

Е.Г. Фурман, Л.Н. Винокурова,
Г.В. Кулижников, Е.А. Хузина,
Н.Н. Грымова

СЕПСИС У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Пермь
2023

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Е.Г. Фурман, Л.Н. Винокурова,
Г.В. Кулижников, Е.А. Хузина,
Н.Н. Грымова**

СЕПСИС У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

*Утверждено центральным координационным
методическим советом ФГБОУ ВО ПГМУ
им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России
в качестве учебного пособия*

Пермь
2023

Авторы: *Фурман Е.Г., Винокурова Л.Н., Кулижников Г.В.,
Хузина Е.А., Грымова Н.Н.*

УДК 616.94-053.32(075.8)

ББК 57.33я73

С 31

Рецензенты:

зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский уни-
верситет», д-р мед наук, проф. **Е.Г. Новопольцева;**

зав. кафедрой детских болезней БУВО ХМАО – Югры
«Сургутский государственный университет», д-р мед наук, проф.
В.В. Мещеряков.

С 31 Сепсис у недоношенных детей: учеб. пособие / Е.Г. Фурман,
Л.Н. Винокурова, Г.В. Кулижников [и др.]. – Пермь: ФГБОУ ВО
ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, 2023. – 103 с.

ISBN 978-5-7812-0687-2

В пособии изложены современные представления о патогенезе и диагности-
ческих критериях сепсиса у новорожденных, включая глубоко недоношенных, родив-
шихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Освещены вопросы диф-
ференциальной диагностики сепсиса, основные методы лечения и профилактики.

Для студентов старших курсов педиатрического факультета.

Пособие разработано сотрудниками кафедры факультетской и госпиталь-
ной педиатрии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Печатается по решению центрального координационного методического совета
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Протокол № 7 от 07.09.2022.

УДК 616.94-053.32(075.8)

ББК 57.33я73

ISBN 978-5-7812-0687-2

© Фурман Е. Г., Винокурова Л. Н., Кулижни-
ков Г. В., Хузина Е.А., Грымова Н.Н., 2023

© ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика

Е.А. Вагнера Минздрава России, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение.....	6
Определение	7
Эпидемиология.....	10
Этиология.....	13
Классификация сепсиса у новорожденных.....	17
Кодирование по МКБ-10.....	20
Патогенез неонатального сепсиса	21
Морфофункциональные особенности недоношенных новорожденных, предрасполагающие к развитию сепсиса	24
Клиническая картина.....	36
Диагностика	44
Дифференциальная диагностика	57
Лечение.....	70
Профилактические мероприятия	83
Тестовые задания	87
Эталоны ответов к тестовым заданиям.....	93
Ситуационные задачи.....	94
Ответы к ситуационным задачам	97
Список рекомендуемой литературы.....	99
Приложение	100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АДГ	– антидиуретический гормон
АКТГ	– антикортикотропный гормон
АЛТ	– аланин аминотрансфераза
АСТ	– аспаргат аминотрансфераза
АЧТВ	– активированное частично тромбопластиновое время
ВВИГ	– внутривенное введение иммуноглобулинов
ВЕ	– дефицит оснований
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВПС	– врожденные пороки сердца
ГБН	– гемолитическая болезнь новорожденных
ГЗ ОАП	– гемодинамически значимый открытый артериальный проток
ГМ-КСФ	– гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ДМЖП	– дефект межжелудочковой перегородки
ДН	– дыхательная недостаточность
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗПК	– заменное переливание крови
ИЛ	– интерлейкины
КОС	– кислотно-основной состав
МНО	– международное нормализованное отношение
НСГ	– нейросонограмма

НЭК	– некротический энтероколит
ОАП	– открытый артериальный проток
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОНМТ	– очень низкая масса тела
ОПН	– острая почечная недостаточность
ПВ	– протромбиновое время
ПДФ	– продукты деградации фибрина
ПКТ	– прокальцитонин
ПСП	– пресепсин
ПТИ	– протромбиновый индекс
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ОРИТН	– отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
РАСПМ	– Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
РДС	– респираторный дистресс-синдром
РКФМ	– растворимые комплексы фибрин-фибриноген мономеров
СН	– сердечная недостаточность
ССВО	– синдром системного воспалительного ответа
ССН	– сердечно-сосудистая недостаточность
СТГ	– соматотропный гормон
ТВ	– тромбиновое время
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФНО-а	– фактор некроза опухоли- α
ЦНС	– центральная нервная система
ЦФ	– цефалоспорины
ЧДД	– частота дыхательных движений
ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела
ЭКГ	– электрокардиография
ЭЭГ	– электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис, развившийся у новорожденных, имеет синонимы: неонатальный сепсис, бактериальный сепсис новорожденных, врожденная септицемия, генерализованная бактериальная инфекция. Чаще сепсис встречается среди недоношенных детей, особенно родившихся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ). Дети с ЭНМТ независимо от срока гестации имеют массу тела при рождении менее 1000 г, а дети с ОНМТ независимо от срока гестации рождаются с массой тела от 1000 до 1500 г. Эти глубоко недоношенные новорожденные дают самую высокую летальность от септического процесса. Показатель летальности при неонатальном сепсисе составляет от 11 до 40 %, причем более 90 % летальных исходов среди недоношенных новорожденных детей.

