

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



Минск БГМУ 2010

УДК 616.94–053.2 (075.8)
ББК 57.33 я 73
С 17

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 23.12.2009 г., протокол № 4

Р е ц е н з е н т ы: зав. каф. детских инфекционных болезней Белорусской медицинской академии последипломного образования д-р мед. наук, проф. А. А. Ключарева; доц. каф. анестезиологии и реаниматологии Белорусского государственного медицинского университета, канд. мед. наук А. Е. Кулагин

Самаль, Т. Н.

С 17 Сепсис и синдром системного воспалительного ответа у детей : учеб.-метод. пособие / Т. Н. Самаль, А. П. Кудин. – Минск : БГМУ, 2010. – 42 с.

ISBN 978–985–528–179–6.

Дано определение понятия «сепсис», приведены критерии постановки диагноза, изложена клиническая характеристика различных форм сепсиса у детей разного возраста, рассмотрены возможные осложнения, подробно описана терапия сепсиса и его осложнений.

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

УДК 616.94–053.2 (075.8)
ББК 57.33 я 73

ISBN 978–985–528–179–6

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2010

Список сокращений

АД — артериальное давление
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ВПС — врожденный порок сердца
ГОМК — гамма-оксимасляная кислота
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДН — дыхательная недостаточность
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИГВВ — иммуноглобулины для внутривенного введения
ИДС — иммунодефицитное состояние
ИЛ-1 — интерлейкин-1
ЛПС — липополисахарид
МКБ X — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОИТ — отделение интенсивной терапии
ОИТР (ОРИТ) — отделение интенсивной терапии и реанимации
ОКИ — острая кишечная инфекция
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПДКВ — повышенное давление в конце выдоха
ПОЛ — перекисное окисление липидов
РДС — респираторный дистресс-синдром
САД — систолическое артериальное давление
СВГ — синдром внутричерепной гипертензии
СПОД — синдром полиорганной дисфункции (недостаточности)
СРБ — С-реактивный белок
ССВО — синдром системного воспалительного ответа
СТГ — соматотропный гормон
ТТГ — тиреотропный гормон
ФАТ — фактор активации тромбоцитов
ФНО- α — фактор некроза опухоли α
ЦВД — центральное венозное давление
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
ЧД — частота дыхания
ЧСС — частота сердечных сокращений
TNF- α — tumor necrosis factor- α
IL (-1, -2, -8) — interleukine (-1, -2, -8)

Введение

Сепсис остается сложной медицинской проблемой и до сих пор является частой причиной летальности. Проблема сепсиса многогранна и включает в себя вопросы патогенеза собственно тяжелых инфекций, полиорганной недостаточности, антибактериальную терапию, методы временного органозамещения, интенсивной терапии неотложных состояний; она требует комплексного взаимодействия врачей различных специальностей.

Пересмотр трактовки понятия «сепсис», его классификации, диагностики и терапии начался в 90-х гг. прошлого века. Только в начале XXI в. большинство исследователей пришли к заключению, что *этиология сепсиса — это условно-патогенные бактериальные микроорганизмы*. 70–90-е гг. прошлого века характеризовались бурным развитием микробиологии. Считалось, что сепсис вызывают патогенные микробы (сальмонеллез, туберкулез, гонококк и др.), вирусы (герпес-вирус, цитомегаловирус и др.), грибы (кандидосепсис) и даже паразиты (токсоплазменный сепсис). Данные термины до сих пор еще встречаются в литературе и практике, хотя по МКБ X пересмотра имеется лишь бактериальный сепсис (P36), а не вирусный, грибковый или паразитарный. Причем согласно той же классификации выделяют сепсис, обусловленный стрептококками группы С, стафилококками, кишечной палочкой, анаэробами и другими условно-патогенными микроорганизмами. Заболевания, вызванные патогенными микроорганизмами (бактерии, вирусы, грибы, простейшие), не приводят к развитию сепсиса, а тяжелое течение с выделением этих патогенов из крови является лишь одним из клинических вариантов течения этих инфекций — генерализованной формой инфекции.

Актуальность проблемы сепсиса определяется увеличением количества пациентов, высокой летальностью и значительными экономическими затратами, связанными с лечением сепсиса. На основании эпидемиологических исследований, законченных в Европе в 2003 г. (EPISEPSIS), частота сепсиса в индустриальных странах составляет 50–100 случаев на 100 000 населения. В среднем летальность от сепсиса составляет 50 %. При отсутствии терапии все больные с сепсисом погибают, что также принципиально отличает данную патологию от генерализованных инфекций, при которых возможно спонтанное выздоровление. Затраты, связанные с лечением сепсиса в странах Европы, к 2005 г. составили от \$ 9000 до \$ 30 000 на одного больного, в США — до \$ 89 000. В последующем больным требуется реабилитационное лечение в течение года, затраты на которое достигают \$ 300 000.

За последние годы появились новые проблемы, связанные с сепсисом:

1. Увеличение количества инвазивных исследований, упрощение доступов к сосудам, особенно катетеризаций, привело к увеличению случаев бактериемии.

2. Постоянно растет (каждые 10 лет, начиная с 1980 г., утраивается) количество нозокомиальных инфекций. По существующему эпидемиологическому прогнозу при таких темпах роста, учитывая, что каждый случай требует дополнительного стационарного лечения в течение приблизительно 4 сут, через некоторое время все койки будут заняты пациентами с нозокомиальными инфекциями. Возросшие затраты могут спровоцировать экономический кризис, способный разрушить всю систему здравоохранения.

3. Изменяется этиологическая структура нозокомиальных инфекций. Возрастает роль грамположительной флоры, прежде всего *St. aureus*, энтеробактерий и особенно синегнойной флоры, обладающих высокой резистентностью к широкому спектру современных антибактериальных препаратов и высокой летальностью.

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. Диагностика сепсиса у детей имеет свои особенности.

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

Бактериемия — присутствие жизнеспособных микроорганизмов в крови.

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) — общебиологическая неспецифическая иммунологическая реакция организма человека в ответ на действие повреждающего эндогенного или экзогенного фактора. В случае развития сепсиса ССВО появляется в ответ на первичный гнойно-воспалительный очаг. Для ССВО характерно нарастание выработки, главным образом, провоспалительных и в меньшей степени противовоспалительных цитокинов практически всеми клетками человеческого организма, в первую очередь, иммунокомпетентными. Такая направленность медиаторного ответа ССВО на раздражитель обозначается как СВО с преимущественной провоспалительной направленностью медиаторного ответа. Наиболее тяжелой и наименее контролируемой является смешанная антагонистическая реакция, или дисрегуляция ССВО с одновременным массивным синтезом разнонаправленных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, т. е. так называемый «медиаторный хаос», «медиаторный шторм». Бурное, неадекватное действию повреждающего фактора развитие ССВО в итоге способствует массовому индуцированному апоптозу, а в некоторых случаях — некрозу клеток, а также другим проявлениям альтерации (повреждения) — нарушению микроциркуляции, гипоперфузии органов, ДВС-синдрому, что и определяет повреждающее действие ССВО на организм.

Необходимо подчеркнуть, что ССВО, будучи неспецифической общебиологической реакцией организма человека, лежит в основе всех тяжелых как инфекционных, так и неинфекционных патологических состояний (травма, ишемия, аутоиммунный процесс).

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

1. **Температуры тела:** ректальной — выше 38 °С/оральной — выше 37,8 °С/аксиллярной — выше 37,2 °С или ректальной — ниже 36 °С/оральной — ниже 35,8 °С/аксиллярной — ниже 35,2 °С.

Для ССВО характерна упорная гипертермия, требующая больших терапевтических затрат:

- назначения парацетамола (ацетоаминофен) в дозе 10–15 мг/кг чаще, чем каждые 6 ч или анальгина 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 кювете или подогреваемой кровати на 30–50 %;

- дополнительных объемов инфузии жидкости при наличии одного из вышеперечисленных пунктов.

При наличии гипотермии требуется постоянное физическое согревание.

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

3. **Тахипноэ:** увеличения ЧД выше верхней возрастной нормы (прил. 2) или гипервентиляции (р СО₂ более 32 мм Hg).

4. **Определенного количества лейкоцитов в периферической крови:** у взрослых — более $12 \times 10^9/\text{л}$ или менее $4 \times 10^9/\text{л}$, или не менее 10 % незрелых форм (метамиелоцитов, миелоцитов, палочкоядерных суммарно). У новорожденных лейкоцитов — менее $5 \times 10 \times 10^9/\text{л}$ или более $30 \times 10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов — менее $2 \times 10^9/\text{л}$ или более $10 \times 10^9/\text{л}$, количество незрелых форм нейтрофилов > 20 %. У детей других возрастов — превышение соответствующих возрастных показателей (прил. 3).

У новорожденных и детей первого года жизни характерны грубые нарушения суточной динамики массы тела $\pm 30\text{--}50\%$ от физиологической нормы.

Сепсис — генерализованная форма гнойно-воспалительной инфекции, вызванная условно-патогенной бактериальной микрофлорой, в основе патогенеза которой лежит бурное развитие системной (генерализованной) реакции организма (ССВО), сопровождающееся гипоперфузией тканей, явлениями гиперметаболизма.

