерстиций, а затем и в просвет альвеол. В ответ на гипоксемию возникает спазм альвеолярных капилляров и открытие артериоло-венулярных шунтов. Из-за гипоксии легочной ткани снижается синтез сурфактанта, происходит спадение альвеол, ацинусов, более крупных участков легких с

развитием ателектазов, развивается шунто-диффузионная дыхательная недостаточность. Данные изменения, характерные для ОРДС 2-го (взрослого) типа, у детей раннего возраста развиваются достаточно быстро.

Клинически для гипервентиляционного синдрома характерны выраженная одышка типа дыхания загнанного зверя, беспокойство, нарастающий цианоз кожи. Дыхание поверхностное, плохо прослушивается в нижних отделах легких, появляются характерные диффузные крепитирующие хрипы. Рентгенологически сосудистый рисунок усилен, на симметричных участках легких и в прикорневых зонах определяются очаговоподобные тени по типу бабочки, что характерно для интерстициального отека легких. При исследовании газового состава крови отмечается снижение PaO_2 менее 60 мм рт. ст.

Синдром внутричерепной гипертензии клинически проявляется головной болью, резистентной к приему нестероидных противовоспалительных средств, рвотой, несвязанной с приемом пищи и неприносящей облегчения, повышенной чувствительностью к действию различных раздражителей (тактильных, звуковых, вкусовых и т. д.), а также менингеальными симптомами (ригидностью затылочных мышц, симптомами Кернига, Брудзинского, у детей 3–12 мес. — симптомом Лессажа). У грудных детей большой родничок выбухающий и/или напряженный. Подобная клиника наряду с признаками ССВО не позволяет клинически исключить наличие у ребенка менингита. Для этого необходимо **обязательно** провести люмбальную пункцию. При нейротоксикозе ликвор прозрачный, вытекает под повышенным давлением (струей или быстрыми каплями — более 60 кап./мин). Цитоз при этом нормальный, а белок, как правило, снижен. Все это позволяет исключить менингит.

У детей старше двух лет токсическое поражение мозга не сопровождается такой резко выраженной нейровегетативной реакцией, как у детей более раннего возраста. Оно проявляется сугубо неврологической симптоматикой и очень редко сопровождается вторичным нейрогенным поражением функции сердца, легких и других органов. У детей первых двух месяцев жизни дисфункция ЦНС возникает чаще всего вследствие перинатальной патологии (внутриутробный энцефалит, гипоксия, натальная асфиксия, черепно-мозговая травма) и характеризуется быстрой декомпенсацией гемо- и ликвородинамики. При этом выраженные нейровегетативные и гормональные сдвиги в организме отсутствуют.

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Терапия сепсиса проводится одновременно в трех направлениях:

- 1) воздействие на инфекционное начало заболевания, что включает санацию первичного и метастатических очагов, антибактериальную терапию;
- 2) воздействие на организм пациента, которое включает терапию, направленную на восстановление расстройств гомеостаза и коррекцию органных нарушений;
- 3) экстренная терапия жизнеугрожающих синдромов сепсиса.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Антибиотики при подозрении на сепсис чаще всего назначаются эмпирически, исходя из предположения о наиболее вероятном спектре возбудителей у данного пациента (см. табл. 3). **Принципиально важным является требование назначать стартовую антибактериальную терапию немедленно, максимум в течение часа после культурального обследования при клинических признаках сепсиса или септического шока.**

Общие положения выбора антибактериальной терапии следующие:

1. Выбор препаратов для стартовой терапии (до уточнения этиологии заболевания) осуществляют в зависимости от времени (внутриутробный, постнатальный), условий возникновения (внебольничный, госпитальный, ОИТР) и локализации первичного септического очага (табл. 6).

Таблица 6

Программа эмпирической антибактериальной терапии сепсиса у детей (с учетом приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1301 от 29.12.2015 г.)

Характер сепсиса	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>Сепсис новорожденных</i>		
Ранний	Ампициллин + аминогликозиды	Цефалоспорины 3-го поколения + аминогликозиды.
Поздний	Цефалоспорины 3-го поколения + аминогликозиды	Карбоксипенициллины + аминогликозиды. Карбапенемы. Гликопептиды. Аминогликозиды
<i>Внебольничный сепсис</i>		
Пупочный	Аминогликозиды + аминопенициллины	Карбапенемы, гликопептиды
Инфекция кожи и мягких тканей	Амоксициллин/клавуланат + аминогликозиды; цефалоспорины 2-го поколения + аминогликозиды	Карбапенемы, цефалоспорины 4-го поколения
Верхние дыхательные пути	Цефалоспорины 3-го поколения + аминогликозиды	Карбапенемы, цефалоспорины 4-го поколения

Характер сепсиса	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Кишечный	Цефалоспорины 3-го или 4-го поколения; аминогликозиды	Карбапенемы
<i>Госпитальный сепсис</i>		
Неизвестный	Цефалоспорины 3-го поколения + антисинегнойные + аминогликозиды; ингибиторозащищенные карбоксициллины + аминогликозиды	Карбапенемы
Абдоминальный	То же	Карбапенемы, метронидазол, линкозамиды
Легочный (ИВЛ-ассоциированный)	То же	Карбапенемы
Посткатетеризационный	Гликопептиды	Рифампицин
Сепсис на фоне нейтропении	Цефалоспорины 3-го поколения + аминогликозиды + ванкомицин	Карбапенемы, гликопептиды
Сепсис на фоне медикаментозной иммуносупрессии	Цефалоспорины 3-го или 4-го поколения + аминогликозиды + ванкомицин	Карбапенемы, ингибиторозащищенные карбоксициллины

2. Препаратами выбора являются антибиотики или комбинации антибактериальных препаратов с бактерицидным типом действия, обладающие активностью в отношении потенциально возможных для данного случая возбудителей сепсиса. После уточнения характера микрофлоры и ее чувствительности (в течение 3–5 дней) лечение корректируют: переходят на монотерапию или препарат более узконаправленного спектра действия (деэскалационный принцип антибактериальной терапии). Целесообразно использовать максимальные или близкие к ним дозы антибиотиков.

3. Проводят как можно более раннее активное, в том числе оперативное, лечение очага инфекции.

4. Альтернативные препараты назначают, когда терапия, проводимая препаратами выбора в течение 48–72 ч, не приводит к улучшению или стабилизации состояния ребенка.

5. У новорожденных и детей первого года жизни при выборе антибиотиков предпочтение отдается препаратам системного действия, проникающим через гематоэнцефалический барьер и создающим достаточную терапевтическую концентрацию в ликворе и веществе мозга.

6. Во всех случаях предпочтение отдается препаратам, обладающим наименьшей токсичностью и наименьшей способностью к повышению уровня эндотоксина в крови.

7. При развитии синдрома токсического шока (сепсис в сочетании с генерализованной пятнистой, чаще всего скарлатиноподобной, сыпью) к проводимой антибактериальной терапии необходимо добавить клиндамицин или новые макролиды (азитромицин, кларитромицин) для подавления синте-

за экзотоксинов и внутривенный иммуноглобулин в дозе 400 мг/кг (по некоторым данным, до 2 г/кг) для связывания токсинов и иммунной коррекции.

8. При грамположительном сепсисе в лечение целесообразно включать, наряду с линезолидом или гликопептидами, антибактериальные препараты, подавляющие синтез эндотоксинов (макролиды, клиндамицин).

9. Во всех случаях предпочтение отдается внутривенному введению антибиотиков.

Рекомендуемые при сепсисе антибактериальные препараты и их дозировки у детей представлены в табл. 7.