Риск развития сепсиса увеличивается с уменьшением гестационного возраста при рождении. Если частота сепсиса у новорожденных с гестационным возрастом 29–32 недели составляет 10 на 1000 живорожденных, а у детей, родившихся при гестационном возрасте 25–28 недель, 29 на 1000, то у родившихся при сроке гестации менее 25 недель сепсис составляет 46 на 1000 детей, родившихся живыми.

Сепсис является угрожающим жизни состоянием, которое возникает, когда ответ организма на инфекцию повреждает собственные ткани и органы.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Термин «сепсис» (*sepsis* [лат.] – гнилокровие) впервые использован еще в IV в. до н. э. в трудах Гиппократ, Галена, Авиценны. До Гиппократ его возникновение связывали с нарушением соотношения четырех жидкостей (кровь, слизь, желчь желтая, желчь черная). С течением времени менялись представления о природе сепсиса. Гиппократ описывал симптомы «гнилокровия», как именовали долгое время все формы сепсиса, дифференцируя его от бешенства и летаргии. К. Гален понимал под «гнилокровием» любые изменения, способные вызвать лихорадку. Авиценна, имея в виду «гнилокровие», описывал в «Каноне врачебной науки» различные виды лихорадки и подчеркивал необходимость точной характеристики состояния организма при этом заболевании. В XVI–XVII вв. высказывали предположение о «гнилокровии» как интоксикации организма химическими веществами. С начала XIX в. в понятие «гнилокровие» стали включать только определенные виды продолжительных лихорадок. Великий русский хирург Н.И. Пирогов, еще не зная о существовании микробов, предположил инфекционное происхождение септических заболеваний, высказав мысль, что заражение ран вызывается «миазмами». Кроме того, Н.И. Пирогов впервые определил значение первичного очага инфекции в патогенезе раневого сепсиса, подробно описал общие и местные его проявления, выделял септицемию и пиемию и рассматривал их как проявления одного и того же патологического процесса, указывал на

роль и значение общего состояния организма в возникновении и развитии заболевания. В 1914 г. Г. Шоттмюллером были выдвинуты «микробная теория» развития сепсиса и учение о септическом очаге. Считалось, что сепсис возникает и развивается в связи с бактериемией, способностью микробов размножаться в циркулирующей крови. Однако возможность размножения бактерий в циркулирующей крови не получила подтверждения. Основная роль в патогенезе сепсиса отводилась проникновению микробов из септического очага в кровь. В то же время многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные исследования показали, что такая трактовка сущности сепсиса не может объяснить всей сложности этого патологического процесса. Стало известно, что даже очень интенсивная антимикробная химиотерапия довольно часто не дает положительных лечебных результатов. Поэтому внимание исследователей все чаще стало сосредотачиваться не только на изучении возбудителей сепсиса, но и на состоянии макроорганизма. Мнение о противодействии организма человека микробам высказывал И.И. Мечников. В 1928 г. И.В. Давыдовский предложил макробиологическую теорию. Он считал, что любая микрофлора может вызвать септический процесс, в основе которого лежит выброс различных медиаторов воспаления. В книге «Проблемы причинности в медицине», изданной в 1962 г., И.В. Давыдовский, подводя итог своим многолетним исследованиям по сепсису, приходит к заключению: «Инфекционная болезнь – это своеобразное отражение двусторонней деятельности; она не имеет ничего общего ни с банальной интоксикацией, ни с нападением агрессора, пускающего в ход отравляющие вещества... Причины инфекции надо искать в физиологии организма, а не в физиологии микроба». Исследования большинства ученых

в XX в. были посвящены этой проблеме. К концу XX в. сепсис рассматривался как системная реакция на инфекционный очаг. В 1991 г. на согласительной конференции реаниматологов, пульмонологов США, Канады, Франции, Великобритании по предложению Рожера Боне был принят термин «systemic inflammatory response syndrome» (SIRS), т.е. синдром системного воспалительного ответа (ССВО). Участники консенсуса определили, что основой сепсиса является реакция организма в виде генерализованного ответа на инфекцию различной природы. Также участниками консенсуса были выделены определения, как синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжелый сепсис и септический шок. Эти определения касались сепсиса взрослого населения. В процессе дальнейшего изучения сепсиса менялись и его определения.

У нас в стране с целью упорядочения диагностики неонатального сепсиса ведущими врачами-неонатологами, рабочей группой экспертов Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) предложено следующее определение неонатального сепсиса.

Неонатальный сепсис – это генерализованное инфекционное заболевание с ациклическим течением, вызванное условно-патогенной бактериальной микрофлорой, в основе которого лежит дисфункция иммунной системы организма с развитием очага (очагов) гнойного воспаления или бактериемии, системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности у детей первого месяца жизни (Неонатология: национальное руководство/ Н.Н. Володин. 2009).