О манифестации сепсиса можно говорить, если у больного с наличием бактериемии или другими признаками инфекции (гнойно-воспалительный очаг любой этиологии) имеются одновременно не менее двух признаков ССВО и симптомы повреждения различных систем (табл. 1).

Основные нарушения со стороны органов и систем, наблюдаемые при сепсисе

Органы и системы организма	Нарушения
Система дыхания	Респираторный алкалоз. Гипервентиляция. Ослабление работы дыхательной мускулатуры. Острый дистресс-синдром 2-го типа. Диффузные инфильтраты в легких. Потребность в респираторной поддержке
Сердечно-сосудистая система	Увеличение сердечного выброса в начале болезни. Снижение периферического сопротивления, вазодилатация (прешок). Повреждение эндотелия, снижение сосудистого тонуса и АД (ранний шок). Миокардиальная депрессия, уменьшение сердечного выброса. Вазоконстрикция, гипоперфузия органов. Рефрактерная гипотензия (поздний шок)
ЦНС (ментальный статус)	Гипоперфузия мозга, повышение выработки эндорфинов. Дезориентация. Летаргия. Спутанное сознание. Возбуждение или заторможенность. Ступор, кома
Мочевыделительная система	Гипоперфузия почек. Повреждение почечных канальцев (азотемия и олигурия)
Печень	Умеренные нарушения функции как ранний симптом. Повышение уровня билирубина и ферментов как прогностически неблагоприятный признак
Периферическая кровь (гематологические сдвиги)	Нейтрофильный лейкоцитоз в начальной стадии (не всегда). Вакуолизация и токсигенная зернистость нейтрофилов (всегда). Тромбоцитопения, ДВС-синдром. Эозинопения. Снижение сывороточного железа (феномен перераспределения и связывания с белками) как постоянный симптом

Тяжелый сепсис — сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии. Принципиальным различием диагноза «тяжелый сепсис» от «сепсиса» является степень выраженности поражения органов и систем и нарушений их функции. Диагноз может быть поставлен при сочетании признаков сепсиса с хотя бы одним критерием тяжести:

- нарушением сознания (менее 15 баллов по шкале Глазго (прил. 4) при отсутствии заболеваний ЦНС);
- уровнем лактата артериальной крови более 1,6 ммоль/л или венозной крови более 2,2 ммоль/л;
- выделением мочи менее чем 1 мл/кг/ч в течение 3 ч;
- гематологическими показателями (гемоглобин — менее 50 г/л, лейкоциты — $<3 \times 10^9$ /л, тромбоциты — $<20 \times 10^9$ /л);
- признаками поражения почек (креатинин плазмы — >40 мкмоль/л (>2 мг/дл), диализ);
- признаками поражения печени (общий билирубин — >60 мкмоль/л (>3 мг/дл));
- признаками поражения ЖКТ (гастродуоденальные кровотечения).

Септический шок — сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не связанной с гиповолемией. Характерной чертой септического шока является то, что ухудшение клеточного метаболизма предшествует циркуляторной недостаточности, а не наоборот. Признаками септического шока является резистентность к обычной инфузионной терапии: если гипотензия сохраняется после назначения коллоидных или кристаллоидных растворов в дозе 20 мл/кг и более и требует инотропной или вазопрессорной поддержки (кроме допамина менее 5 мкг/кг/мин) или если гипотензия сочетается с любым критерием тяжелого сепсиса.

Септический шок сопровождается тяжелой гормональной дисфункцией, что отличает его от сепсиса, протекающего без шока. Гормональная дисфункция характеризуется гиперкортизолемией (уровень кортизола в 4 раза и более выше нормы, в то время как при сепсисе — повышен не более чем в 2 раза). Характерен низкий уровень тиреоидных и тиреотропных (ТТГ) гормонов и крайне низкий уровень соматотропного гормона гипофиза, гиперинсулинизм. Предполагается, что именно чрезмерная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, наряду с цитокиновым «штормом», лежат в основе септического шока. При этом отмечается неадекватная реакция на выброс АКТГ — разновидность скрытой надпочечниковой недостаточности. Значительное снижение функциональной активности щитовидной железы, обуславливающее замедление окислительного метаболизма в клетках, ограничивает адаптивные возможности организма. Низкое содержание соматотропного гормона (СТГ), тормозящего процессы воспаления на фоне гиперкортизолемии, способствует бурному развитию некротических процессов.

В своем развитии септический шок последовательно проходит три стадии: I — компенсированную, II — субкомпенсированную и III — декомпенсированную.

Для *компенсированной стадии* характерно психомоторное возбуждение, одышка, тахикардия. Систолическое давление — на нижней границе возрастной нормы, кожа гиперемирована на фоне гипертермии.

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

Для *декомпенсированного шока* характерна гипотермия, адинамия, заторможенность. На фоне тахикардии отмечается падение артериального давления до критического уровня, когда пульс на лучевых артериях не

определяется. Развивается цианоз на фоне одышки и судорог, диурез отсутствует, определяется положительный симптом «белого пятна», руки и ноги холодные.

Синдром полиорганной дисфункции (недостаточности) (СПОД) — дисфункция по двум и более системам организма в соответствии с возрастными критериями (табл. 2).

Таблица 2

Критерии полиорганной дисфункции

Показатель	Критерии полиорганной дисфункции	
	у детей младше 1 года	у детей старше 1 года
Систолическое АД	<40 мм Hg	<50 мм Hg
ЧСС (уд./мин)	<50 или >220	<40 или >180
ЧД (дых./мин)	>90	>70
pH плазмы	<7,2 (с нормальным Pa CO ₂)	
Необходимость в ИВЛ	>24 ч (для пациентов после операции)	
Необходимость в инотропных препаратах	Необходимы для поддержания АД и/или сердечного выброса (кроме допамина, <5 мг/кг/мин)	
Pa CO ₂	>65 мм Hg (при отсутствии ВПС)	
Pa O ₂	<40 мм Hg (при отсутствии ВПС)	
Признаки энцефалопатии	<5 по шкале Глазго или фиксированные расширенные зрачки	
Гематологические показатели	Гемоглобин — <50 г/л, лейкоциты — <3 × 10 ⁹ /л, тромбоциты — <20 × 10 ⁹ /л	
Функция почек	Креатинин плазмы — >124 мкмоль/л, диализ	
Функция печени	Общий билирубин — >60 мкмоль/л	
Состояние ЖКТ	Гастродуоденальные кровотечения	

У детей с СПОД риск смерти увеличивается в 6,5 раз. СПОД бывает двух типов:

– первичный — одновременное нарушение функции двух органов в течение первых 7 дней после поступления в отделение интенсивной терапии (ОИТ) без последующей дисфункции других органов. Чаще дисфункция не связана с сепсисом и является следствием непосредственных тяжелых повреждений органов (травма, 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.

Различают несколько стадий СПОД: латентную, явную, декомпенсированную и терминальную. Латентный СПОД не сопровождается клиническими симптомами и может быть выявлен только лабораторными и инструментальными тестами.

Классификация сепсиса

Клиническая классификация сепсиса предполагает выделение форм в зависимости от времени и места инфицирования, входных ворот, клинических проявлений (табл. 3).

Таблица 3

Классификация сепсиса у детей (Г. А. Самсыгина, 2003)

Время и условия развития	Классификация по входным воротам	Клинические формы	Проявления полиорганной дисфункции
Сепсис новорожденных: – ранний; – поздний. Внебольничный сепсис. Госпитальный (нозокомиальный) сепсис. Сепсис на фоне иммунодефицита (нейтропения, лекарственная иммуносупрессия, гестационная незрелость, СПИД, первичные ИДС)	Пупочный. Легочный. Кишечный. Кожный. Ринофарингеальный. Риноконъюнктивальный. Отогенный. Урогенный. Абдоминальный. Посткатетеризационный. Криптогенный	Септицемия. Септикопиемия	Септический шок. Острая легочная недостаточность. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Острая почечная недостаточность. Острая кишечная непроходимость. Острая недопочечниковая недостаточность. Отек мозга и др.

Отдельно выделяется сепсис новорожденных (МКБ X — R36). В случае развития сепсиса в первые 72 ч жизни ребенка принято говорить о врожденном раннем сепсисе новорожденных (по МКБ X — врожденная септицемия). Его особенностью является 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. Первичный очаг инфекции, как правило, присутствует в клинической картине заболевания. Сепсис новорожденных в возрасте 2–4 нед. 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, и выделение синдрома сепсиса (сепсис без СПОД) и тяжелого сепсиса (сепсис со СПОД) нецелесообразно и допустимо только у детей школьного возраста и подростков.

Учитывая особенности иммунитета у гестационно незрелых (недоношенных) новорожденных и у детей с ИДС, необходимо выделять у них

септицемическую форму сепсиса, которая характеризуется присутствием микробов и их токсинов в кровеносном русле при наличии клинической картины сепсиса без формирования пиемических очагов.