Таблица 7

Антибактериальные препараты, рекомендуемые для лечения сепсиса у детей

Препарат	Дозировка
<i>Аминопенициллины</i>	
Ампициллин	100–150 мг/кг массы в 3 введения
Амоксициллина клавуланат	60–120 мг/кг массы в 2–3 введения
<i>Ингибиторозащитный пенициллин с антисинегнойным эффектом</i>	
Тикарциллина клавуланат	200–300 мг/кг массы в 4–6 введений
<i>Цефалоспорины 1-го поколения</i>	
Цефазолин	50–100 мг/кг массы в 3 введения
<i>Цефалоспорины 2-го поколения</i>	
Цефуроксим натрия	50–100 (до 200) мг/кг массы в 2 введения
<i>Цефалоспорины 3-го поколения</i>	
Цефотаксим	50–100 (до 200) мг/кг массы в 2 введения
Цефтриаксон	50–100 мг/кг массы в 1 введение
<i>Цефалоспорины 3-го поколения с антисинегнойным эффектом</i>	
Цефтазидим	50–100 мг/кг массы в 3 введения
Цефоперазон	50–100 мг/кг массы в 2 введения
Цефоперазона сульбактам	50–160 мг/кг массы в 2 введения
<i>Цефалоспорины 4-го поколения</i>	
Цефепим	50–100 мг/кг массы в 3 введения
<i>Карбапенемы</i>	
Имипенем	60–90 мг/кг массы в 3 введения
Меропенем	60–120 мг/кг массы в 3 введения
<i>Гликопептид</i>	
Ванкомицин	40–60 мг/кг массы в 4 введения
<i>Аминогликозиды</i>	
Гентамицин	5–7 мг/кг массы в 1–2 введения
Амикацин	15–25 мг/кг массы в 1–2 введения
Нетилмицин	5–9 мг/кг массы в 1–2 введения
<i>Линкозамыны</i>	
Линкомицин	40–60 мг/кг массы в 3 введения
Клиндамицин	25–40 мг/кг массы в 1 введение
<i>Препараты других групп</i>	
Хлорамфеникол	80–100 мг/кг массы в 2 введения
Рифампицин	10–20 мг/кг массы в 2 введения
Метронидазол	25–30 мг/кг массы в 3 введения

Согласно рекомендациям по терапии сепсиса пересмотра 2016 г. у детей могут быть использованы следующие схемы эмпирической антибактериальной терапии:

1. Новорожденным с массой менее 2 кг антибактериальная терапия должна назначаться коллегиально с участием клинических фармакологов с учетом всех патологических процессов и зрелости органов.

2. Новорожденные с массой более 2 кг: внутривенно 50 мг/кг ампициллина каждые 8 ч в первые 7 дней жизни, затем каждые 6 ч + 4 мг/кг в сутки гентамицина или в первые 7 дней жизни 2,5 мг/кг каждые 12 ч, затем 2,5 мг/кг каждые 8 ч *либо* ампициллин в прежней дозе + 50 мг/кг цефотаксима каждые 8 ч.

3. Дети старше 1 месяца: внутривенно 75 мг/кг в сутки цефтриаксона (максимум 2 г) + 15 мг/кг ванкомицина каждые 8 ч.

4. Иммуносупрессивные пациенты: внутривенно 15 мг/кг ванкомицина каждые 8 ч + 50 мг/кг цефепима (максимум 2 г) каждые 8 ч + при необходимости противогрибковая терапия.

Длительность антибактериальной терапии при сепсисе у детей обычно составляет 7–10 дней (у новорожденных часто 2–3 недели). В некоторых случаях могут понадобиться более длительные сроки лечения: при плохой санации первичного очага инфекции, при иммунодефицитах (включая нейтропению), при сепсисе определенной этиологии (*S. aureus*, листерия).

Следует подчеркнуть правильность положения, высказанного Д. Коэном в программной лекции по терапии сепсиса: «В настоящее время не существует одного какого-либо универсального антибиотика, комбинации препаратов или режима терапии, которые можно было бы одинаково эффективно использовать у любого пациента с сепсисом. Рациональный выбор антибактериальной терапии в каждом конкретном случае должен осуществляться с учетом постоянно меняющихся региональных и локальных данных, касающихся возбудителей сепсиса, а также их чувствительности к различным антибиотикам».

Основанием для отмены антибактериальных препаратов являются следующие критерии:

- санация первичного очага и отсутствие новых метастатических очагов;
- купирование признаков ССВО;
- стойкая прибавка массы тела у детей первого года жизни;
- нормализация формулы периферической крови и числа тромбоцитов;
- положительная динамика уровня острофазовых показателей (снижение уровня прокальцитонина менее 1 нг/мл или снижение содержания в крови прокальцитонина и СРБ в 3–4 раза от исходного значения че-

рез 3 дня от начала антибактериальной терапии, нормализация уровня сывороточного железа).

При развитии тяжелой антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile* (псевдомембранозный колит), энтерально назначают ванкомицин.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГОМЕОСТАЗА И ОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ

Проводятся следующие терапевтические мероприятия:

1. Достижение в первые 6 ч терапии сепсиса следующих показателей:
 - ЦВД 8–12 мм рт. ст.;
 - среднее АД ≥ 65 мм рт. ст. у взрослых;
 - диурез > 1 мл/кг/ч у детей и $> 0,5$ мл/кг/ч у взрослых;
 - центральная венозная сатурация (в верхней полой вене) $ScvO_2 > 70$ % или смешанная венозная сатурация > 65 %;
 - нормальный уровень лактата.

2. Психосенсорный и температурный комфорт. Необходимо стремиться к осуществлению принципа: больному ребенку должно быть лучше, чем здоровому, ему должно быть не больно, не страшно, не скучно, не одиноко, не противно, тепло и вкусно.

3. Контроль и динамическая коррекция кровообращения согласно гемодинамическому диагнозу (прил. 2). Коррекция каждого гемодинамического диагноза производится по специальным программам (см. руководство по интенсивной терапии и реанимации), конечным результатом которой становится один из компенсаторных режимов.

4. Оптимальный газообмен. Необходимо поддерживать $SaO_2 \geq 95$ % при невысоких физиологических ценах увлажненной и подогретой кислородно-воздушной смесью при достаточной кислородной емкости крови (уровень гемоглобина ≥ 100 г/л). Принципиально важным является своевременный перевод ребенка на ИВЛ. Показанием к этому служит увеличение ЧД > 130 – 150 % и ЧСС > 130 – 150 % от средних возрастных показателей нормы при адекватном обезболивании на фоне появляющихся признаков гипоперфузии и/или гиперметаболизма.

5. Должная гидратация с учетом электролитных и кислотно-основных нарушений, гемодинамического диагноза и агрегатного состояния крови посредством инфузионных сред и объемно-скоростных режимов инфузии (прил. 2).

6. Субстратно-энергетическая поддержка. Учитывая явления гиперметаболизма (аутоканнибализма), у пациентов на ранних этапах важно обеспечить нормогликемию и дотацию аминокислот.

7. Своевременная оперативная санация гнойно-воспалительных очагов.

8. Контроль и коррекция эффекторных звеньев иммунитета: трансфузии иммуноглобулинов, гипериммунной свежезамороженной плазмы, препаратов крови и т. д.

Полное восстановление функций органов и систем, исчезновение бледности, спленомегалии и анемии отмечаются в значительно более поздние сроки и требуют проведения комплекса восстановительной терапии, исключая антибактериальную терапию.

ЛЕЧЕНИЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ СИНДРОМОВ

При сепсисе и нейротоксикозе ведущими патологическими синдромами, требующими неотложных мероприятий, являются:

- синдром септического шока;
- гипертермический синдром;
- судорожный синдром;
- нейрогенная тахикардия (синдром Кишша);
- гипервентиляционный синдром.

Лечение синдрома септического шока. Лечение септического шока включает ряд основных мероприятий (рис. 2):

- респираторную поддержку;
- вolemическую поддержку;
- кардиотоническую и вазотоническую поддержку;
- коррекцию сопутствующих патологических симптомов.

В начале интенсивной терапии септического шока пациентам нужно обеспечить адекватную **респираторную поддержку**. Учитывая наличие практически у всех пациентов с септическим шоком острого повреждения легких (в том числе ОРДС), всем детям с данной патологией показана ИВЛ (тот небольшой промежуток времени, пока ИВЛ не будет подключена, кислород подается через маску или носовые канюли). О конкретных принципах и режимах ИВЛ написано в специальных руководствах. Из общих принципов, которых следует придерживаться, стоит упомянуть следующие:

1. Для предупреждения аспирации поднять головной конец кровати на 30–45°.

2. Использовать повышенное давление в конце выдоха (positive end-expiratory pressure — РЕЕР), достаточное для предупреждения спадения альвеол.

3. Для седации и обезболивания лучше использовать титрование препаратов, а не их болюсное введение.

4. При отсутствии ОРДС не применять миорелаксанты. Эти препараты целесообразно применять при $PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт. ст. и в течение ≤ 48 ч;

5. При ОРДС без бронхиальной обструкции не использовать β_2 -адреномиметики.