Развитие инфекционного процесса, в том числе сепсиса среди недоношенных детей, предрасполагают морфофункциональные особенности.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В отечественной литературе отсутствуют достоверные сведения о частоте возникновения сепсиса среди новорожденных, что обусловлено отсутствием общепринятых критериев постановки диагноза. По данным зарубежных исследователей, количество случаев заболевания сепсисом у новорожденных составляет от 0,1 до 0,8 %. При использовании в родах антибиотикопрофилактики при угрозе инфекции, вызванной стрептококком группы В, заболеваемость ранним неонатальным сепсисом снижается на 80 %. С тех пор, как были пересмотрены рекомендации по антибактериальной терапии в родах, у детей с массой тела при рождении < 1500 г с 1996 по 2002 г. заболеваемость ранним сепсисом, вызванным стрептококком группы В, у европейцев снизилась в целом на 65 %, а среди афроамериканцев – на 75 % (Ричард А. и др., 2011). Однако в этот же период участились случаи раннего сепсиса, вызванного возбудителями, устойчивыми к ампициллину, – грамотрицательными бактериями.

Частота раннего неонатального сепсиса зависит от срока гестации при рождении. Среди детей с массой тела при рождении менее 1500 г частота сепсиса в 20 раз выше, чем в популяции в целом, и составляет 10,96 на 1000 живорожденных.

Факторы риска развития сепсиса

При инфицировании плода антенатально или интранатально характерно развитие раннего неонатального сепсиса.

Факторы риска развития раннего неонатального сепсиса:

- недоношенность,
- задержка внутриутробного развития,
- преждевременный разрыв околоплодных оболочек,
- длительность безводного промежутка более 12–18 ч.,
- повышение температуры тела и наличие очагов инфекции у матери при родах и в раннем послеродовом периоде,
- хориоамнионит,
- инфекция мочеполовой сферы матери,
- положительный посев на стрептококк группы В в течение настоящей беременности,
- в анамнезе сепсис, вызванный стрептококком группы В у предыдущего ребенка,
- осложнённое течение перинатального периода,
- мекониальные околоплодные воды,
- тахикардия плода в родах без применения лекарственных препаратов, вызывающих тахикардию.

При постнатальном инфицировании чаще развивается поздний сепсис с формированием гнойно-воспалительных метастатических очагов инфекции.

Факторы риска развития позднего неонатального сепсиса:

- недоношенность,
- гипотрофия,
- раздельное содержание ребенка с матерью (отсутствие контакта «кожа-к коже» с матерью и совместного пребывания),

– нарушение естественных защитных барьеров кожи и слизистых оболочек при проведении реанимационных мероприятий, интубации трахеи, катетеризации вен и других инвазивных процедур,

- неблагоприятная эпидемиологическая обстановка,
- длительное парентеральное питание,
- нерациональная антибактериальная терапия,
- длительная госпитализация,
- недостаточное обеспечение аппаратурой и одноразовым расходным материалом,
- плохое мытье рук персоналом.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология сепсиса новорожденного со временем изменяется по различным причинам:

- влияние антибактериальной терапии, используемой у новорожденных;
- изменение микрофлоры половых органов матери;
- увеличение количества глубоко недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ;
- дальнейшее развитие микробиологии позволяет идентифицировать штаммы микроорганизмов, ранее не идентифицированные;
- трансформация патогенных свойств микроорганизмов;
- изменение реактивности макроорганизма ребенка и др.

Этиология неонатального сепсиса зависит от времени инфицирования плода или родившегося ребенка (антенатально, интранатально, постнатально), от входных ворот инфекции, от эпидемиологической ситуации в конкретном лечебном учреждении.

Ранний сепсис новорожденных возникает, как известно, вследствие инфицирования ребенка от матери трансплацентарно или восходящим путем через шейку матки, например, при инфекции мочеполовых путей матери или при прохождении ребенка в родах через инфицированный и колонизированный микроорганизмами родовой канал. При раннем неонатальном сепсисе чаще всего встречаются

микроорганизмы: *Streptococcus* группы В; *Klebsiella pneumoniae*; *E. coli*; *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus influenzae*.

Поздний неонатальный сепсис чаще развивается при постнатальном инфицировании новорожденного.

При позднем сепсисе новорожденных чаще встречаются: *E. coli*; *S. aureus*; *Klebsiella pneumoniae*; *Streptococcus* группы В; *Serratia spp.*; *Pseudomonas spp.*; *Enterobacter spp.*; *S. saprophyticus*; *S. epidermidis*; *S. haemolyticus*; *S. hominis*; *S. warneri*; *S. simulans*; *P. aeruginosa* и др.

Частота встречаемости грамположительных и грамотрицательных условно-патогенных микроорганизмов в общей этиологической структуре сепсиса новорожденных примерно одинакова.

Детям, находящимся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), проводят аппаратную искусственную вентиляцию легких, парентеральное питание, сосудистую или мочевую катетеризации. У пациентов, которым проводятся инвазивные манипуляции, у хирургических больных возбудителями сепсиса часто являются *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.*

На этиологию позднего сепсиса новорожденных оказывает влияние локализация первичного септического очага. При пупочном сепсисе ведущую роль играют стафилококки, в этиологии кожного сепсиса – стафилококки и β -гемолитические стрептококки группы А, при нозокомиальном катетер-ассоциированном сепсисе преобладают метициллин-резистентные стафилококки или смешанная микрофлора, при абдоминальном госпитальном сепсисе – энтеробактер и анаэробы.