Этиология сепсиса

Сепсис представляет собой генерализованное инфекционное заболевание бактериальной природы, обусловленное условно-патогенной микрофлорой. В ряде случаев, особенно при иммунодефицитных состояниях, сепсис может быть составной частью генерализованной смешанной инфекции — бактериально-вирусной, бактериально-грибковой, вирусно-бактериально-грибковой.

Популярность схем комбинированной антибактериальной терапии и применение новых препаратов ультраширокого спектра действия привело к тому, что на сегодняшний день частота обнаружения грамотрицательной и грамположительной флоры оказалась приблизительно равной, появились прежде редко встречающиеся микроорганизмы (*Enterococcus faecium*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium* spp. и др.).

Исчезновение доминирующей роли грамотрицательных бактерий сопровождалось изменением структуры внутри этой группы: увеличилась частота сепсиса, вызываемого неферментирующими грамотрицательными бактериями, продуцентами β-лактамаз расширенного спектра (*Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*), а также *Enterobacter cloacae*, являющихся причиной госпитального сепсиса.

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

Существует взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс (табл. 4).

Таблица 4

Предположительная этиология сепсиса в зависимости от локализации первичного очага

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	<i>St. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i>), <i>St. aureus</i>
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРИТ)	<i>Ps. aeruginosa</i> , <i>St. aureus</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.
Брюшная полость (хирургический)	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., анаэробы
Кожа и мягкие ткани	<i>St. 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.

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Ротоглотка и синусы. Среднее ухо	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Proteus spp.), анаэробы (Peptostreptococcus spp.)
Внутривенный катетер	St. epidermidis, St. aureus, реже Enterococcus spp., Candida spp.

Патогенез сепсиса

Патогенез сепсиса характеризуется неконтролируемым распространением из первичного инфекционного очага прежде всего провоспалительных медиаторов с последующей активацией в различных органах и тканях иммунных клеток (нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов), которые в свою очередь выделяют аналогичные субстанции. В результате происходит повреждение эндотелия, снижение органной перфузии, развитие системного воспалительного ответа.

Потенциальные медиаторы септического воспалительного ответа: экзотоксин, эндотоксин, фрагменты клеточной мембраны грамотрицательных бактерий, комплемент, провоспалительные цитокины (TNF, IL-1, IL-2, IL-8 и др.), фактор активации тромбоцитов, продукты метаболизма арахидоновой кислоты (лейкотриены, простагландины), гистамин, клеточные адгезивные молекулы, свободные кислородные радикалы, полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, тромбоциты, факторы коагуляции крови, фибринолитическая система, каликреин-кининовая система, катехоламины, гормоны стресса.

Патогенез сепсиса, вызванного грамотрицательной микрофлорой. Внешний слой оболочки грамотрицательных бактерий составляет биологический полимер — липополисахарид (ЛПС), или эндотоксин, являющийся мощным индуктором воспалительных реакций. Образование свободного ЛПС происходит вследствие роста грамотрицательных бактерий и их разрушения (в результате фагоцитоза, действия комплемента, применения антибактериальных препаратов). ЛПС, входящий в состав клеточной оболочки, в 40 раз менее активный, чем свободный, и слабо индуцирует иммунный ответ (с этим явлением связан иммуностимулирующий эффект нормальной кишечной микрофлоры). При попадании в кровь свободный ЛПС соединяется с так называемым ЛПС-связывающим белком. Данный комплекс — ЛПС + ЛПС-связывающий белок — взаимодействует с рецептором CD-14 на поверхности моноцитов/макрофагов, эндотелиальных клеток и нейтрофильных гранулоцитов, активируя их. Активированные макрофаги синтезируют провоспалительные цитокины, которые, попадая в кровь, стимулируют различные компоненты воспали-

тельного ответа. Именно моноциты/макрофаги по современным представлениям являются центральной клеткой патогенеза ССВО. В эксперименте внутривенное введение провоспалительных цитокинов лабораторным животным и добровольцам сопровождалось реакцией, которая по клиническим и лабораторным показателям не отличалась от таковой при тяжелой инфекции и сепсисе. Генно-инженерные факторы некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин-1 (ИЛ-1) вызывают дозозависимую лихорадку, сонливость, мышечную слабость, лейкоцитоз, повышение концентрации белков «острой фазы» в крови.

Другим важным элементом патогенеза грамотрицательного сепсиса является активация эндотелиальных клеток, в результате которой они изменяют свою форму: из плоских становятся выпуклыми, а на их поверхности экспрессируются молекулы адгезии. В результате изменения формы клеток открываются зоны плотных межклеточных контактов, что обуславливает развитие синдрома повышенной сосудистой проницаемости. Активация эндотелиоцитов происходит мозаично, т. е. не везде одинаково, и зависит от степени концентрации ЛПС. Из-за этой мозаичности невозможно определить область наибольшего повреждения эндотелия и спрогнозировать топику и степень поражения органов. Экспрессия молекул адгезии в сочетании с синтезом фактора активации тромбоцитов (ФАТ) сопровождаются активацией тромбоцитов в области открытых плотных межклеточных контактов, их адгезией, выделением прокоагулянтов и формированием на поверхности эндотелия областей диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Прикрытие областей межэпителиальных клеточных контактов массой агрегированных тромбоцитов и сгустков нарушает процесс массообмена между капиллярами и подлежащими тканями. Тем самым формируются условия для возникновения тканевой гипоксии и повреждения клеток различных органов, что является основой для развития синдрома полиорганной дисфункции. Этому же способствует микротромбоз посткапиллярных венул, который является естественным следствием первичного (тромбоцитарного) тромбообразования, повреждения эндотелия сосудов и активации плазменного звена гемостаза.

Патогенез сепсиса, вызванного грамположительными бактериями. Грамположительный сепсис имеет тенденцию к росту. В настоящее время отмечается одинаковая частота грамположительной и грамотрицательной инфекции у больных сепсисом. Грамположительные бактерии, в отличие от грамотрицательных, не содержат в своей мембране ЛПС (эндотоксина). Клеточная стенка грамположительной бактерии состоит из фосфолипидной мембраны, окруженной слоем пептидогликанов, в состав которых входят тейхоновая и тейхуроновая кислоты, общие для всех грамположительных бактерий. Кроме этого, бактерии содержат специфические антигены, такие как стафилококковый протеин А, стрептококко-

вый протеин М, которые располагаются на поверхности клеток. В патогенез септических реакций могут вовлекаться также экзотоксины (токсин-1) и др., продуцируемые грамположительными бактериями. Все эти факторы могут запускать ССВО. Комплекс реакций в ответ на инвазию грамположительных бактерий является более сложным по сравнению с граммотрицательным сепсисом. Процесс начинается с активации моноцитов/макрофагов, на которых находятся рецепторы к тейхоновой, тейхуроновой кислотам, пептидогликанам, с выделением классических провоспалительных цитокинов. Некоторые компоненты клеточной мембраны, специфические протеины, экзотоксины могут, кроме того, напрямую стимулировать метаболизм арахидоновой кислоты с образованием лейкотриенов и простагландинов, активируют каскад системы комплемента, тромбоциты и другие факторы коагуляции, а также эндотелиоциты с увеличением проницаемости клеточных мембран.

Поскольку клинические проявления сепсиса инициируются генерализованным поражением эндотелия, централизацией кровообращения, нарушением транскапиллярного кровотока на фоне активации обменных процессов, раньше других развиваются признаки тканевой гипоперфузии. Первыми поражаются барьерные ткани и органы (кожа, почки, ЖКТ, легкие).

Основной чертой обмена веществ при сепсисе является сочетание гиперпотребности организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии, с одной стороны, и нарушением утилизации питательных веществ с другой. Нарушения метаболизма углеводов, липидов, белков, ионов и жидкости объединяются в единый синдром гиперметаболизма (гиперкатаболизма, аутоканибализма). Пусковыми факторами развития гиперметаболизма при сепсисе являются, прежде всего, провоспалительные цитокины, главным образом ФНО- α и ИЛ-1, а также производные арахидоновой кислоты, компоненты системы комплемента, кинины, NO, вызывающие лихорадку, активирующие перекисное окисление липидов, гликолиз, протеолиз.

Изменения метаболизма углеводов при СВО заключаются в активации реакций гликолиза, при этом в клетках и межклеточной жидкости накапливаются промежуточные продукты: пировиноградная, молочная и другие кислоты. Это обуславливает формирование метаболического ацидоза. В основе этих изменений лежат:

- повреждения мембранного аппарата и митохондриальных ферментов под влиянием как причинного агента, так и других факторов, активирующихся или образующихся в ходе воспалительной реакции, нарушений нервной и гуморальной регуляции, микроциркуляции;
- избыток внутриклеточного Ca^{++} , оказывающего разобщающее действие на процесс окислительного фосфорилирования;

– увеличение в клетках АДФ, АМФ, неорганического фосфата, активирующих ферменты гликогенолиза и гликолиза и увеличивающих удельный вес гликолитического ресинтеза АТФ.