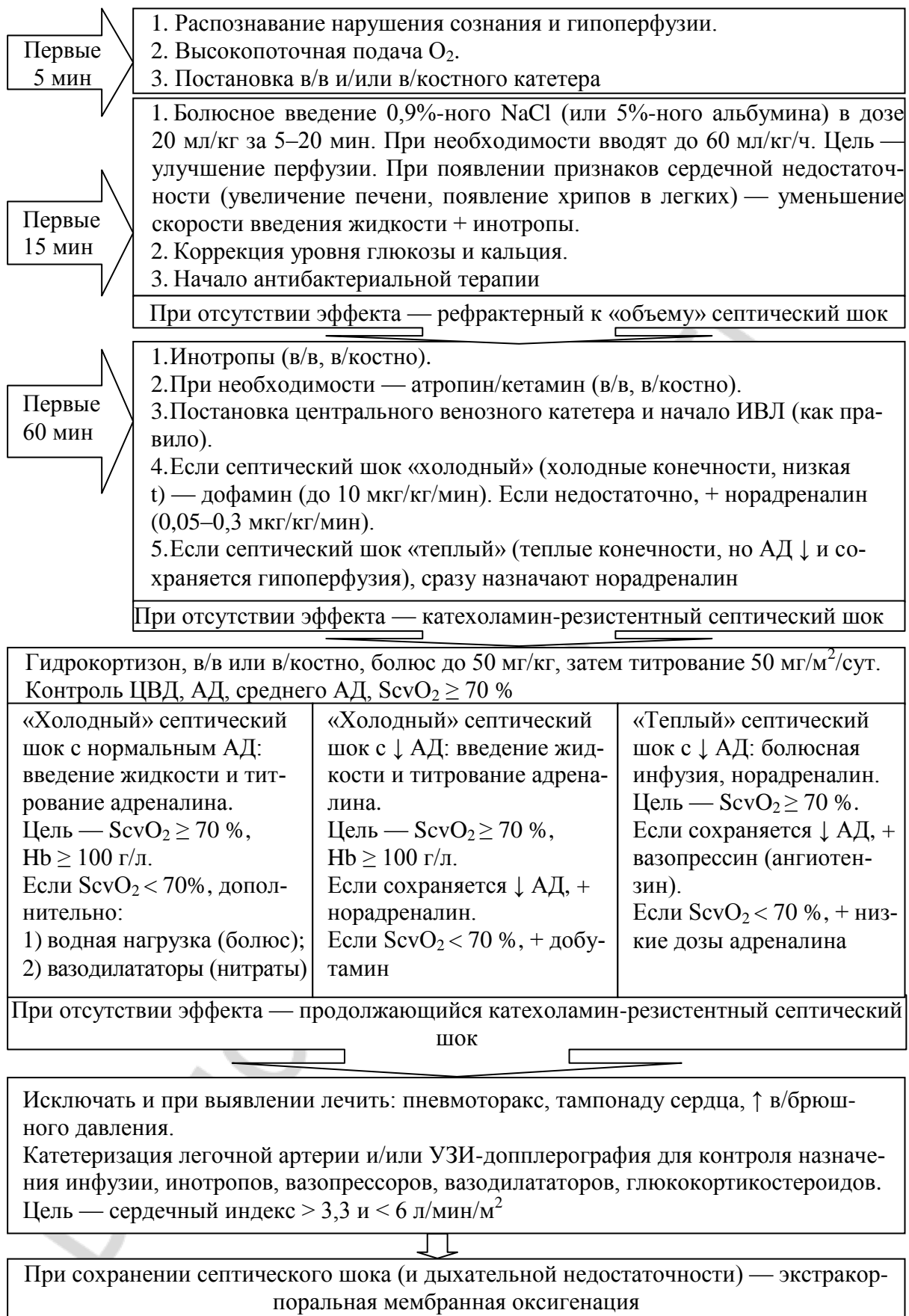


Рис. 2. Алгоритм лечения пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком

Основанием для перевода на спонтанное дыхание (вначале через кислородную маску или носовые канюли) являются:

- нормализация сознания;
- стабильная гемодинамика;
- отсутствие новых угрожающих жизни состояний;
- низкие цены респираторной поддержки;
- достаточная концентрация кислорода в атмосферном воздухе или кислородной маске (F_iO_2) для поддержания нормальной оксигенации крови.

Коррекция гиповолемии при септическом шоке является первоочередной задачей. На ранних стадиях шока имеется относительная гиповолемия за счет снижения тонуса артериол и вен, затем вследствие повышения сосудистой проницаемости и выхода плазмы в интерстиций развивается абсолютная гиповолемия, что требует больших объемов инфузии.

В качестве стартовой инфузионной терапии используется болюсное введение кристаллоидных растворов (как правило, физраствора) в дозе 20 мл/кг за 5–10–20 мин. Иногда могут применяться коллоидные растворы, обычно в виде второго болюса инфузии. В настоящее время из препаратов этой группы рекомендовано использовать 5%-ный раствор альбумина и не применять растворы на основе гидроксипропилкрахмала (хуже прогноз по 28-дневной летальности). В первый час коррекции объема циркулирующей крови вводится до 60 мл/кг жидкости.

Критериями эффективности инфузионной терапии являются:

- симптом белого пятна и капиллярное наполнение < 2 с;
- теплые конечности;
- пульс хорошего наполнения и напряжения;
- улучшение ментального статуса;
- снижение тахикардии;
- восстановление нормального АД;
- увеличение диуреза > 1 мл/кг/ч у детей ($> 0,5$ мл/кг/ч у взрослых);
- центральная венозная сатурация $ScvO_2 > 70$ %;
- сердечный индекс $3,3–6$ л/мин/м².

При наличии или появлении признаков сердечной недостаточности за счет объемной перегрузки (увеличение размеров печени, появление хрипов в легких) показана инотропная поддержка без нагрузки объемом.

Наличие некорректируемой гиповолемии, сопровождающейся снижением АД и диуреза более 6 ч, резко увеличивает вероятность летального исхода.

Если агрессивная коррекция гиповолемии (60 мл/кг за 15–60 мин) не приводит к восстановлению и стабилизации АД и органной перфузии (наблюдается у 50 % пациентов), показана **кардиотоническая и вазотоническая поддержка**.

Согласно 3-му Международному консенсусу по сепсису 2016 г. различают три клинических вида шока, каждый из которых предполагает свой

алгоритм лечения. При *нормотензивном шоке*, для которого характерны нарушения перфузии при нормальном АД, проводится титрование добутамина в дозе 2–20 мкг/кг/мин. При отсутствии эффекта в течение часа, $ScvO_2 < 70\%$, показана оптимизация кислородотерапии, трансфузия эритроцитарной массы, нужно продолжить титрование добутамина. Дополнительно проводится кардиотоническая терапия ингибитором фосфодиэстеразы милриноном в дозе 0,25–0,75 мкг/кг/мин или нитропруссидом в дозе 0,3–5 мкг/кг/мин.

При *«теплом» шоке* (теплые конечности, адекватное капиллярное наполнение при низком АД) — титрование норадреналина в дозе 0,1–2 мкг/кг/мин. При сохранении симптомов в течение часа, $ScvO_2 > 70\%$, нужно продолжить титрование норадреналина + вазопрессина в дозе 0,2–2 мU/кг/мин.

При *«холодном» шоке* (холодные конечности, низкое капиллярное наполнение) титруется адреналин в дозе 0,1–1 мкг/кг/мин. При отсутствии эффекта в течение часа, $ScvO_2 < 70\%$, показана оптимизация кислородотерапии, трансфузия эритроцитарной массы, нужно продолжить титрование адреналина в дозе 0,1–1 мкг/кг/мин. Если и этого окажется недостаточно, то для нормализации АД можно использовать титрование вазопрессина (0,03 ЕД/мин) под контролем гемодинамики и с постепенным снижением дозы норадреналина.

При сохранении признаков септического шока, несмотря на проводимую терапию, необходимо исключить следующие возможные причины этого:

- пневмоторакс (легко возникает на фоне ОРДС, может быть повторным);
- тампонаду сердца;
- эндокринную патологию (прежде всего, острая надпочечниковая недостаточность);
- повышение внутрибрюшного давления (> 12 мм рт. ст.).

Показанием для назначения **глюкокортикостероидов** при лечении септических пациентов является только ожидаемая (при молниеносной менингококцемии; у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды по поводу сопутствующих заболеваний; у пациентов с некоторыми эндокринопатиями) или доказанная надпочечниковая недостаточность, которая клинически проявляется катехоламин-резистентным шоком. У детей с септическим шоком вероятность развития острой надпочечниковой недостаточности составляет примерно 25 %. Поэтому детям с септическим шоком, у которых объемная (болюсная) инфузионная терапия, вазопрессоры и инотропные препараты не дали результатов, показано внутривенное введение гидрокортизона в виде болюса в дозе до 2 мг/кг (максимально 100 мг/кг) с последующим переходом на поддерживающую терапию в дозе до 4–10 мг/кг/сут в виде постоянной внутривенной инфузии (титрования).