На течение сепсиса оказывают влияние полирезистентные микроорганизмы, продуцирующие β -лактамазы расши-

ренного спектра действия, например *Klebsiella pneumoniae*, а также ванкомицин-резистентные штаммы *Enterococcus faecium*, метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA), штаммы *Acinetobacter baumani*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species*, которые могут ухудшить состояние ребенка и привести к развитию сепсиса.

Важным механизмом антибиотикорезистентности является формирование многослойных биопленок из полисахаридов, белка и ДНК отмерших бактерий. Способностью к образованию биопленок обладают различные бактерии. Стафилококки, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и другие «биофильные» бактерии переносят высокие концентрации вводимых антибактериальных препаратов. Формирование биопленок возможно на поверхности различных катетеров, эндотрахеальных трубок, эпителия с постепенным образованием колоний, которые отделяются и вызывают диссеминацию инфекции.

Спектр возбудителей госпитального, нозокомиального сепсиса также зависит от входных ворот инфекции. Например, при сепсисе, связанном с катетеризацией новорожденного, играет роль смешанная генерализованная инфекция, обусловленная ассоциацией стафилококков и грибов рода *Candida albicans*. При абдоминальном госпитальном сепсисе преобладающими микроорганизмами являются такие возбудители, как энтерококки, энтеробактер, синегнойная палочка, анаэробы.

В табл. 1 приведен перечень наиболее вероятных возбудителей сепсиса новорожденных в зависимости от локализации первичного очага.

Таблица 1

Наиболее вероятные возбудители сепсиса у новорожденных
в зависимости от локализации первичного очага инфекции
(Самсыгина Г.А., 2021 г.)

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Пупочная рана	<i>S. aureus et epidermidis. E. coli</i>
Легкие, в том числе ИВЛ-ассоциированный легочный сепсис	<i>K. pneumonia. S. aureus et epidermidis. Ps. aeruginosae. Acinetobacter spp.</i>
Кишечный	<i>Enterobacteriaceae spp. Enterobacter spp.</i>
Абдоминальный (хирургический)	<i>Enterobacteriaceae spp. Enterococcus spp. Ps. aeruginosae. Анаэробы</i>
Кожа. Риноконъюнктивальная область	<i>S. epidermidis et aureus. S. pyogenis et viridans</i>
Ротоносоглотка. Среднее ухо	<i>S. epidermidis et aureus. S. pyogenis et viridans. E. coli</i>
Мочевые пути	<i>E. coli</i> и другие виды семейства <i>Enterobacteriaceae. Enterococcus spp.</i>
Внутривенный катетер	<i>S. epidermidis. S. epidermidis</i> и грибы рода <i>Candida</i>

Сепсис у недоношенных детей часто развивается на фоне внутриутробной инфекции: энтеровирусной, цитомегаловирусной, вирусами простого герпеса, токсоплазмами. В данном случае говорят о генерализованной бактериально-вирусной инфекции новорожденного. Нередко при позднем нозокомиальном, госпитальном сепсисе новорожденного развивается генерализованная грибково-бактериальная инфекция. Частота встречаемости *C. albicans* – 15–60%; *C. parapsilosis* – 5–40%; *C. glabrata* – 5–25%; *C. tropicalis* – 5–15%; *C. krusei* – 3–7%.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Единой классификации сепсиса у новорожденных, в том числе и у недоношенных, в России в настоящее время нет.

В зависимости от времени появления симптомов выделяют:

- ранний неонатальный сепсис, при котором клинические симптомы появляются в первые 72 часа жизни ребёнка;
- поздний сепсис новорождённых, когда клинические симптомы появляются позднее 4-го дня жизни.

При раннем сепсисе характерно внутриутробное, преимущественно антенатальное инфицирование. Плод инфицируется восходящим или гематогенным путём. Возможно инфицирование плода при родах или в раннем постнатальном периоде. Источником инфекции чаще всего бывает микрофлора родовых путей или мочевыводящей системы матери.

При позднем сепсисе инфицирование новорождённого происходит, как правило, постнатально. Источником инфекции чаще бывает микрофлора окружающей среды, реже может быть микрофлора матери. Поздний сепсис может быть:

- внебольничный;
- госпитальный (нозокомиальный).

Сепсис также классифицируют по этиологии и первичному очагу инфекции. Этиологию определяют по результатам микробиологического исследования материала: бактериологические посевы с кожи, слизистых, крови, мочи,

ликвора, аспирата из трахеи, содержимого гнойно-воспалительных очагов у больного ребёнком, околоплодных вод, последа. При отрицательных результатах посевов крови и другого биологического материала наиболее вероятных возбудителей заболевания прогнозируют на основании данных анамнеза, динамики клинического состояния больного и эпидемиологической ситуации в отделении.

В зависимости от локализации первичного очага инфекции различают сепсис:

- отогенный (возникающий как осложнение острого гнойного отита);
- уросепсис (первичный очаг в почках и мочевых путях);
- пупочный (первичный очаг локализуется в месте отделения культи пуповины);
- кожный (первичный очаг формируется в коже в виде пиодермии, гнойного пустулеза, фурункулов);
- кишечный (первичным очагом являются язвенно-некротический энтерит, колит, энтероколит).