Обмен липидов при сепсисе характеризуется преобладанием процесса липолиза над реакциями их синтеза. Причиной этого является активация ферментативной и неферментативной деструкции мембранных фосфолипидов, липопротеидов, гликолипидов и других липидосодержащих соединений с высвобождением из них высших жирных кислот, свободных липидов и образованием кетокислот. Основной причиной липолиза является повышенное высвобождение липаз и фосфолипаз из поврежденных клеток и лейкоцитов, а также их активация. Последнее связано с тем, что оптимум каталитической активности большинства липаз и фосфолипаз наблюдается в кислой среде, на фоне метаболического ацидоза. Другим важным механизмом деструкции липидов при сепсисе является интенсификация реакций свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ). Это связано, во-первых, со снижением активности антиоксидантных ферментов, во-вторых, с увеличением агентов с прооксидантным действием (катехоламины, гистамин, серотонин, ионы железа, высвобождающиеся при разрушении миоглобина, кининов и т. д.), в-третьих, с повышением уровня субстратов ПОЛ, главным образом, полиненасыщенных высших жирных кислот: арахидоновой, линоленовой и т. д. Активация липопероксидации сопровождается образованием цитотоксических продуктов и детергентов — гидроперекисей липидов.

Последствия измененного метаболизма липидов при сепсисе включают в себя:

– чрезмерную активацию лизосомальных и мембраносвязанных липаз и фосфолипаз, что приводит к отщеплению от липидов высших жирных кислот и накоплению их избытка. Последние оказывают разобщающий эффект и снижают эффективность тканевого дыхания в митохондриях. Детергентное действие гидроперекисей липидов на клеточные мембраны сопровождается образованием каналов в мембранах, нерегулируемым переносом по ним ионов, органических и неорганических соединений как в клетку, так и из нее, что завершается, как правило, ее гибелью;

– нарушение окисления высших жирных кислот, что приводит к накоплению токсичных кетокислот (ацетоуксусной, β -оксимасляной, β -кетоглутаровой и т. д.), оказывающих в условиях нарушения утилизации глюкозы выраженное повреждающее действие;

– нарушения микроциркуляции, которые приводят к накоплению в крови продуктов ПОЛ, простагландинов, лейкотриенов и др., обладающих многочисленными регуляторными эффектами на гомеостаз.

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

- прямое патогенное действие агента, вызвавшего сепсис, в том числе активация под его влиянием ферментного протеолиза;
- массивное выделение из поврежденных паренхиматозных и стромальных клеток, а также лейкоцитов протеолитических ферментов. Их активность весьма велика, так как каталитический оптимум большинства протеаз лежит «в кислом диапазоне» рН;
- активация свободнорадикальных и липопероксидных реакций, сопровождающихся деструкцией липопротеинов и высвобождением из них белковых соединений, которые разрушаются или денатурируются.
- активация глюконеогенеза в условиях стресса, что проявляется разрушением белков до аминокислот, из которых в последующем образуется глюкоза.

Последствиями указанных процессов являются деструкция мембран клеток самого организма и разрушение белковых структур и клеток инфекционного агента (микроорганизмы, одно- и многоклеточные паразиты, белоксодержащие структуры: вирусы, антитела, комплексы антиген–антитело, токсины и т. д.), а также синтез клеточных и белковых структур, более необходимых организму для реализации воспалительного ответа.

Для ионов и жидкости характерно развитие трансмембранного дисбаланса, характеризующегося увеличением внутриклеточного содержания Na^+ и Ca^{2+} , внеклеточного уровня K^+ и Mg^{2+} , а также гипергидратацией клеток и тканей. Основными причинами этого являются:

- прямое повреждающее действие патогенного агента на мембраны клеток;
- нарушение энергетического обеспечения селективного переноса катионов: расстройство работы ионообменных механизмов (H^+ , Ca^{2+} ; Na^+ , Ca^{2+} ; H^+ , K^+);
- снижение активности катионзависимых мембранных АТФ-аз (K^+ , Na^+ -АТФазы, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы);
- нарушение физико-химического состояния и микроструктуры клеточных мембран.

Проявляются указанные отклонения стадийным увеличением или снижением степени «жесткости» клеточных мембран, а, следовательно, 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 данные изменения сопровождаются потерей клетками ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} и ряда микроэлементов, увеличением

их концентрации на внешней поверхности клеточной мембраны и в межклеточной жидкости. Одновременно с этим повышается внутриклеточное содержание Na^+ , Ca^{2+} , а также воды, что обуславливает значительное увеличение осмотического давления внутри клеток, набухание их и их органелл, перерастяжение и разрыв мембран и гибель клеток. В сохранившихся жизнеспособных клетках нарушается формирование потенциалов покоя и действия, отмечается стойкая деполяризация мембран возбудимых клеток, особенно нейтронов и кардиомиоцитов. Это сочетается со снижением их функций и, как правило, болевой чувствительности. Названные механизмы дисбаланса ионов и жидкости действуют не только на клетки организма, но и на причинный фактор, что может привести к его уничтожению.

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 энтеральных бактерий и/или их токсинов, а также продуктов неполного переваривания в системный кровоток, что еще больше стимулирует активацию медиаторного каскада.

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 мг/кг в 1 мин соответственно. В этих условиях быстро развивается дефицит пластического и энергетического материала, поступающего извне.

Диагностика сепсиса

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

Первый уровень диагностики, установление диагноза «сепсис», представляет наибольшую трудность, поскольку клинические и лабораторные критерии диагноза, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины, отсутствуют. Это связано с рядом особенностей детского возраста. Среди них следует упомянуть такую особенность раннего сепсиса новорожденных, как отсутствие первичного инфекционного очага, находящегося в организме матери или плаценте. Другой особенностью, характер-

ной для детей раннего возраста, является развитие выраженных признаков ССВО при тяжелом течении многих инфекций (пневмония, менингит, энтероколит) и неинфекционных заболеваний (наследственные аминокислотурии, острый гипервитаминоз Д и др.).

Учитывая высокую летальность от сепсиса, чрезвычайно важной представляются 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 симптомов ССВО, наличии признаков гипоперфузии и гиперкатаболизма и требует немедленного назначения соответствующей терапии. Диагностика сепсиса после появления синдромов полиорганной дисфункции считается запоздалой. Диагностические критерии сепсиса описаны выше.

Классические *клинические признаки гипоперфузии и дисфункции органов* представлены в табл. 5.

Таблица 5

Клинические признаки гипоперфузии и дисфункции органов

Орган	Клинические признаки
Кожа	<ol style="list-style-type: none"> 1. Увеличение температурного градиента $>3^{\circ}\text{C}$ между температурой большого пальца стопы (в норме у новорожденного — $34\text{--}35^{\circ}\text{C}$, у взрослых — $35\text{--}36^{\circ}\text{C}$) и температурой в прямой кишке (в норме до $37,5^{\circ}\text{C}$). 2. Симптом «белого пятна» — >2 с. 3. Длительность заполнения ногтевого ложа — >2 с. 4. Цвет кожи и слизистых — синюшный, бледный, багровый. 5. Уменьшение амплитуды пульсоксиметрической кривой
Почки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Олигурия (часовой диурез — $<0,5\text{--}1$ мл/кг/ч). 2. Удельный вес мочи — $>1,015$. 3. Натрий мочи — <40 ммоль/л. 4. Глюкозурия, гематурия, кетонурия, протеинурия, лейкоцитурия, бактериурия и др. 5. Изменение массы тела новорожденного за $12\text{--}24$ ч > 50 г, за исключением случаев терапевтической регидратации или дегидратации. 6. Незапланированный положительный, реже отрицательный гидробаланс
ЖКТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Застойное содержимое при зондировании желудка — >3 мл/кг. 2. Патологические примеси: солянокислый гематин, кишечное содержимое; положительный бактериологический посев содержимого желудка. 3. Остаточные объемы при зондовом кормлении ($>20\%$ от введенного объема). 4. Парез кишечника, вздутие живота. 5. Выраженная молочница, распространенный кандидоз, дисбактериоз. 6. При копрологическом исследовании — не утилизируемые белки, жиры и углеводы, патологические примеси: слизь, кровь; положительная проба на скрытую кровь
Легкие	<ol style="list-style-type: none"> 1. «Высокие респираторные цены» (ЧД $> 130\text{--}150\%$ от возрастной нормы), участие вспомогательной мускулатуры, цианоз носогубного треугольника, слизистых, акроцианоз. 2. Разнообразные по звучанию влажные хрипы, «немые» зоны при аускультации

тации у больных без патологии легких. 3. Рентгенологическая картина пневмонии, острого повреждения легких, респираторного дистресс-синдрома (РДС), ателектазы. 4. $p\text{ O}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст.
--

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

Вторым уровнем диагностики является этиологическая диагностика сепсиса, включающая микробиологическое исследование гемокультуры и отделяемого из первичного и метастатических очагов.

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

Результаты микробиологического исследования локусов тела, соприкасающихся с окружающей средой (слизистые оболочки конъюнктивы, носа, полости рта, кожа, моча, фекалии), если они не являются первичным гнойно-воспалительным очагом, не могут быть использованы для этиологического диагноза сепсиса, но могут отражать характер сопутствующего дисбиоза.