Применять глюкокортикостероиды по возможности следует под контролем их уровня в крови. Продолжительность применения глюкокортикостероидов в поддерживающей (заместительной) дозе определяется скоростью восстановления функции надпочечников (обычно не более 7–10 дней). Иногда изменения в надпочечниках носят необратимый характер, что приводит к развитию хронической надпочечниковой недостаточности и требует постоянного приема глюкокортикостероидов в течение всей последующей жизни.

В случае сохранения признаков септического шока и дыхательной недостаточности, несмотря на всю перечисленную терапию, рекомендуется применять экстракорпоральную мембранную оксигенацию.

Коррекция сопутствующих патологических симптомов. Гипоперфузия приводит к развитию ДВС-синдрома с гипофибриногенемией, тромбоцитопенией, удлинением протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени, что может потребовать определенных лечебных мероприятий. В случае наличия кровотечений или при планировании проведения инвазивных процедур, когда угроза кровотечений возрастает, показаны свежемороженая плазма и криопреципитат (на 2–3 ед. свежемороженой плазмы 1 ед. криопреципитата). Само по себе наличие коагулопатии не является основанием для назначения свежемороженой плазмы, а также активированного протеина С и антитромбина III.

С целью *коррекции уровня тромбоцитов* рекомендовано переливание тромбоцитарной массы, которое осуществляют:

- при содержании тромбоцитов $< 10\ 000/\text{мкл}$ даже в отсутствие кровотечений — для профилактики;
- при содержании тромбоцитов $< 20\ 000/\text{мкл}$ — в случае высокого риска кровотечений;
- при содержании тромбоцитов $< 50\ 000/\text{мкл}$ — если планируется проведение инвазивных процедур или операций.

Коррекция уровня гемоглобина зависит от состояния пациента:

- при наличии признаков септического шока, нестабильной гемодинамике, $\text{ScvO}_2 < 70\ %$ необходимо поддерживать гемоглобин на уровне $\geq 100\ \text{г/л}$;
- после купирования септического шока и гипоксемии ($\text{ScvO}_2 \geq 70\ %$), стабилизации гемодинамики содержание гемоглобина должно составлять $\geq 70\ \text{г/л}$.

Коррекция кислотно-основного состояния с помощью бикарбонатов требуется при наличии сепсис-индуцированной гипоперфузии и лактацидемии, сопровождающихся снижением $\text{pH} < 7,15$. Считается, что более легкие нарушения кислотно-основного состояния будут нивелированы на фоне нормализации гемодинамики и адекватной респираторной поддержки. Расчет дозы бикарбоната производится по формуле:

$BE \cdot MT \cdot 0,3$ = количество 8,4%-ного раствора гидрокарбоната натрия (мл), где BE — дефицит оснований, MT — масса тела (кг) или приблизительно 1–2 ммоль/кг. Следует помнить, что 1 ммоль HCO_3^- содержится в 1 мл 8,4%-ного раствора соды.

Расчет дефицита кальция производится по той же формуле ($BE \cdot MT \cdot 0,3$) и измеряется в ммоль Ca^{2+} .

В настоящее время у детей не проводят профилактику тромбоза глубоких вен (с помощью низкомолекулярного гепарина) и стрессовых язв ЖКТ (с помощью блокаторов протонного насоса и H_2 -блокаторов) в отличие от взрослых пациентов из соответствующих групп риска.

При развитии *острой почечной недостаточности* используются различные методы почечно-заместительной терапии (перитонеальный диализ, гемодиализ, гемофильтрация).

Наличие ожидаемых отеков (после проведения активной объемной инфузионной терапии в условиях повышенной проницаемости капилляров на фоне ССВО и сепсиса) или увеличение массы тела на 10 % и более за счет задержки жидкости является основанием для назначения диуретиков (при отсутствии острой почечной недостаточности).

Лечение гипертермического синдрома. Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 90 от 15.02.2007 г. при наличии у ребенка благоприятной, «красной» гипертермии, при которой сохранен капиллярный кровоток в кожных покровах, показаниями для проведения жаропонижающей терапии является повышение аксиллярной температуры $> 38,5$ °C либо > 38 °C у детей первых 6 месяцев жизни, а также у детей с пороками сердца, перинатальными поражениями ЦНС и их последствиями, эпилептическим синдромом и у детей, субъективно плохо переносящих повышение температуры. Назначаются жаропонижающие препараты: 15 мг/кг парацетамола или 5–10 мг/кг ибупрофена на прием внутрь. Допускается их ректальное применение в дозах в 1,5–2 раза больших, чем для перорального приема. После назначения жаропонижающих препаратов проводится физическое охлаждение: обтирание губкой, смоченной теплой водой (30–32 °C) в течение 2–3 мин. При отсутствии эффекта внутримышечно вводится 50%-ный раствор метамизола вместе с 1%-ным раствором дифенгидрамина из расчета 0,1 мл/год жизни.

При «белой» гипертермии ведущее место в лечении занимают восстановление кровообращения в коже и подкожной клетчатке (снятие сосудистого спазма) и стимуляция теплоотдачи. Назначают 50%-ный раствор метамизола вместе с 1%-ным раствором дифенгидрамина и 2%-ным раствором дротаверина (папаверина) из расчета 0,1 мл/год жизни. После перехода «белой» гипертермии в «красную» показано физическое охлаждение.

При «злокачественной» гипертермии в условиях ОИТР назначают глюкокортикостероиды (3–10 мг/кг преднизолона или 2–8 мг/кг ме-

тилпреднизолона внутривенно, болюсом) иногда в сочетании с нейролептиками (аминазин, дроперидол и др.), антигипоксантами (гамма-оксимасляная кислота, барбитураты).

Лечение судорожного синдрома. Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 90 от 15.02.2007 г. при развитии судорог ребенка следует уложить на ровную, нетвердую поверхность, лучше в положение на боку (защита от аспирации, западения языка). При этом пациента не следует крепко держать, так как иногда это может привести к перелому трубчатых костей. По возможности в рот вставляют ложку или шпатель, обернутые салфеткой или чем-либо мягким для сохранения проходимости дыхательных путей при развитии тризма и предупреждения повреждения языка, губ, зубов и щек.

Стартовым препаратом для купирования судорожного синдрома обычно является 0,5%-ный раствор диазепама (седуксен, реланиум, валиум) в дозе 0,1 мл/год (0,5 мг/кг), но не более 2 мл у детей младше 10 лет внутримышечно или внутривенно медленно в течение 1–4 мин (для предупреждения развития апноэ). При отсутствии эффекта через 15 мин можно ввести вторую дозу препарата (суммарная доза — не более 15 мг). Некоторые авторы рекомендуют после первой дозы переходить на постоянное внутривенное введение диазепама со скоростью 0,15–0,3 мг/кг/ч. В неотложной терапии иногда применяют ректальное введение препарата в дозе 0,3–0,5 мг/кг (5 мг детям с массой тела до 15 кг и 10 мг — более 15 кг). Эффект наступает через 2–10 мин.

В тяжелых случаях в ОИТР в качестве альтернативного препарата можно использовать бензодиазепин — лоразепам (Ативан). В отличие от диазепама лоразепам обладает более продолжительным действием из-за более длительного пребывания в ЦНС. Начальная доза составляет 0,05–0,2 мг/кг (не более 4 мг). Препарат вводят внутривенно в течение 1–4 мин. При неэффективности через 15 мин вводят вторую дозу лоразепама — 0,25–0,4 мг/кг (суммарно не более 15 мг). Иногда препарат назначают ректально из расчета 0,05–0,1 мг/кг. Эффект наступает через 4–10 мин. При недостаточном эффекте бензодиазепины сочетают с дифенином (фенитоином). Это препарат с более поздним, но и более продолжительным эффектом. Дифенин вводят в дозе 15–20 мг/кг внутривенно в течение 20 мин (скорость введения не должна превышать 1 мг/кг/мин). Препарат начинает действовать через 10–30 мин, когда снижается эффект диазепама.

Если судорожный синдром не купируется, рекомендуют внутривенное введение барбитуратов. Фенобарбитал вводят из расчета 20 мг/кг у новорожденных и 10–15 мг/кг у более старших детей в течение 10–15 мин. Если через 20–30 мин судороги не купировались, можно дважды повторить введение препарата в той же дозе. При судорожном синдроме со стойким нарушением сознания назначаются 1–2 мг/кг 1%-ного раствора фуросемида и 3–5 мг/кг преднизолона внутримышечно или внутривенно.