Помимо перечисленных выше локализаций септического очага может находиться и в других органах при различных гнойных процессах, например при гнойно-деструктивных поражениях легких, плевры, гнойном перитоните, гнойном тромбозе и др.

По клиническому характеру выделяют:

- септицемию;
- септикопиемию.

В диагноз выносятся *полиорганный недостаток* (дыхательная недостаточность (ДН), сердечно-сосудистая недостаточность (ССН), надпочечниковая недостаточность, почечная недостаточность, парез кишечника, острая кишечная непроходимость, септический шок, ДВС-синдром, отек

головного мозга и др.). В основном клиническом диагнозе указываются время инфицирования, этиология, очаги инфекции, в осложнениях основного – наличие и характер признаков полиорганной недостаточности.

Пример. Диагноз основной: ранний неонатальный сепсис, неуточненный. Омфалит. Менингит.

Осложнения: полиорганная недостаточность: ДН 3-й ст., ССН 3-й ст., ДВС-синдром.

Сопутствующий: ЭНМТ. Недоношенность, 24 недели. Постконцептуальный возраст 27 недель.

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

- P36 Бактериальный сепсис новорождённого, врождённая септицемия.
- P36.0 Сепсис новорождённого, обусловленный стрептококком группы В.
- P36.1 Сепсис новорождённого, обусловленный другими и неуточнёнными стрептококками.
- P36.2 Сепсис новорождённого, обусловленный золотистым стафилококком.
- P36.3 Сепсис новорождённого, обусловленный другими и неуточнёнными стафилококками.
- P36.4 Сепсис новорождённого, обусловленный кишечной палочкой.
- P36.5 Сепсис новорождённого, обусловленный анаэробными микроорганизмами.
- P36.8 Сепсис новорождённого, обусловленный другими бактериальными агентами.
- P36.9 Бактериальный сепсис новорождённого неуточнённый.

ПАТОГЕНЕЗ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

Развитие заболевания инфекционной природы происходит при двустороннем взаимодействии микро- и макроорганизма.

Микробы в организм новорожденного могут проникнуть через кожу, пупочную ранку, через слизистые, желудочно-кишечный тракт, легкие, через инвазивные процедуры, при прямом контакте с обслуживающим персоналом. При формировании первичного гнойного очага микроорганизмы проникают в системный кровоток больного. Развивается бактериемия. Бактериемия и токсемия запускают ряд каскадных защитных реакций организма. Процессы фагоцитоза бактерий и продуктов их распада сопровождаются избыточным выбросом в системный кровоток провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерферона- γ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Несмотря на то, что ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ объединяет провоспалительный эффект, функции этих цитокинов существенно шире. С ИЛ-8, к примеру, ассоциируется миграция нейтрофилов в очаг воспаления, с ИЛ-2 – пролиферация и дифференцировка активированных Т-лимфоцитов, с ГМ-КСФ – пролиферация предшественников гранулоцитов и макрофагов. Таким образом, провоспалительные цитокины активируют центр терморегуляции, вызывая у более

зрелых новорожденных повышение температуры тела, изменяют белково-синтезирующую функцию печени, подавляют синтез альбумина и индуцируют выработку гепатоцитами белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка и др.). Повышенные концентрации ИЛ-8 стимулируют гранулоцитопоз. В общий кровоток из костного мозга поступают юные формы нейтрофилов, которые в свою очередь поступают к очагу инфекции; повышается выход гистамина, серотонина, производных арахидоновой кислоты, факторов, активирующих свёртывание крови. Активируется система комплемента, кинин-каллекреиновая система и др. Медиаторы воспаления приводят к повреждению эндотелия сосудов, нарушению микроциркуляции, повышению проницаемости капилляров и развитию гиповолемии, активации свертывающей системы крови, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). При чрезмерном системном воспалительном ответе развивается апоптоз клеток. Снижение уровня СТГ, неадекватный выброс АКТГ, снижение функциональной активности щитовидной железы лежат в основе усугубления системного воспалительного ответа, что приводит к формированию полиорганной недостаточности. Следовательно, системный воспалительный ответ на инфекцию приводит к нарушению функции всех органов и систем. Формируется полиорганная недостаточность с выраженными расстройствами гомеостаза, снижением утилизации глюкозы, снижением капиллярной перфузии тканей. Эндотоксин усиливает системный воспалительный ответ, приводит к развитию нечувствительной к терапии артериальной гипотонии, а антигенная перегрузка вызывает истощение защитных механизмов у недоношенных новорожденных. Иммуносупрессия в условиях бактериемии и нарушения

микроциркуляции способствуют формированию вторичных метастатических гнойных очагов, поддерживающих системную воспалительную реакцию, бактериемию, токсемию и антигеномию.