Третий этап — оценка функциональной активности гомеостаза, т. е. проявления СПОД, которые определяют исход сепсиса и диктуют необходимую корригирующую терапию.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз 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 признаков ССВО, санация очага — купирование ССВО. 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, менингококкемией, диссеминированным туберкулезом и др., установление диагноза которых определяет характер

и объем профилактических противоэпидемических мероприятий и специфической терапии.

Сепсис необходимо дифференцировать с генерализованными формами вирусных инфекций (цитомегаловирус (ЦМВ), герпес-вирусная, энтеровирусная инфекция и др.), установление диагноза которых обосновывает назначение специфической противовирусной терапии и исключает антибактериальную.

У новорожденных и детей первых месяцев жизни сепсис необходимо дифференцировать с наследственной патологией обмена веществ, в первую очередь патологией обмена аминокислот, для которой характерны все признаки ССВО, но которая не является показанием для проведения противoinфекционной терапии.

Нейротоксикоз

Поражение мозга при сепсисе отражает тяжесть заболевания и встречается у 80 % больных. Септическая энцефалопатия развивается рано, часто достигает тяжелой степени, однако быстро регрессирует при успешном лечении. У детей первых лет жизни имеется ряд особенностей нервной системы, способствующих 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 энцефалитическая реакция). Нейротоксикоз — энцефалопатия невоспалительного генеза, в основе которой лежат нарушения мозгового кровотока. Причинами нейротоксикоза являются отличные от сепсиса патогены: тяжелые вирусные инфекции, особенно грипп, инвазивные острые кишечные инфекции (ОКИ) и другие инфекции, вызываемые патогенными микроорганизмами. При этом компьютерная томография мозга, исследование цереброспинальной жидкости патологии не выявляют.

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

- физиологическая напряженность обменных процессов, продолжающийся 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 детей раннего возраста к диффузным общемозговым реакциям, быстрому появлению судорог;

– недостаточность биологических барьеров, в том числе гематоэнцефалического;

– повышенная проницаемость капиллярных стенок, легко увеличивающаяся при различных токсических воздействиях, что способствует быстрому отеку тканей, в том числе мозга.

Наиболее выражены данные особенности у детей с перинатальной патологией мозга (токсикозы беременности у матери, внутриутробная гипоксия плода, родовая травма, асфиксия и т. д.), фоновыми состояниями (рахит, гипотрофия, эндокринопатии и т. д.). При тяжелых инфекционных заболеваниях вирусы, токсины, особенно нейраминидаза, попадающие в сосудистое русло, повреждают эндотелий с массивной либерацией провоспалительных цитокинов, биологически активных веществ (серотонина, гистамина, кининов, внутренних факторов свертывания крови). Комплексное воздействие токсинов и биологически активных веществ на сердечно-сосудистую систему и ЦНС способствуют централизации кровообращения. При этом формируется порочный круг, когда перегруженная активными веществами кровь омывает в основном мозг ребенка. Это приводит к повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, представляющего собой функционально взаимосвязанную систему мембранно-клеточных структур, состоящую из стенок сосудов, биологически активных белков эндотелия, глиальных клеток, особенно астроцитов, миелиновой оболочки и спинномозговой жидкости, защищающих вещество мозга, нейроны и их отростки.

Повреждение эндотелия сосудов приводит к расширению межклеточных промежутков, нарушению целостности базальной мембраны и агрегации тромбоцитов, выпадению фибрина. В периваскулярное пространство выходят вода, соли, мелкодисперсные белки. Развивается отек мозга, при этом происходит сгущение крови, нарушаются ее реологические свойства, скорость кровотока замедляется, возникает ишемия мозга. Данные изменения нарушают образование и циркуляцию цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и формируют синдром внутричерепной гипертензии.

Вазогенный отек мозга вследствие нарушения транскапиллярного обмена и энергообеспечения быстро 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 благодаря проницаемости гематоэнцефалического барьера, воздействуют на нервные клетки, главным образом нейроны, формирующие дыхательный, сосудодвигательный, терморегуляторный центры.

Клиника нейротоксикоза зависит от стадии и тяжести синдрома (табл. 6) и состоит из нескольких ведущих клинических синдромов.

Гипертермический синдром характеризуется быстрым повышением температуры выше 39 °С и развитием «белой» гипертермии (синдром Омбреданна), 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.

Таблица 6

Клинические признаки нейротоксикоза у детей 3–24 мес. в зависимости от стадии

Критерии	Клинические признаки в зависимости от стадии нейротоксикоза		
	I. Стадия начальная, возбуждения	II. Сопорозно-динамическая стадия	III. Терминальная стадия
Ведущий синдром	Гипертермический, судорожный	Нейрогенная тахикардия	Гипервентиляция
Сознание	Сохранено или делирит	Оглушенность, сомноленция	Сопор, кома
Поведение	Активное; возбуждение	Вялость	Адинамия
Мышечный тонус	Нормальный	Повышен	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 и 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	РДС
Состояние сердечно-сосудистой системы	Компенсация	Субкомпенсация (ЧСС >180 в 1 мин, САД умеренное 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

Синдром Кишша (коронарной недостаточности) обусловлен вегетативной дисфункцией и повышенной чувствительностью сердца к симпатической стимуляции, кардиодепрессивным действием цитокинов (ФНО- α), кининов и др., при этом характерно развитие приступа сердцебиений

с ЧСС выше 180 уд./мин. При тахикардии высокой степени 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 отмечаются беспокойство, бледность и цианоз кожи, набухание и пульсация яремных вен, слышны негромкие, отрывистые звуки при дыхании. При сохранении нейрогенной тахикардии более 2–3 ч развиваются сердечная декомпенсация, отек легких, происходит остановка кровообращения.

На ЭКГ на начальном этапе регистрируется синусовая тахикардия с исчезновением интервала Т–Р и наложением зубца Р на нисходящий отрезок зубца Т.

По мере прогрессирования синдрома появляются признаки нарастающей гипоксии миокарда: снижение интервала S–T ниже изоэлектрической линии, отрицательный зубец Т.

При неблагоприятном течении дополнительно регистрируются нарушения внутрижелудочковой проводимости, выявляется удлинение интервала Q–Т. Тахикардия сменяется брадиаритмией с последующей асистолией.

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. Вследствие 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-веноулярных шунтов, что нарушает вентиляционно-перфузионный баланс. Из-за гипоксии легочной ткани происходит снижение синтеза сурфактанта, спадение альвеол, ацинусов, более крупных участков легких, возникают ателектазы, развивается шунто-диффузионная дыхательная недостаточность (ДН). Данные изменения, характерные для острого РДС взрослого типа, развиваются у детей раннего возраста достаточно быстро.

Клинически для гипервентиляционного синдрома характерны выраженная одышка типа «дыхания загнанного зверя», беспокойство, нарастающий цианоз кожи. Дыхание поверхностное, плохо прослушивающееся в нижних отделах легких. Рентгенологически отмечается усиление сосудистого рисунка, очагово-подобные тени на симметричных участках легких и в прикорневых зонах, что характерно для интерстициального отека легких. При исследовании газового состава крови выявляется снижение pO_2 менее 60 мм Hg.

Синдром внутричерепной гипертензии (СВГ) клинически проявляется головной болью, резистентной к приему НПВС, рвотой (нередко повторной), не связанной с приемом пищи и не приносящей облегчения, повышенной чувствительностью к действию различных раздражителей (тактильных, звуковых, вкусовых и др.), а также менингеальными симптомами (ригидностью затылочных мышц, симптомами Кернига, Брудзинского, у детей 3–12 мес. — симптомом Лессажа). У грудных детей незакрытый большой родничок часто выбухающий и/или напряженный. Подобная клиника, наряду с признаками СВО, не позволяет клинически исключить наличие у ребенка менингита. Для этого необходимо обязательное (!) проведение люмбальной пункции. 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 говорить о менингизме.

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. Она также не сопровождается выраженными нейровегетативными и гормональными сдвигами в организме.

Лечение сепсиса

Терапия сепсиса проводится одновременно в двух направлениях:

1) воздействием на инфекционное начало заболевания, что включает санацию первичного и метастатических очагов, антибактериальную терапию;

2) воздействием на организм больного, которое включает терапию, направленную на восстановление расстройств гомеостаза и органные нарушения.

3) экстренном лечении жизнеугрожающих синдромов сепсиса.

Антибактериальная терапия. Антибиотики при подозрении на сепсис чаще всего назначаются эмпирически, исходя из предположения о наиболее вероятном спектре возбудителей у данного больного.

Общие положения выбора антибактериальной терапии:

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. 7).