Неэффективность всех перечисленных мероприятий заставляет переходить к индукции барбитуровой комы. Для этого внутривенно вводят гексенал или тиопентал натрия из расчета 5–6 мг/кг в виде 1%-ного раствора струйно медленно. Затем проводят интубацию трахеи и налаживают ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции (PaCO_2 на уровне 30–33 мм рт. ст.). На этом фоне продолжают постоянное введение препаратов со скоростью 3–5 мг/кг/ч в сочетании с назначением миорелаксантов (например, 0,06–0,1 мг/кг ардуана). В последующем каждые 12 ч предпринимают попытку перехода на предшествующий уровень терапии.

Из других методов противосудорожной терапии следует иметь в виду адекватное энергообеспечение организма больного ребенка, поэтому в отделениях интенсивной терапии нередко лечение судорожного синдрома сочетают с внутривенным введением 10%-ного раствора глюкозы из расчета 2 мл/кг (или 0,5 г/кг).

Лечение нейрогенной тахикардии. Поскольку нейрогенная тахикардия является суправентрикулярной и зависимой от вегетативных центров ЦНС, назначают препараты, вызывающие нейровегетативную блокаду (0,1 мл/год 1%-ного раствора дифенгидрамина; 0,1–0,15 мл/год 2,5%-ного раствора пипольфена; 0,05–0,1 мл/кг 0,25%-ного раствора дроперидола; смесь 2,5%-ного раствора пипольфена + 2,5%-ного раствора аминазина + 0,25%-ного раствора новокаина в соотношении 1 : 1 : 4 в дозе 0,1 мл/кг). Целесообразно применять оксибутират натрия (50–75 мг/кг). Четкий эффект дают β -адреноблокаторы (0,05–0,1 мг/кг анаприлина или др.). При сохраняющейся тахикардии и коронарной недостаточности показано внутривенное болюсное введение АТФ в дозе 0,1–0,2 мл/год. При отсутствии эффекта возможно повторное применение этого препарата через 3–5 мин в той же дозе. При появлении признаков сердечной недостаточности назначают диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иногда сердечные гликозиды (из которых лучшим является дигоксин) со средней скоростью насыщения.

Лечение гипервентиляционного синдрома включает в себя проведение нейровегетативной блокады, улучшение легочной гемодинамики (1,5–4 мг/кг пентоксифиллина 3 раза в день; 1–1,5 мг/кг курантила 3 раза в день). На поздних стадиях гипервентиляционного синдрома показано создание повышенного давления в конце выдоха по методу Грегори с величиной сопротивления 4–6 см вод. ст. В случае необходимости проводится ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции или повышенного давления в конце выдоха под контролем газов крови. Для борьбы с гипоксией в комплексное лечение включают дыхание 40–60%-ным увлажненным кислородом.

Лечение отека головного мозга. Наличие признаков внутричерепной гипертензии является показанием к проведению люмбальной пункции для дифференциальной диагностики менингита и нейротоксикоза.

Максимальное противоотечное действие оказывают глюкокортикостероиды, которые снижают выраженность системного воспаления и устраняют тем самым основную причину, вызывающую повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Дозы для парентерального введения следующие: для преднизолона — 3–5 (до 10) мг/кг/сут, метилпреднизолона — 2–8 мг/кг/сут, дексаметазона — 0,5–1 мг/кг/сут. Применяются они коротким курсом (обычно в течение 2–4 дней) и быстро отменяются (сразу или со снижением дозы в течение 2–3 сут).

С целью дегидратации используются диуретические препараты. Предпочтение отдается фуросемиду в дозе 0,5–1 мг/кг 3 раза в день. Его эффект по снижению внутричерепного давления продолжается в течение всего 2 ч, поэтому в настоящее время фуросемид часто титруют в дозе 0,05–0,1 мг/кг/ч. В этом случае эффект выше и постоянный.

В тяжелых случаях можно применять осмодиуретики (0,5–1,5 г/кг маннитола внутривенно). Обычно готовится 10–15%-ный раствор в 5–10%-ном растворе глюкозы и вводится 0,25–0,5 г/кг детям старше 3 лет в течение 30 мин, затем титруется еще 0,5 г/кг в течение 12–24 ч. У детей более раннего возраста быстрое введение маннитола обычно не применяют, а используют его медленное внутривенное титрование в дозе 0,25–1 г/кг/сут. При этом необходимо контролировать осмолярность плазмы крови, которая не должна превышать 320 мОсм/л. В противном случае введения маннитола следует избегать. Ориентировочно осмолярность плазмы можно рассчитать по формуле:

$$2 [\text{Na}^+] + [\text{мочевина}] + [\text{глюкоза}],$$

где $[\text{Na}^+]$ — концентрация натрия в сыворотке крови, $[\text{мочевина}]$ — уровень мочевины, $[\text{глюкоза}]$ — концентрация глюкозы.

Противопоказанием к введению маннитола являются также признаки сердечной недостаточности.

При быстром введении маннитола (0,25–0,5 г/кг/ч) возможно развитие «феномена отдачи» (через 2–4 ч после инфузии). Для его предупреждения и уменьшения степени его выраженности через 2 ч после окончания введения маннитола целесообразно однократно ввести лазикс (1 мг/кг) или использовать медленное внутривенное введение 10%-ного раствора альбумина (5–15 мл/кг).

В клеточную фазу отека мозга (набухание мозга) показано применение коллоидных препаратов (альбумин).

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ПРИНЦИПЫ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ СЕПСИСЕ

При серьезных заболеваниях, тяжелых инфекциях, когда поступление пищи ограничено, организму для покрытия энергетических нужд необходимо расходовать собственные запасы. Это обеспечивает выживание при остром стрессе, однако при длительно сохраняющейся патологии происходит разрушение, «горение» собственных тканей. Нарушения метаболизма углеводов, липидов, белков, ионов и жидкости при сепсисе объединяются в единый синдром гиперметаболизма (гиперкатаболизма, аутоканибализма). Активация метаболизма при стрессе происходит как в результате симпатической стимуляции выброса катаболических гормонов (глюкагон, катехоламины и кортикостероиды), так и вследствие выработки провоспалительных цитокинов, главным образом ФНО- α и ИЛ-1, а также производных арахидоновой кислоты (лейкотриены, простагландины), компонентов системы комплемента, кининов, NO, вызывающих лихорадку, активирующих перекисное окисление липидов, гликолиз, протеолиз. Метаболическим последствием этих процессов является обеспечение необходимыми субстратами различных клеток в условиях тяжелой болезни и голодания. Состояние гиперметаболизма характеризуется увеличением скорости обмена веществ в 2 раза и более по сравнению с основным обменом. При этом необходимо учитывать, что у детей раннего возраста уровень метаболизма существенно выше, чем у взрослых. Так, поглощение кислорода у детей и взрослых составляет 13,2 и 4,3 мл/кг/мин соответственно. В этих условиях у детей быстро развивается дефицит пластического и энергетического материала.

Питательные вещества необходимы для образования энергетических субстратов, например АТФ, который затем используется для жизнедеятельности клеток. Углеводы, жиры и частично белки окисляются с образованием АТФ. Скорость потребления АТФ чрезвычайно высока, она достигает 1,3 ммоль/кг/с. Общий пул АТФ в организме, измеренный в ммоль, эквивалентен массе тела. Например, у годовалого ребенка с массой тела 10 кг он составляет около 10 ммоль, что обеспечивает энергетические потребности менее чем на минуту. Непрерывное образование АТФ — необходимое условие для выживания при любых условиях. Его недостаток приводит к нарушению обмена и дистрофии.

Изменения метаболизма **углеводов** при сепсисе заключаются в усиленном образовании глюкозы за счет активации реакций анаэробного гликолиза. Гликолиз обеспечивает ткани энергией и не требует присутствия кислорода, поэтому глюкоза может использоваться как энергетический субстрат в тканях, находящихся в состоянии гипоксии, где невозможно аэробное митохондриальное дыхание. Главные потребители глюкозы — иммунокомпетентные клетки, фибробласты, грануляционная ткань, ткани,

пораженные патологическим процессом, и головной мозг. Основное депо глюкозы — гликоген печени — обеспечивает снабжение глюкозой только в течение 12–24 ч, а при критических состояниях — еще меньшее время. При этом в клетках и межклеточной жидкости накапливаются промежуточные продукты — пировиноградная, молочная (лактат) и другие кислоты. Это обуславливает формирование метаболического ацидоза.