Таким образом, сепсис как патологический процесс инфекционной природы является результатом двустороннего взаимодействия микро- и макроорганизма. Главной движущей силой в его развитии служит эндогенный ответ организма, направленный на ограничение возникшей микробной инвазии. Потеря контроля над воспалением сопровождается трансформацией локального воспаления в системное с последующим возникновением органных повреждений и служит основной причиной летального исхода. Развитию неуправляемого воспалительного ответа способствуют генетическая предрасположенность, незрелость новорожденного, сопутствующая патология и особенности фенотипа возбудителя.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К РАЗВИТИЮ СЕПСИСА

Недоношенные дети имеют своеобразное телосложение: голова относительно больших размеров с преобладанием мозговой части, открытые черепные швы, малый и боковой роднички, низкое расположение пупочного кольца, слабое развитие подкожной жировой клетчатки. Кости черепа податливы вследствие недостаточной минерализации, ушные раковины мягкие. У мальчиков яички не опущены в мошонку. У крайне незрелых мальчиков мошонка недоразвита, у девочек половая щель зияет вследствие недоразвития половых губ и относительной гипертрофии клитора. На основании внешнего осмотра ребёнка по совокупности морфологических критериев можно определить гестационный возраст ребенка. Имеются оценочные таблицы признаков незрелости в баллах (прил., табл. 2).

Нервная система плода начинает развиваться на ранних этапах эмбриональной жизни. У ребёнка, родившегося на 28–36-й неделе гестации, дифференцируются основные борозды коры больших полушарий, но мелких борозд и извилин мало. Боковые желудочки широкие, мозолистое тело тонкое и короткое. До 34–36 недель гестации в области боковых желудочков определяется герминативный матрикс (эмбриональные сосуды), который имеет очень высокую

фибринолитическую и протеолитическую активность. Стенки сосудов состоят только из одного слоя эндотелия и не содержат гладкой мышечной ткани, коллагена или эластина и поэтому существует угроза повреждения их при гипоксии и развитии инфекции. У недоношенных новорождённых отсутствует механизм ауторегуляции сосудов головного мозга. В связи с анатомо-физиологической незрелостью ЦНС для недоношенных детей характерны слабость и быстрое угасание физиологических рефлексов, а у глубоко недоношенных отсутствуют сосательный и глотательный рефлексы, замедленная реакция на раздражения, несовершенство терморегуляции, мышечная гипотония. Реакции недоношенных детей на различные раздражения отличаются генерализованностью, слабостью активного торможения, иррадиацией процессов возбуждения. Выражена незрелость коры, преобладает подкорковая деятельность: движения хаотичны, бывают вздрагивания, тремор рук, клонус стоп. Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера приводит к высокому риску развития токсического поражения ЦНС на фоне гипербилирубинемии и других патологических состояний. Также высок риск инфекционных поражений ЦНС. У всех недоношенных новорождённых повышены потери тепла в окружающую среду из-за относительно большой поверхности тела и слишком тонкого подкожного жирового слоя, а теплопродукция снижена. У них нет адекватного повышения температуры тела на инфекционный процесс, и они легко перегреваются и охлаждаются.

Дыхательная система у недоношенного ребёнка, так же как и нервная, характеризуется незрелостью, на фоне которой легко может развиваться дыхательная недостаточность (ДН). Верхние дыхательные пути у недоношенных детей

узкие, купол диафрагмы расположен относительно высоко, грудная клетка податлива, рёбра расположены перпендикулярно к груди; у глубоко недоношенных детей грудина западает. Дыхание поверхностное, ослабленное, частота дыхательных движений (ЧДД) 40–76 в минуту, объём дыхания по сравнению с доношенными детьми снижен. Ритм дыхания периодический, с частыми апноэ. Периодическое дыхание у недоношенных детей может сохраняться до трехмесячного возраста. Кроме того, наблюдается недостаточное развитие альвеол, капиллярной сети лёгких, относительно толстые альвеолокапиллярные пространства, сниженное содержание сурфактанта, низкая растяжимость легких, что ведёт к недостаточному их расправлению, сохранению фетального ателектаза, развитию гемодинамических расстройств и присоединению инфекции.

Сердечно-сосудистая система у недоношенного закладывается на ранних стадиях онтогенеза и по сравнению с другими функциональными системами является относительно зрелой, но пульс лабилен, слабого наполнения, частота его 120–160 ударов в минуту, может достигать 180. Причинами тахикардии могут быть гиповолемия, низкий гематокрит, метаболический ацидоз, сердечная недостаточность (СН), инфекция. Для глубоко недоношенных детей характерен пульс типа эмбриокардии. Аускультативно тоны сердца могут быть относительно приглушены, при функционирующем артериальном протоке и открытом овальном окне выслушиваются шумы. Частота встречаемости открытого артериального протока зависит от гестационного возраста. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток (ГЗ ОАП) у детей с гестационным возрастом менее 34 недель встречается в 40–60 % случаев. Артериальное

давление (АД) у недоношенных детей более низкое: систолическое АД 50–80 мм ртутного столба, диастолическое АД 20–30 мм ртутного столба. Среднее давление – гестационный возраст в неделях ± 5 мм ртутного столба. Перестройка гемодинамики, нарастающие в родах ацидоз и гиперкапния, высокий уровень адреналина и неэстерифицированных жирных кислот, активирование процессов перекисного окисления липидов приводят к транзиторному нарушению метаболизма миокарда, выражающемуся в перегрузке предсердий и правого желудочка, снижении вольтажа зубцов на ЭКГ, нарушении процессов реполяризации и блокаде правой ножки пучка Гиса. У доношенных новорождённых это состояние исчезает в течение первых суток жизни, в то время как у недоношенных подобные изменения наблюдаются в течение 2–3 недель. В связи с повышенной нагрузкой на правые отделы сердца для электрокардиограммы недоношенных детей характерны признаки правограммы и высокий зубец Р в сочетании с относительно низким вольтажем. При развитии инфекционного процесса в легких эти изменения усугубляются.