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

Таблица 7

Программа эмпирической антибактериальной терапии сепсиса у детей

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
Кожный	Аминопенициллины + аминогликозиды. Цефалоспорины 2-го поколения + аминогликозиды	Карбапенемы. Цефалоспорины 4-го поколения
Ринофарингеальный, патогенный	Цефалоспорины 3-го поколения + аминогликозиды	Карбапенемы. Цефалоспорины 4-го поколения
Кишечный	Цефалоспорины 3-го или 4-го поколения. Аминогликозиды	Карбапенемы
<i>Госпитальный сепсис</i>		
Абдоминальный	Цефалоспорины 3-го поколения. Антисинегнойные + аминогликозиды. Ингибиторозащищенные карбоксициллины + аминогликозиды	Карбапенемы. Метронидазол. Линкомицины
Легочный (ИВЛ-ассоциированный)	То же	Карбапенемы
Посткатетеризационный	Гликопептиды	Рифампицин
Сепсис на фоне нейтропении	Цефалоспорины 3-го поколения + аминогликозиды + ванкомицин	Карбапенем. Гликопептиды
Сепсис на фоне	Цефалоспорины 3-го или 4-го	Карбапенемы.

медикаментозной иммуносупрессии	поколения + аминогликозиды + ванкомицин	Ингибиторозащищенные карбоксициллины
---------------------------------	---	--------------------------------------

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

4. 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.

5. Во всех случаях предпочтение отдается препаратам, обладающим наименьшей токсичностью (с учетом СПОД) и наименьшей способностью к повышению уровня эндотоксина в крови.

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

7. Во всех случаях предпочтение отдается внутривенному пути введения антибиотиков.

Рекомендуемые схемы назначения антибактериальных препаратов при сепсисе и их дозировки у детей представлены в табл. 8.

Таблица 8

**Дозы антибактериальных препаратов,
рекомендуемых для лечения сепсиса у детей**

Препарат	Дозировка
Аминопенициллины	
Ампициллин	100 мг/кг массы в 3 введения
Амоксициллина клавуланат	60–120 мг/кг массы в 2–3 введения
Ингибиторозащищенный пенициллин с антисинегнойным эффектом	
Тикарциллина клавуланат	50 мг/кг массы в 3 введения
Цефалоспорины 2-го поколения	
Цефазолин	50–100 мг/кг массы в 3 введения
Цефуросим натрия	50–100 мг/кг массы в 2 введения
Цефалоспорины 3-го поколения	
Цефотаксим	50–100 мг/кг массы в 3 введения
Цефтриаксон	50–100 мг/кг массы в 1 введение
Цефалоспорины 3-го поколения с антисинегнойным эффектом	
Цефтазидим	50–100 мг/кг массы в 3 введения
Цефоперазон	50–100 мг/кг массы в 2 введения
Цефоперазона сульбактам	50–100 мг/кг массы в 2 введения
Цефалоспорины 4-го поколения	
Цефепим	50–100 мг/кг массы в 3 введения
Карбапенемы	
Имипенем	60–90 мг/кг массы в 3 введения
Меропенем	60–120 мг/кг массы в 3 введения
Гликопептид	

Ванкомицин	40–60 мг/кг массы в 2 введения
Аминогликозиды	
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
Линкозаминны	
Линкомицин	40–60 мг/кг массы в 3 введения
Клиндамицин	25–40 мг/кг массы в 1 введение
Препараты других групп	
Хлорамфеникол	80–100 мг/кг массы в 2 введения
Рифампицин	10–20 мг/кг массы в 2 введения
Метронидазол	30 мг/кг массы в 3 введения

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».

Длительность антибактериальной терапии при сепсисе у детей составляет не менее 3 нед. 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, а также уровня острофазовых показателей (СРБ, железа, прокальцитонина и др.)

Принципы восстановления гомеостаза и органических нарушений предусматривают следующие терапевтические мероприятия:

1. 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».

2. Адекватное обезболивание, седацию, которые несут гомеостазстабилизирующую функцию.

3. Контроль и динамичную коррекцию кровообращения согласно гемодинамическому диагнозу (прил. 5). 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 поддержание сатурации крови $O_2 = 96-98 \%$, увлажненной и подогретой кислородно-воздушной смесью при невысоких физиологических затратах или при адекватных режимах вентиляции и при достаточной кислородной емкости крови (уровень гемоглобина — 110–130 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. Должную гидратацию с учетом электролитных и кислотно-основных нарушений, гемодинамического диагноза и агрегатного состояния крови посредством инфузионных сред и объемно-скоростных режимов инфузии (см. прил. 5).

6. Субстратно-энергетическую поддержку. Учитывая явления гиперметаболизма (аутоканнибализм) у больных на ранних этапах важно обеспечить нормогликемию и поступление аминокислот.

Чтобы придерживаться основных принципов нутритивной поддержки, необходимо:

- избегать избытка общего каллоража и глюкозы: общий каллораж — 55–75 ккал/кг/сут со скоростью инфузии — 6–8 мг/кг/мин по глюкозе;
- использовать жировые эмульсии в дозе 1,0–2,0 г/кг/сут;
- добиться азотистого равновесия путем подбора дозы аминокислот;
- обеспечить увеличенные или нормальные пределы белкового печеночного синтеза по концентрации в крови фибриногена, трансферрина, альбумина;
- обеспечить максимально раннее энтеральное питание с учетом переносимости субстратов;
- гарантировать адекватное применение витаминов, минералов, микроэлементов, восстановление естественной сапрофитной микрофлоры кишечника.

7. Своевременные оперативные санации гнойно-воспалительных очагов.

8. Контроль и коррекцию эффекторных звеньев иммунитета: трансфузий иммуноглобулинов, гипериммунной свежемороженой плазмы, препаратов крови и т. д.

Тяжелые вирусно-бактериальные инфекции являются относительным показанием для назначения иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ). ИГВВ не являются препаратами выбора, не заменяют этиотропную и другую терапию и назначаются по индивидуальным показателям.

При внутримышечном введении препараты иммуноглобулинов имеют низкую биодоступность и плохую фармакокинетику (протеолиз в месте инъекции).

Препараты ИГВВ являются комплексными. Их фармакологическое действие обусловлено наличием в их составе антител против наиболее часто встречающихся патогенов, а также блокирующих антител. Распределение отдельных компонентов в составе ИГВВ неравнозначно. IgG легко проникают через тканевые барьеры и распределяются в экстравазальном пространстве, достигая равновесия через 3–5 дней, IgM и IgA преимущественно остаются в кровотоке.

ИГВВ при тяжелых бактериальных инфекциях назначаются с целью связывания и элиминации возбудителей и нейтрализации их токсинов, ослабления системных воспалительных реакций, модуляции высвобождения про- и противовоспалительных цитокинов (по принципу отрицательной обратной связи).

Для лечения тяжелых инфекций и сепсиса могут использоваться нормальные (стандартные) ИГВВ, содержащие преимущественно IgG: Интраглобин Ф (Германия), Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (РФ), ИнтРатект (Германия), Гамимулин (Италия), Хумаглобулин (Венгрия), Октагам (Австрия) и др. Суточная доза составляет 100–400 мг/кг, 3–5 инфузий ежедневно или через день.

В настоящее время препаратом ИГВВ с наилучшим доказанным эффектом при сепсисе и септическом шоке является Пентаглобин — единственный ИГВВ, обогащенный антителами класса IgM. Данный класс антител обладает более выраженной преципитирующей и опсонизирующей активностью: одна молекула IgM способна уничтожить одну бактерию (для этой же цели требуется не менее 2000 молекул IgG). Кроме того, антитела к грамотрицательным бактериям и их эндотоксину сконцентрированы в иммуноглобулиновой фракции класса IgM. Режимы введения Пентаглобина такие же, как и стандартных ИГВВ.

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

Лечение жизнеугрожающих синдромов. При септических состояниях и нейротоксикозе ведущими патологическими синдромами, требующими urgentных мероприятий, являются:

1. Синдром септического шока.
2. Гипертермический синдром.
3. Судорожный синдром.
4. Нейрогенная тахикардия (синдром Кишша).
5. Гипервентиляционный синдром.

6. Отек головного мозга.

Лечение синдрома септического шока. Лечение септического шока включает ряд основных мероприятий помимо этиотропной терапии:

- волевическую поддержку;
- кардиотоническую и вазотоническую поддержку;
- ИВЛ;
- коррекцию метаболических нарушений.

Коррекция гиповолемии при септическом шоке является первостепенной 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 первый час коррекции объема циркулирующей крови (ОЦК) трижды болюсно вводится по 20 мл/кг инфузионного раствора, т. е. 60 мл/кг, иногда — до суммарного объема 1,2 мл/кг/мин.

Критериями эффективности инфузионной терапии являются:

- симптом «белого пятна» < 2 с;
- теплые конечности;
- пульс хорошего наполнения и напряжения;
- улучшение ментального статуса;
- снижение тахикардии;
- восстановление нормального АД;
- увеличение диуреза.

Качество инфузионного раствора зависит от биохимических показателей (гипопротеинемия, анемия и т. д.) и этапа оказания неотложной помощи. Стартовым чаще всего является изотонический раствор NaCl, после восстановления перфузии печени можно использовать любой кристаллоид (рингер-лактат, дисоль, ацесоль и т. д.) с переходом по показаниям на альбумин, эритроцитарную массу.