Синтез глюкозы в печени (глюконеогенез) из лактата и аминокислот, образующихся в основном из белков мышечной ткани, начинается практически параллельно с распадом гликогена. Энергетические потребности для глюконеогенеза покрываются за счет жирных кислот, образующихся при липолизе из эндогенного жира (кетогенез). Липолиз является частью метаболического ответа на любое тяжелое заболевание, однако повышение уровня инсулина в острой фазе заболевания подавляет кетогенез, поэтому процесс гликолиза у септических пациентов преобладает над глюконеогенезом.

Обмен **липидов** при сепсисе характеризуется преобладанием процесса липолиза над реакциями липосинтеза. Основной причиной липолиза является повышенное высвобождение липаз и фосфолипаз из поврежденных клеток и лейкоцитов, а также их активация, поскольку оптимум каталитической активности большинства липаз и фосфолипаз наблюдается в кислой среде на фоне метаболического ацидоза. Происходит деструкция мембранных фосфолипидов, липопротеидов, гликолипидов и других липидосодержащих соединений с высвобождением из них высших жирных кислот, свободных липидов с образованием кетокислот (ацетоуксусной, β -оксимасляной, β -кетоглутаровой и т. д.), оказывающих выраженное повреждающее действие, снижающих эффективность тканевого дыхания в митохондриях. Детергентное действие гидроперекисей липидов на клеточные мембраны приводит к образованию в них каналов, нерегулируемому транспорту по ним ионов, органических и неорганических соединений как в клетку, так и из нее, что завершается, как правило, ее гибелью.

Другим важным механизмом деструкции липидов при сепсисе является интенсификация реакций свободно-радикального перекисного окисления липидов. Это связано, во-первых, со снижением активности антиокислительных ферментов, во-вторых, с увеличением веществ с прооксидантным действием (катехоламины, гистамин, серотонин, ионы железа, высвобождающиеся при разрушении миоглобина, кининов и т. д.), в-третьих, с повышением уровня субстратов перекисного окисления липидов, главным образом, полиненасыщенных высших жирных кислот (арахидоновой, линоленовой и т. д.), из которых синтезируются простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, обладающие многочисленными регуляторными эффектами на гомеостаз.

Метаболизм **белков** при сепсисе характеризуется преобладанием реакций протеолиза над процессами протеосинтеза. Главными причинами этого являются:

- прямое действие протеолитических ферментов микроорганизма, вызвавшего сепсис;
- массивное выделение из поврежденных паренхиматозных и стромальных клеток и лейкоцитов протеолитических ферментов. Их активность весьма велика, так как каталитический оптимум большинства протеаз лежит «в кислом диапазоне» pH;
- активация свободнорадикальных и липопероксидных реакций, сопровождающихся деструкцией липопротеинов и высвобождением из них белковых соединений, которые разрушаются или денатурируются.

Из продуктов распада белков синтезируются клеточные и белковые структуры, необходимые организму для реализации воспалительного ответа. Расход белков в 80 % происходит за счет мышц, в 18 % — за счет гемоглобина и в 2 % — за счет сывороточного альбумина и приводит к быстрому истощению пациентов. Степень катаболизма белка при сепсисе очень высока и может достигать у взрослых 260 г в день. Это соответствует дневной потере 0,5–0,8 кг мышечной ткани. Основными последствиями белково-энергетической недостаточности являются: анемия, гипопропротеинемия, снижение онкотического давления плазмы, создание условий для развития безбелковых отеков; нарушение процессов пищеварения; снижение устойчивости к инфекциям; замедление заживления ран и выздоровления.

Для **водно-солевого обмена** характерно развитие трансмембранного дисбаланса, характеризующегося увеличением внутриклеточного содержания Na^+ и Ca^{2+} , внеклеточного уровня K^+ и Mg^{2+} , и, как следствие, гипергидратацией клеток и тканей. Основными причинами этого являются:

- прямое повреждающее действие патогена на мембраны клеток;
- снижение энергетического обеспечения и активности катион-зависимых мембранных АТФ-аз (K^+ -, Na^+ -АТФ-азы, Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азы), обеспечивающих селективный перенос катионов против градиента концентрации;
- нарушение физико-химического состояния и микроструктуры клеточных мембран.

Указанные отклонения проявляются стадийным увеличением или снижением степени «жесткости» клеточных мембран и их проницаемости для ионов; дефектами цитоскелета (микрофиламентов, микротрубочек, промежуточных нитей, связанных со структурными элементами клеточных мембран); образованием микроразрывов (микробрешей, простейших транспортных каналов) в плазмолемме и мембранах клеточных органелл. В совокупности эти изменения сопровождаются потерей клетками ионов K^+ , Mg^{2+} и ряда микроэлементов, увеличением их концентрации на внешней поверхности клеточной мембраны и в межклеточной жидкости. Одно-

временно с этим повышается внутриклеточное содержание Na^+ , Ca^{2+} , а также воды, что обуславливает значительное увеличение осмотического давления внутри клеток (набухание), растяжение и разрыв мембран и гибель клеток. В сохранившихся жизнеспособных клетках нарушается формирование потенциалов покоя и действия. Отмечается стойкая деполяризация мембран возбудимых клеток, особенно нейронов и кардиомиоцитов. Это сочетается со снижением их функций и, как правило, болевой чувствительностью. Названные механизмы дисбаланса ионов и жидкости действуют не только на клетки организма, но и на бактерии, что может привести к их гибели.

Огромное значение в развитии метаболических нарушений отводится ЖКТ. Явления гипоперфузии кишечника приводят к нарушению пищеварения и развитию пареза с растяжением и ишемией кишечной стенки. Вследствие этого нарушается барьерная функция слизистой ЖКТ и происходит транслокация кишечных бактерий и/или их токсинов, а также продуктов неполного переваривания в системный кровоток, что еще больше стимулирует воспалительные реакции.

Вышеописанный стрессовый метаболический ответ может быть минимизирован с помощью **нутритивной поддержки**. Она уменьшает отрицательный баланс белка и энергии, может ликвидировать голодание, уменьшить потери тканей, оптимизировать процесс их восстановления. Показано, что нутритивная поддержка ускоряет выздоровление, снижает риск осложнений и летальность от сепсиса, уменьшает сроки пребывания на койке, снижает расходы на лечение и реабилитацию. Нутритивная поддержка должна рассматриваться как поддержка, она не может компенсировать недостатки терапии тяжелого заболевания, но является обязательным компонентом такого лечения.

При нутритивной поддержке субстратное обеспечение пациентов проводится с помощью особых методов:

- сипинга (частичного, полного) — перорального назначения специальных диет;
- зондового (энтерального) питания;
- парентерального питания (периферического, центрального).

В настоящее время подчеркивается роль энтерального питания в поддержании функции кишечного эпителия, получающего питательный субстрат из просвета кишечника. Концепция перорального введения энтеральных смесей (сипинг) заключается в использовании гиперкалорической, безлактозной и др. смесей в тех ситуациях, когда зонд пациенту не нужен, имеется возможность самостоятельного питания через рот, однако потребности в белковых и энергетических субстратах высокие и не могут быть покрыты за счет обычного питания. Зондовое энтеральное питание назначается при неспособности пациента самостоятельно потреблять не менее 80 % необходимой энергии, при шоке, ИВЛ и т. д. Интрагастральное

введение зонда имеет ряд преимуществ: стимуляция нормального пищеварения, гормональных реакций, использование антимикробных свойств желудочного сока, возможность вводить пищу болюсно в больших объемах, хорошая осмотическая переносимость пищи. Однако при высоком риске аспирации, явлениях панкреатита интрагастральное питание противопоказано. В таких случаях кормление производится через тощую кишку (транспилорически) непрерывно. Для сипинга и зондового питания используются специализированные смеси: стандартные, содержащие в 1 мл 1 ккал, стандартные с пищевыми волокнами для нормализации функции ЖКТ, гиперкалорийные (1 мл — 1,5–2 ккал), элементарные и полуэлементарные, не требующие для усвоения пищеварительных ферментов, а также метаболически ориентированные (нефро-, пульмо- и др.). Все смеси дифференцированы по возрасту.

Однако исключительно энтеральное питание пациента в тяжелом состоянии проблематично. Более того, на фоне нарушенного кровотока во внутренних органах оно может увеличить кровоток в проксимальном отделе кишечника, куда вводится пищевой субстрат, и уменьшить в дистальных отделах с последующей гипоксией, нарушением моторики и повреждением, вплоть до перфорации слизистой кишечника. Если нарушение функции ЖКТ имеет продолжительный характер, необходимо обеспечить пациенту парентеральное питание до восстановления функции ЖКТ.