Пищеварительная система у недоношенных младенцев также не полностью зрелая. Основные особенности пищеварительной системы недоношенного ребёнка отражены в табл. 2.

Незрелость ЦНС, незавершённая миелинизация нервных волокон, склонность к мышечной гипотонии и угнетение ЦНС у недоношенных детей способствуют слабости или отсутствию сосательного рефлекса, который появляется только к 32-й неделе гестации. При появлении сосательного рефлекса у ребенка при сосании слабо выражена перистальтическая волна.

Таблица 2

Основные особенности пищеварительной системы
недоношенного ребёнка

Отдел ЖКТ	Особенности
Ротовая полость	Большой язык. Отсутствие жировых комочков Биша. Низкое содержание лизоцима в слюне. Высокая активность амилазы слюны
Пищевод	Короткий, широкий, без физиологических сужений. Сниженный тонус нижних отделов пищевода. Тупой угол Гиса
Желудок	Преобладание тонуса пилорического сфинктера над кардиальным. Маленький объём желудка (2 мл/кг). Отсутствие соляной кислоты в составе желудочного сока до 32-й недели гестации. Наличие фетального пепсина. Низкая способность продукции пепсиногена
Кишечник	Снижение перистальтики, монотонный характер моторики. Снижение активности лактазы (30 % к 32-й неделе гестации). Снижение секреции иммуноглобулинов. Низкий уровень пролиферации и миграции в стенке кишечника. Высокий уровень пептидаз
Поджелудочная железа	Низкая активность липазы. Низкая активность амилазы
Желчевыводящие пути	Склонность к дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому типу. Снижение продукции желчных кислот

Физиологическая незрелость у глубоко недоношенных детей с недостаточностью координации моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), пищеварения и адсорбции предрасполагают к дисбиозу кишечника и некротическому энтероколиту (НЭК). Микробиоценоз кишечника у детей, родившихся раньше срока, зависит от микрофлоры родовых

путей матери, характера вскармливания, антибактериальной терапии и микрофлоры окружающей среды.

Стерильная фаза в кишечнике у недоношенных, как правило, продолжается 1-е сутки жизни, а фаза заселения удлиняется до 2 недель. Нормализация кишечной флоры недоношенного ребёнка в течение 1-го месяца жизни может не наступить. Транзиторная потеря массы тела может достигать 10–14 % и восстанавливаться к концу 3-й недели жизни.

Эндокринная система. Особенности функционирования эндокринной системы недоношенного зависят от степени его зрелости и наличия эндокринных нарушений у матери, обусловивших преждевременные роды. Как правило, координация деятельности эндокринных желез гипофиз – щитовидная железа – надпочечники нарушена. Процесс обратного развития фетальной зоны коры надпочечников у новорождённых заторможен, задержано становление циркадных ритмов выделения гормонов. Функциональная и морфологическая незрелость надпочечников способствует быстрому их истощению и возможности развития надпочечниковой недостаточности. У недоношенных детей относительно снижены резервные возможности щитовидной железы, в связи с чем у них возможно развитие транзиторного гипотиреоза. Всё вышеперечисленное приводит к замедлению ликвидации отёчного синдрома, длительному сохранению желтухи, медленной прибавке в весе, угнетению ЦНС, снижению синтеза сурфактанта, замедленному всасыванию лёгочной жидкости, возможной централизации кровообращения, склонности к брадикардии, артериальной гипотонии.

Процессы обмена веществ. У недоношенных детей выражен анаэробный гликолиз, длительно сохраняются метаболический ацидоз в плазме крови и компенсаторный сдвиг в

сторону алкалоза внутри клетки, на 2–3-й неделе жизни внеклеточный ацидоз компенсируется внутриклеточными реакциями, достигая нормы. Недоношенные дети (даже условно здоровые) имеют небольшие запасы гликогена и бурого жира, поэтому концентрация глюкозы в крови быстро снижается до низких величин и длительно держится на невысоком уровне. У недоношенных детей низкая активность антиоксидантной защиты, особенно в условиях активации перекисного окисления липидов. Гипербилирубинемия также имеет свои особенности. При недостаточно развитом подкожно-жировом слое желтушное окрашивание кожи у глубоко недоношенных детей проявляется при более высоких концентрациях билирубина в крови по сравнению с доношенными. Часто развивается у недоношенных транзиторная гипергаммониемия и может сохраняться в течение нескольких недель, приводя к развитию синдрома угнетения ЦНС, дыхательной недостаточности, алкалозу, внутриорганным кровоизлияниям, гемолизу эритроцитов. У многих недоношенных обнаруживаются гипофосфатемия и гипокальциемия, на фоне которых развиваются остеопения и спонтанные переломы трубчатых костей. Кроме того, гипокальциемия увеличивает риск развития судорог в первые дни внеутробной жизни.