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

Если агрессивная коррекция волемии не приводит к восстановлению и стабилизации АД и органной перфузии, что наблюдается у 50 % больных, необходимо начинать терапию вазоактивными препаратами:

1. Допамином (дофамин) — предшественником норадреналина. Обладает дозозависимыми эффектами. В дозе 5 мкг/кг/мин стимулирует преимущественно допаминергические рецепторы ренальных, мезентериальных, коронарных сосудов, что приводит к вазодилатации. В дозе 5–10 мкг/кг/мин преобладают β_1 -адренергические эффекты, следствием которых является увеличение сократительной способности миокарда при незначительном увеличении ЧСС. В дозе более 10 мкг/кг/мин доминиру-

ют α -адренергические эффекты: артериальная вазоконстрикция и увеличение АД. Для восстановления АД у больного в шоке требуется доза свыше 15 мкг/кг/мин.

2. Норадренином — мощным α -адреномиметиком. Показан для увеличения АД у больных, у которых сохраняется артериальная гипотензия на фоне оптимизации волемии и терапии допамином. Стартовая доза — 0,01 мкг/кг/мин с увеличением до достижения клинического эффекта. Данный препарат также нормализует почечное сосудистое сопротивление, почечную перфузию, увеличивает скорость клубочковой фильтрации. Может комбинироваться с добутамином.

3. Адренином. Повышает АД за счет увеличения ударного объема, ЧСС и общего периферического сопротивления. К отрицательным эффектам адренина относятся снижение перфузии органов брюшной полости и повышение концентрации лактата, в связи с чем адренин относят к медикаментам резерва при отсутствии эффекта от терапии добутамином и норадренином.

4. Добутамином — β_1 - и β_2 -адреномиметиком. Вызывает выраженное увеличение ударного объема и ЧСС, а также сократительной способности особенно правого желудочка. Терапевтическая доза при септическом шоке колеблется в диапазоне 2–28 мкг/кг/мин.

Гипоперфузия приводит к развитию гипофибриногенемии, тромбоцитопении, удлинению протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Для их коррекции проводится заместительная терапия: на 2–3 ед. свежезамороженной плазмы 1 ед. криопреципитата, тромбомассой.

Гипокальциемия и метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,2$) корректируются 10 мкг/кг 10%-ного раствора CaCl_2 и 1–2 ммоль/кг 4,2%-ного раствора NaHCO_3 (или по формуле: $\text{BE} \times \text{MT} (\text{кг}) \times 0,3$).

Лечение гипертермического синдрома. При наличии у ребенка благоприятного типа гипертермии, «красной» гипертермии основными средствами терапии должны быть физические методы охлаждения (обтирание губкой, смоченной теплой водой (30–32 °С) в течение 2–3 мин) на фоне применения жаропонижающих препаратов (10–15 мг/кг парацетамола, 5–10 мг/кг ибупрофена на прием) внутрь или ректально (в дозах в 1,5–2 раза больших, чем для перорального приема). При отсутствии эффекта внутримышечно вводятся 50%-ный раствор метамизола вместе с 1%-ным раствором дифенгидрамина из расчета 0,1 мл/год жизни.

При «белой» гипертермии ведущее место в лечении больных 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 из расчета 0,1 мл/год жизни. После перехода «белой» гипертермии в «красную» показано физическое охлаждение.

При «злокачественной» гипертермии эффективно назначение глюкокортикоидов (3–10 мг/кг преднизолона или 2–8 мг/кг метилпреднизолона) внутривенно, болюсом, иногда в сочетании с нейролептиками (аминазин, дроперидол и др.), ГОМК-ом. Снижению гипертермии способствует также адекватная инфузионная дезинтоксикационная терапия.

Лечение судорожного синдрома. 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 что-нибудь не слишком твердое (ложка или шпатель, обернутый 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 0,1 мл/кг (0,5 мг/кг) 0,5%-ного раствора диазепама (седуксен, реланиум, валиум) (у детей младше 10 лет — не более 10 мг) 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 качестве альтернативного препарата можно использовать другой бензодиазепин — лоразепам (ативан). В отличие от диазепама лоразепам, несмотря на более короткий период полураспада, 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.

В тяжелых случаях бензодиазепины сочетают с введением дифенина (фенитоина). 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 (но-

ворожденные) и 10–15 мг/кг (более старшие дети) в течение 10–15 мин. Если через 20–30 мин судороги не купировались, введение препарата можно дважды повторить в той же дозе. При судорожном синдроме со стойким нарушением сознания назначают 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 (Ра CO₂ 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, ардуан — 0,06–0,1 мг/кг). В последующем каждые 12 ч предпринимают попытку перехода на предшествующий уровень терапии.

Для адекватного энергообеспечения организма больного ребенка в ОИТР нередко лечение судорожного синдрома начинают с внутривенного введения 10%-ного раствора глюкозы из расчета 2 мл/кг (или 0,5 г/кг).

Следует помнить о том, что использование нейролептиков (дроперидол и др.) для достижения нейровегетативной блокады также дает противосудорожный эффект и может послужить профилактикой развития судорожного синдрома.

Лечение нейрогенной тахикардии (синдрома Кишша). Нарушения ритма и проводимости у детей являются достаточно частыми осложнениями тяжелых заболеваний. Чаще всего встречается синусовая тахикардия как реакция на боль, стресс, лихорадку, дегидратацию, анемию, гипоксию и раннюю стадию ацидоза. Синусовая тахикардия может быть также признаком сердечной недостаточности или реакцией на некоторые медикаменты (эуфиллин, симпатомиметики и др.). Специальной терапии такая тахикардия не требует, она купируется после устранения ее причин.

При синдроме Кишша ведущей является сердечная недостаточность как результат чрезмерной синусовой тахикардии у предварительно здорового ребенка, приводящая к нарушению коронарного кровотока, недостаточному кровоснабжению миокарда и симптомокомплексу острой коронарной недостаточности.

Лечение синдрома Кишша должно быть комплексным и состоять из четырех компонентов:

1. Антиаритмической терапии.
2. Ликвидации инфекционного токсикоза.
3. Терапии сердечной недостаточности.
4. Этиотропной терапии.

С учетом патогенеза нейрогенной тахикардии следует придерживаться именно такой последовательности выбора лечения. Ребенка необходи-

мо успокоить. Обычно используется реланиум и препараты с нейролептическим эффектом: 0,1–0,15 мг/год 2,5%-ного раствора пипольфена, 0,05–0,1 мл/год 0,25%-ного раствора дроперидола. Возможно применение оксибутирата натрия (ГОМК) — 50–74 мг/кг.

Четкий эффект дает применение β -адреноблокаторов: анаприлина (индерал, пропранолол, обзидан) и окспренолола (тразикор). Анаприлин в экстренных случаях вводится внутривенно в насыщающей дозе — 0,1–0,15 мг/кг со скоростью не больше 1 мг/мин. При наличии сердечной недостаточности доза снижается на 50 %. Эффект от однократной дозы анаприлина развивается через 20–60 мин.

Окспренолол (тразикор), являясь β -адреноблокатором, обладает внутренней симпатомиметической активностью, т. е. активирует некоторые β -адренорецепторы, которые будучи связанными с препаратом, не способны реагировать ни на медиаторы симпатической нервной системы, ни на адреномиметики. Таким образом, возникает два эффекта: небольшое возбуждение рецепторов и их блокирование от последующего действия других активаторов β -адренорецепторов. Внутренняя симпатомиметическая активность тразикора имеет большое значение, так как может отчасти предотвращать угнетающее влияние β -адреноблокаторов на силу сокращения миокарда и их способность вызывать бронхоспазм. Для купирования тахикардии препарат вводят внутривенно в дозе 2–3,5 мг/кг/сут.

При сохраняющейся тахикардии и коронарной недостаточности показано внутривенное болюсное введение АТФ в дозе 0,1 мл/кг, при отсутствии эффекта в течение 2 мин вводят 0,2 мл/кг, максимальная разовая доза — 12 мл.

При нарастающих признаках сердечной недостаточности на фоне тахикардии назначается дигоксин внутривенно со средней скоростью насыщения (3 дня): доза насыщения у детей до двух лет — 0,03 мг/кг, старше двух лет — 0,02 мг/кг.

Лечение гипервентиляционного синдрома. На ранних стадиях с учетом вероятной гипокарбии назначаются седативные препараты, как правило, реланиум, реже — нейролептики (пипольфен, дроперидол, ГОМК). Для улучшения легочной гемодинамики и профилактики РДС 2-го типа показаны дезагреганты и ангиопротекторы (пентоксифиллин — 1,5–4 мг/кг 3 раза в день, курантил — 1–1,5 мг/кг 3 раза в день).

Для борьбы с гипоксией в комплексное лечение включают вдыхание 40–60%-ного увлажненного кислорода.

При появлении признаков РДС показан ранний, упреждающий перевод больного на ИВЛ (до развития цианоза, нарушений сознания, гемодинамических нарушений). Наиболее оптимальным режимом ИВЛ является ПДКВ (повышенное давление в конце выдоха) под контролем $P_a O_2$.

Лечение отека головного мозга. Наличие признаков внутричерепной гипертензии является показанием для проведения люмбальной пункции для дифференциальной диагностики менингита и нейротоксикоза (менингизма).