Таким образом, выбор нутритивной поддержки зависит от функции ЖКТ. При сохранной функции могут использоваться смеси стандартные, гиперкалорийные и с пищевыми волокнами, при умеренно сниженной — полуэлементарные в сочетании с парентеральным питанием. При значительных нарушениях функции ЖКТ назначается полное парентеральное питание с постепенным введением элементарных и полуэлементарных смесей.

Показаниями к нутритивной поддержке у взрослых пациентов являются индекс массы тела менее 18,5, потеря массы тела на 10–15 %, неспособность пациентов (без дефицита массы) обеспечивать потребность в пищевых веществах и энергии в объеме не менее 60 % от рекомендуемого рациона за счет натуральных продуктов более 7–10 сут (пред- и постоперационные пациенты). У детей доказательных общепринятых показаний к нутритивной поддержке нет.

Целями нутритивной поддержки являются:

- минимизация отрицательного баланса энергии и белка, потери мышечной ткани путем недопущения голодания;
- поддержка функции тканей, особенно иммунной системы, а также скелетных и дыхательных мышц;
- модифицирование метаболических изменений и функций с использованием специальных субстратов;
- обеспечение периода восстановления после интенсивной терапии.

Энергетические затраты пациента в критическом состоянии или больного сепсисом находятся на уровне основного обмена и не превышают 30–35 ккал/кг/сут. Если энергетическая ценность нутритивной поддержки больше, чем энергетические потребности, это может привести к дальнейшему увеличению энергетических затрат. Этот феномен известен, как ТЭП. Если энергетическая ценность превышает потребности в энергии в 2 раза, ТЭП повышается на 30 % и сопровождается увеличением образования углекислого газа, развивается дыхательная недостаточность. ТЭП зависит от энергетического субстрата, используемого для нутритивной поддержки. Наиболее высокий ТЭП у белков и аминокислот (20–25 % для данного случая), более умеренный — у углеводов (6–8 %) и минимальный — у жировых эмульсий (2–3 %). Избыток потребляемой энергии может обусловить также развитие жировой дистрофии печени, нарушение ее функции и холестатическую желтуху.

Для расчета потребности в энергии у детей можно использовать формулу **James and Schofield**:

Потребность в энергии = основной обмен · (фактор заболевания + фактор активности – 1) · фактор роста – коэффициент абсорбции.

Основной обмен (ккал/день) определяется следующим образом:

1) 0–3 года:

– у мальчиков: $60,9 \cdot \text{масса} - 54$;

– у девочек: $61 \cdot \text{масса} - 51$;

2) 3–10 лет:

– у мальчиков: $22,7 \cdot \text{масса} + 495$;

– у девочек: $22,5 \cdot \text{масса} + 499$;

3) 10–18 лет:

– у мальчиков: $17,5 \cdot \text{масса} + 651$;

– у девочек: $12,2 \cdot \text{масса} + 746$.

Фактор заболевания:

– у здорового ребенка — 1;

– при стрессе + 10–30 %;

– у ребенка после операции + 0–10 %;

– при лихорадке + 12 %;

– после ожогов + 25–100 %.

Фактор активности:

– при постельном режиме/коме — 1;

– при полупостельном режиме, нахождении в инвалидном кресле — 1,1;

– при нормальном уровне активности у детей младшего возраста — 1,3–1,5.

Фактор роста:

- 0–2 года — 1,02–1,04;
- 2–3 года — 1,02;
- период скачка роста — 1,2.

Коэффициент абсорбции:

- 0–3 года — 0,85–0,95;
- старше 3 лет — 0,95–0,98.

Глюкоза является универсальным энергетическим субстратом, который утилизируется почти всеми клетками организма, обеспечивает активный транспорт веществ через клеточную мембрану, улучшает синтез белков. Однако толерантность к глюкозе при сепсисе и критических состояниях снижена. Максимальная скорость окисления глюкозы в условиях стресса снижается с нормальных значений 4–5 мг/кг/мин до 2–2,5 мг/кг/мин (3–4 г/кг/сут.). Избыток глюкозы сопровождается увеличением скорости липогенеза с последующим жировым перерождением печени, подавляет утилизацию жирных кислот в процессе регенерации печени, а повышенное образование двуокиси углерода может способствовать прогрессированию дыхательной недостаточности и повышению энергетических затрат (ТЭП). Поэтому каждому пациенту должно назначаться индивидуальное количество глюкозы, необходимое для обеспечения энергией в первую очередь органов, функционирование которых зависит исключительно от глюкозы: ЦНС (25 % общих энергетических затрат), почек, лимфоидной ткани, поврежденных тканей. Целевой уровень гликемии при сепсисе поддерживается на уровне ≤ 9 ммоль/л. Использование инсулина для коррекции гипергликемии показано при превышении этого показателя в двух последовательно взятых анализах крови с интервалом 2 ч.

Жиры являются составной частью нутритивной поддержки. При сепсисе и критических состояниях жирные кислоты потребляются гепатоцитами, миокардом и скелетными мышцами как основной энергетический субстрат, однако их дальнейшее превращение в кетоновые тела нарушено. Скорость инфузии стандартной длинноцепочечной триглицеридной жировой эмульсии не должна превышать 1 мг/кг/мин (1,4 г/кг/день). Стандартные жировые эмульсии содержат преимущественно полиненасыщенные жирные кислоты (ω -6-жирные кислоты, преимущественно линолевая кислота), легко подвергающиеся окислению с образованием перекисей. Эти кислоты являются субстратом для синтеза провоспалительных простагландинов и лейкотриенов и могут способствовать нарастанию ССВО. В связи с этим количество ω -6-жирных кислот должно быть снижено путем добавления среднецепочечных триглицеридов, ω -9-жирных кислот (олеиновая кислота из оливкового масла), которые не являются предшественниками синтеза провоспалительных простагландинов, а также ω -3-жирных кислот (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты), ингибирующих синтез провоспалительных эйкозаноидов и цитокинов. Таким образом, с помо-

щью липидов можно модифицировать воспалительный ответ. Однако избыток жиров может вызвать повышение метаболических требований вследствие ТЭП, поэтому их максимальная дозировка не должна превышать 1 мг/кг/мин.

Часть энергетических потребностей пациентов с сепсисом должна покрываться за счет аминокислот. Разветвленные аминокислоты валин, лейцин, изолейцин окисляются в мышечной ткани, а глютамин — в лимфоидной ткани, печени и селезенке. Поэтому аминокислоты должны включаться в общие энергетические потребности (1,5–2 г/кг/день).

Парентеральное питание у детей имеет некоторые особенности. Дети должны получать педиатрические растворы аминокислот с адекватным количеством цистеина, таурина и тироксина в объеме 1–4 г/кг/сут. На 1 г аминокислот требуется вводить 30–40 ккал энергии. За счет глюкозы, как единственного углевода для парентерального питания, должно обеспечиваться 60–75 % небелковой энергии. Жировые эмульсии для детей производятся на основе соевого масла, смеси соевого и оливкового масел или соевого масла и среднецепочечных триглицеридов. За счет эмульсий липидов покрывается 20–40 % небелковой энергии. Детям раннего возраста инфузии липидов проводят со скоростью 0,13–0,17 г/кг/ч (3–4 г/кг/сут), детям старшего возраста — 0,09–0,13 г/кг/ч (2–3 г/кг/сут) под контролем триглицеридов крови. Обязательным является внутривенное введение витаминов и минералов.