Максимальное противоотечное действие оказывают глюкокортикоиды, которые снижают выраженность системного воспаления и устраняют тем самым основную причину, вызывающую повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Дозы для парентерального введения составляют для преднизолона 5–10 мг/кг/сут и более, для метилпреднизолона — 4–8 мг/кг/сут и для дексаметазона — 0,5–1,0 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).

Наряду с применением глюкокортикоидов, кислородотерапии и др., используются диуретические препараты. Предпочтение отдается лазиксу (фуросемиду) — 0,5–1,0 мг/кг 3 раза в день. Однако его эффект по снижению внутричерепного давления продолжается всего 2 ч.

С целью дегидратации в тяжелых случаях можно использовать осмодиуретики (маннитол — 0,5–1,5 г/кг 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 40–60 мин, а затем титруется еще 0,5–1,0 г/кг в течение суток. У детей более раннего возраста быстрое введение маннитола обычно не применяют, а используют его медленное внутривенное титрование 0,25–1,0 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, [мочевина] — уровень мочевины, [глюкоза] — концентрация глюкозы.) Противопоказанием для введения маннитола являются также признаки сердечной недостаточности.

При относительно быстром введении маннитола (0,25–0,5 г/кг за час) необходимо учитывать возможность развития «феномена отдачи» (через 2–4 ч после инфузии). Для его предупреждения или, по крайней мере, уменьшения степени его выраженности через 2 ч после окончания введения маннитола в указанном режиме целесообразно однократно ввести лазикс (1 мг/кг) или использовать медленное внутривенное введение 10%-ного раствора альбумина (5–15 мл/кг).

Литература

1. Белобородова, Н. В. Актуальные вопросы патогенеза и лечения сепсиса / Н. В. Белобородова // Клиническая антибиотикотерапия. 2000. № 5–6 (7). С. 78–86.
2. *Диагностика* и принципы терапии инфекционно-токсического шока у детей раннего возраста / И. В. Богадельников [и др.] // Педиатрия. 1987. № 9. С. 83–87.
3. *Сепсис* : практическая значимость терминологии / А. П. Васильцева [и др.] // Мед. новости. 2005. № 2. С. 4–8.
4. *Васильцева, А. П.* Этиология, патофизиология, диагностика, лечение сепсиса и ассоциированных с ним состояний у детей : учеб.-метод. пособие / А. П. Васильцева. Минск : БелМАПО, 2006. 194 с.
5. *Интенсивная терапия в педиатрии* / под ред. В. А. Михельсона. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2003. 552 с.
6. *Исаков, Ю. Ф.* Сепсис у детей / Ю. Ф. Исаков, Н. В. Белобородова. М. : Издатель Мокеев, 2001. 369 с.
7. *Катэрино, Дж.* Медицина неотложных состояний / Дж. Катэрино. М. : МЕД. Пресс-информ, 2005. 336 с.
8. *Кижаяева, Е. С.* Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии / Е. С. Кижаяева, 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 // Клиническая микробиология и антибиотикотерапия. 2002. № 4. С. 300–311.
10. *Курек, В. В.* Руководство по неотложным состояниям у детей / В. В. Курек, А. Е. Кулагин. М. : Мед. литература, 2008. 464 с.
11. *Курек, В. В.* Анестезия и интенсивная терапия у детей / В. В. Курек, А. Е. Кулагин, Д. А. Фурманчук. М. : Мед. литература, 2007. 240 с.
12. *Лазарева, И. Б.* Актуальные вопросы фармакотерапии сепсиса и асептического шока / И. Б. Лазарева, А. А. Игонин // Лечащий врач. 2004. № 8. С. 68–71.
13. *Paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) Score* / S. Leteurtre [et al.] // Lancet. 2006. Vol. 367. Mar. 18. P. 1128–1131.
14. *Литвицкий, П. Ф.* Воспаление / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5. № 3. С. 12–32.
15. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / под ред. Л. С. Стречунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Смоленск : МАКМАХ, 2007. 464 с.
16. *Савченко, В. П.* Терапия критических состояний. Стратегия и тактика / В. П. Савченко, Т. В. Савченко. М. : Граница, 2004. 320 с.
17. *Самсыгина, Г. А.* Лечение сепсиса новорожденных / Г. А. Самсыгина // Consilium medicus. 2008. № 1. С. 114–119.
18. *Самсыгина, Г. А.* Антибактериальная терапия у детей : пособие для врачей / Г. А. Самсыгина. М., 2003. 11 с.
19. *Самсыгина, Г. А.* Сепсис и септический шок у новорожденных детей / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 1. С. 120–124.
20. *Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика* : практ. рук. / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М. : Литера, 2006. 176 с.
21. *Учайкин, В. Ф.* Неотложные состояния в педиатрии : практ. рук. / В. Ф. Учайкин, В. П. Молочный. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. 256 с.
22. *Учайкин, В. Ф.* Инфекционные токсикозы у детей / В. Ф. Учайкин, В. П. Молочный. М. : РАМН, 2002. 248 с.
23. *Цыбульский, Э. К.* Угрожающие состояния в педиатрии / Э. К. Цыбульский. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 224 с.

Тенденция к тахикардии у детей в зависимости от возраста

Возраст	Частота пульса (уд./мин) и более
Новорожденный	180 (недонош.), 170 (доношен.)
10–30 дней	170
1–12 мес.	160
1–2 года	150
3–4 года	130
6 лет	125
8 лет	115
9–10 лет	110
11–12 лет	105
13–15 лет	100

Приложение 2

Тенденция к тахипноэ у детей в зависимости от возраста

Возраст	Число дыханий в мин и более
1 мес.	40–60
2 мес.	48
3 мес.	41
4–6 мес.	40
7 мес.	37
8–10 мес.	36
11–12 мес.	35
2 года	31
3 года	28
4 года	26
5 лет	24
6 лет	26
7 лет	23
8 лет	22
9 лет	21
10 лет и старше	20
Взрослые	26

Приложение 3

Крайние границы количества лейкоцитов в зависимости от возраста

Возраст	Количество лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)
2 мес.	6,0–18,0
4–12 мес.	6,0–17,5
2 года	6,0–17,0
4 года	5,5–15,5
6 лет	5,0–14,5
8–12 лет	4,5–13,5
14–16 лет	4,5–13,0

18 лет	4,5–12,5
--------	----------

Приложение 4

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
	Отсутствует	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	Нет	5
	Локальные	4
	Общие проходящие	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, сомнолентность, 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	Периостальтика	Минимальный диурез	АД (%)		ЦВД, %	ГДД
										диастолическое	систолическое		
Среднее	Ясное	Обычного цвета, теплые	До 3 с	Без особенностей	Хорошего наполнения, напряжения, 100–130 %	Не увеличена	Без особенностей	Норма	Норма	100–110	100–110	100–150	КГД
Тяжелое, крайне тяжелое	Заторможенное, возбужденное, кома	Бледные, мраморные, пастозные, холодные	>5 с	Без особенностей	Твердый, напряженный, более 120 %	Увеличена	Тахипноэ жесткое, «машинное», влажные хрипы	Угнетена, отсутствует	Менее 70 %, реже — повышен	105–110	85–95	Свыше 150	ПГТ
Тяжелое, крайне тяжелое	Ясное, заторможенное, сопор	Бледные, цианотичные, пастозные, холодные	>4 с	Набухшие	Мягкий, более 120 %. Брадиаритмия	Увеличена значительно	Тахипноэ, влажные хрипы, крепитация	Угнетена, отсутствует	Менее 70 %	100–115	100–115	Свыше 150	СН
Тяжелое	Ясное, заторможенное	Бледные, холодные (сухие слизистые)	>4 с	Спавшиеся	Мягкий, слабого наполнения, более 120 %	Не увеличена	Тахипноэ, везикулярное	Угнетена, отсутствует	Менее 70 %	100–110	100–110	Менее 80	ДВВ
Тяжелое	Ясное	Бледные, холодные	>3 с	Без особенностей	Напряженный, более 120 %	Не увеличена	Тахипноэ, жесткое	Норма	Норма, может быть снижен	Более 115	Более 115	100–110	ИзПС

Примечания: 1. ЦВД — центральное венозное давление, ГДД — гемодинамический диагноз, КГД — компенсаторная гипердинамия, ПГТ — патологическая гипертермия, СН — сердечная недостаточность, ДВВ — дефицит венозного возврата, ИзПС — избыток периферического сопротивления. 2. Оценка состояния гемодинамики проводится каждые 4 ч.

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Определение понятий, связанных с сепсисом.....	6
Классификация сепсиса.....	11
Этиология сепсиса.....	12
Патогенез сепсиса.....	13
Диагностика сепсиса.....	18
Дифференциальный диагноз.....	20
Нейротоксикоз.....	21
Лечение сепсиса.....	25
Литература.....	37
Приложения.....	38

Учебное издание

Самаль Татьяна Николаевна
Кудин Александр Петрович

СЕПСИС И СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор Н. В. Тишевич
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 24.12.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,14. Тираж 75 экз. Заказ 369.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.