Таким образом, общими принципами нутритивной поддержки детей являются:

- недопущение избытка общего калоража и глюкозы. Общий калораж должен составлять 55–75 ккал/кг/сут со скоростью инфузии глюкозы до 6–8 мг/кг/мин (0,3–0,5 г/кг/ч), в критических состояниях — не более 5 мг/кг/мин;
- использование жировых эмульсий в дозе 2–4 г/кг/сут;
- достижение азотистого равновесия путем подбора дозы аминокислот (1–4 г/кг/сут);
- обеспечение увеличенных или нормальных пределов белкового печеночного синтеза, ориентируясь на концентрации в крови фибриногена, трансферрина, альбумина;
- максимально раннее энтеральное питание с учетом переносимости субстратов. Прибегать к частичному или полному парентеральному питанию следует только в случае невозможности осуществлять энтеральное питание (пероральное, зондовое);
- адекватное применение витаминов, минералов, микроэлементов, восстановление естественной сапрофитной микрофлоры кишечника.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Белобородова, Н. В.* Актуальные вопросы патогенеза и лечения сепсиса / Н. В. Белобородова // Клиническая антибиотикотерапия. 2000. № 5–6 (7).
2. *Сепсис* : практическая значимость терминологии / А. П. Васильева [и др.] // Мед. новости. 2005. № 2. С. 4–8.
3. *Васильева, А. П.* Этиология, патофизиология, диагностика, лечение сепсиса и ассоциированных с ним состояний у детей : учеб.-метод. пособие / А. П. Васильева : Минск : БелМАПО, 2006. 194 с.
4. *Значение* пресепсина для прогнозирования краткосрочной динамики состояния и предотвращения избыточности антибактериальной терапии у пациентов с нозокомиальными инфекциями / К. А. Загородникова [и др.] // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2015. Том 17. № 3. С. 235–240.
5. *Интенсивная терапия в педиатрии* / под ред. В. А. Михельсона. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2003. 552 с.
6. *Исаков, Ю. Ф.* Сепсис у детей / Ю. Ф. Исаков, М. В. Белобородова. Москва : Мокеев, 2001. 369 с.
7. *Катэрино, Дж.* Медицина неотложных состояний / Дж. Катэрино. Москва : МЕДпресс-информ, 2005. 336 с.
8. *Кижяева, Е. С.* Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии / Е. С. Кижяева, И. О. Закс // Вестник интенсивной терапии. 2004. № 1. С. 14–18.
9. *Козн, Д.* Современные подходы к лечению сепсиса : есть ли новые надежды? / Д. Козн // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2002. № 4. С. 300–311.
10. *Курек, В. В.* Руководство по неотложным состояниям у детей / В. В. Курек, А. Е. Кулагин. Москва : Мед. литература, 2008. 464 с.
11. *Лазарева, И. Б.* Актуальные вопросы фармакотерапии сепсиса и септического шока / И. Б. Лазарева, А. А. Игонин // Лечащий врач. 2004. № 8. С. 68–71.
12. *Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) Score.* / S.Leteurtre [et al.] // Lancet. 2006. Vol. 367.
13. *Литвицкий, П. Ф.* Воспаление / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. 2006. № 3. Т. 5. С. 12–32.
14. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Смоленск : МАКМАХ, 2007. 464 с.
15. *Руднов, В. А.* Клинические рекомендации по ведению больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком (Surviving Sepsis Campaign 2008) : анализ и комментарии / В. А. Руднов, П. И. Миронов // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2008. № 3. С. 192–200.
16. *Самсыгина, Г. А.* Лечение сепсиса новорожденных / Г. А. Самсыгина // Consilium medicus. 2008. № 1. С. 114–119.
17. *Самсыгина, Г. А.* Антибактериальная терапия у детей. Пособие для врачей / Г. А. Самсыгина. Москва, 2003. 11 с.
18. *Самсыгина, Г. А.* Сепсис и септический шок у новорожденных детей / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. 2009. № 1. Т. 87. С. 120–124.
19. *Сапичева, Ю. Ю.* Анализ глазами реаниматолога / Ю. Ю. Сапичева, В. Л. Кассиль ; под ред. А. М. Овезова. 3-е изд., доп. и перераб. Москва : МЕДпресс-информ, 2016. 224 с.
20. *Сепсис в начале XXI века.* Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика : практ. руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. Москва : Литера, 2006. 176 с.

21. Учайкин, В. Ф. Неотложные состояния в педиатрии : практ. руководство / В. Ф. Учайкин, В. П. Молочный. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005. 256 с.

22. Цыбульский, Э. К. Угрожающие состояния в педиатрии / Э. К. Цыбульский. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 224 с.

23. *Cumming, B. M.* Treatment of Sepsis and Septic Shock in Children : Recommendation and Regimens for Pediatric Sepsis and Septic Shock / B. M. Cumming. Mode of access : <http://www.medscape.com>. Date of access : 07.01.16.

24. *Stevenson, E. K.* Two Decades of Mortality Trends Among Patients with Severe Sepsis / E. K. Stevenson. Mode of access : <http://www.medscape.com>. Date of access : 10.11.13.

25. *Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock : 2012.* / R. P. Dellinger [et al.] // Crit. Care Med. 2013. Vol. 41. № 2. P. 580–637.

26. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)* / M. Singer [et al.] // JAMA. 2016. № 315 (8). P. 801–810.

РЕПОЗИТОРИЙ БГУ

Оценка коматозных состояний по шкале Глазго

Признаки	Характеристика	Оценка, баллы
Открывание глаз	Произвольное	4
	На окрик	3
	На боль	2
	Отсутствует	1
Двигательные реакции	Команды выполняются	6
	Отталкивание	5
	Отдергивание	4
	Сгибание	3
	Разгибание	2
	Отсутствуют	1
Речевая функция	Правильная	5
	Спутанная	4
	Выкрики	2
	Отсутствует	1
Фотореакция зрачков	Нормальная	5
	Замедленная	4
	Неравномерная	3
	Анизокория	2
	Отсутствует	1
Реакция черепных нервов	Сохранена	5
	Отсутствуют рефлексы:	
	– ресничный;	4
	– роговичный;	3
	– «кукольных глаз»;	2
– с трахеи	1	
Судороги	Отсутствуют	5
	Локальные	4
	Общие преходящие	3
	Общие непрерывные	2
	Полное расслабление	1
Спонтанное дыхание	Нормальное	5
	Периодическое	4
	Гипервентиляция	3
	Гиповентиляция	2
	Апноэ	1

Примечание. Суммарно 35 баллов — отсутствие комы, 35–15 баллов — ясное сознание, 14–13 баллов — оглушение, сомноленция, 12–9 баллов — сопор, менее 8 баллов — кома.

Ориентировочная оценка состояния гемодинамики на основании клинических данных и некоторых гемодинамических показателей

Состояние	Сознание	Кожные покровы	Кожное пятно	Яремные вены	Характер пульса, ЧСС	Печень	Характер дыхания	Пери-сталь-тика	Мини-мальный диурез	АД, %		ЦВД, %	ГДД
										диасто-лическое	систо-лическое		
Среднее	Ясное	Обычного цвета, теплые	До 3 с	Без особенностей	Хорошего наполнения, напряжения, 100–130 %	Не увеличена	Без особенностей	Норма	Норма	100–110		100–150	КГД
Тяжелое, крайне тяжелое	Заторможенное, возбужденное, кома	Бледные, мраморные, пастозные, холодные	> 5 с		Твердый, напряженный, более 120 %	Увеличена	Тахипноэ, жесткое, «машинное», влажные хрипы	Угнетена, отсутствует	Менее 70 %, реже повышен	105–110	85–95	Свыше 150	ПГД
	Ясное, заторможенное, сопор	Бледные, цианотичные, пастозные, холодные	> 4 с	Набухшие	Мягкий, более 120 %, брадиаритмия	Увеличена значительно	Тахипноэ, влажные хрипы, крепитация		Менее 70 %	100–115		Свыше 150	СН
Тяжелое	Ясное, заторможенное	Бледные, холодные, сухие слизистые	> 3 с	Спавшиеся	Мягкий, слабого наполнения, более 120 %	Не увеличена	Тахипноэ, везикулярное	Менее 70 %	100–110		Менее 80	ДВВ	
	Ясное	Бледные, холодные		Без особенностей	Напряженный, более 120 %		Тахипноэ, жесткое	Норма	Норма, может быть снижен	Более 115		100–110	ИзПС

Примечание. 1. ГДД — гемодинамический диагноз, КГД — компенсаторная гипердинамия, ПГД — патологическая гипердинамия, СН — сердечная недостаточность, ДВВ — дефицит венозного возврата (ЦВД — 4 см вод. ст., кожные покровы бледные, часовой диурез снижен), ИзПС — избыток периферического сопротивления.

2. Оценка состояния гемодинамики проводится каждые 4 ч.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение.....	3
Определение понятий, связанных с сепсисом.....	4
Классификация сепсиса	10
Этиология сепсиса.....	11
Патогенез сепсиса	13
Диагностика сепсиса	15
Дифференциальный диагноз	19
Нейротоксикоз (токсическая энцефалопатия).....	20
Лечение сепсиса	25
Общие принципы.....	25
Антибактериальная терапия	25
Восстановление гомеостаза и органических нарушений	29
Лечение жизнеугрожающих синдромов	30
Обмен веществ и принципы нутритивной поддержки при сепсисе	39
Список использованной литературы.....	47
Приложение 1	49
Приложение 2	50

Учебное издание

Самаль Татьяна Николаевна
Кудин Александр Петрович

СЕПСИС И СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

3-е издание, переработанное

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Корректор А. В. Лесив
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 11.12.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 2,83. Тираж 50 экз. Заказ 782.

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.