Мочевыделительная система у недоношенных детей несовершенна, водно-электролитный обмен лабилен. При патологических состояниях или при неадекватном уходе появляется склонность к возникновению отёков или развивается обезвоживание. Для недоношенных новорождённых характерен выраженный гломеруло-канальцевый дисбаланс. Большая часть гломерулярного филтратата в проксимальном канальце не подвергается реабсорбции, несмотря на то, что количество канальцев и площади поверхности мембран достаточно для

осуществления реабсорбции. Недоношенные дети имеют незрелость и дистальных канальцев, отмечаются высокая пассивная проницаемость, низкий активный транспорт, а также нечувствительность к минералокортикоидам. У детей, родившихся с гестационным возрастом менее 28 недель, имеется снижение диуреза на фоне высокой активности антидиуретического гормона (АДГ). Экскреция натрия с мочой повышена. Нарушения функции калиево-натриевого насоса изменяют электролитный состав крови у незрелых новорождённых. Почки недоношенного ребёнка не способны полностью вывести водородные ионы, в результате возможна склонность к метаболическому ацидозу, усиливающемуся при инфекциях.

Эритропоэз. По причине незрелости костного мозга и низкой чувствительности красного костного мозга к эритропоэтину у недоношенных детей наблюдается более низкий уровень эритроцитов и гемоглобина, что приводит к развитию ранней анемии недоношенных, появляющейся в течение двух первых месяцев жизни. Быстрая истощаемость белого ростка приводит к развитию нейтропении, особенно в условиях внутри- и внеутробного инфицирования ребёнка. Защитные механизмы от реализации инфекции снижаются.

Система гемостаза у недоношенных детей при рождении имеет особенности: более низкие концентрации витамина К и витамин К-зависимых факторов свертывания крови, факторов контакта (XII), прекалликреина, кининогенов с высокой молекулярной массой. Способность тромбоцитов к агрегации снижена, проницаемость и хрупкость сосудистой стенки повышена, активность фибринолиза и антикоагулянтов снижена, что может привести к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС), который часто развивается при сепсисе.

Иммунитет. Особенности иммунной системы у недоношенных новорожденных являются основным предрасполагающим фактором развития неонатального сепсиса. К моменту рождения врожденный и приобретенный иммунитет ребенка полностью не сформирован. Такие барьеры на пути инфекции, как целостность кожных покровов и слизистых оболочек, являются наиболее уязвимыми, особенно у детей с ЭНМТ и ОНМТ. В процессе неоднократных инвазивных медицинских процедур кожные покровы и слизистые легко повреждаются. Фагоцитарно-макрофальная система характеризуется незавершенностью фагоцитоза и значительно сниженными функциональными возможностями противостояния инфекции. По причине недостаточно зрелого костно-мозгового кроветворения у преждевременно родившихся детей запасы гранулоцитов легко истощаются и иммунный ответ организма на инфекционный агент неполноценный. Регуляция межклеточного взаимодействия в иммунном ответе новорожденных ограничена сниженной продукцией интерлейкинов (ИЛ) и интерферона- γ .

Особенности системы врождённого иммунитета новорождённого ребенка отражены в табл. 3.

Приобретенный иммунитет к моменту рождения ребенка также не сформирован в полной мере. Т- и В-системы лимфоцитов еще не достигают полной функциональной зрелости. Реакция на бактериальные антигены у новорожденных снижена, концентрация IgG появляется у новорожденного в результате активного транспорта его через плаценту из организма матери в последние недели беременности.

Таблица 3

Особенности врождённого иммунитета, предрасполагающего к развитию инфекций у новорождённого

Механизм	Онтогенетические особенности новорождённых
Анатомические барьеры	Вероятность травматизации кожи и слизистых оболочек во время родов. Нарушения естественных барьеров при инвазивных манипуляциях в ходе реанимации (катетеризация пупочных и центральных вен, интубация трахеи)
Фагоцитоз	Ограниченный объём резервного пула полиморфно-ядерных лейкоцитов. Сниженная способность к адгезии и хемотаксису нейтрофилов и моноцитов. Сниженные показатели микробицидности и внутриклеточного киллинга бактерий гранулоцитами новорождённых, особенно при осложнённом течении неонатального периода. Дальнейшее подавление фагоцитоза как следствие перинатальной гипоксии и стресса
Система комплемента	Сниженные уровни различных компонентов комплемента, сниженная экспрессия рецепторов к компонентам комплемента
Цитокины	Низкий уровень продукции фактора некроза опухоли- α и - β ИЛ-12 и интерферона- γ . Низкий уровень экспрессии рецепторов к цитокинам на поверхности Т- и В-лимфоцитов (например, рецепторов к ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7 и интерферону- γ)
Естественные киллерные клетки	Большое количество естественных киллерных клеток по сравнению с таковыми у взрослых доноров. Сниженная цитотоксическая активность естественных киллеров в периоде новорождённости

До 35–36 недель гестационного возраста материнские IgG проникают через плаценту к плоду в недостаточном количестве, причем осуществляется только трансплацентарная

передача IgG₁ и IgG₃ субклассов. После рождения в раннем неонатальном периоде адаптации осуществляется колонизация кожи и слизистых микрофлорой окружающей среды, что требует повышенного потребления иммуноглобулинов. Материнских антител, как правило, мало к условно-патогенным микроорганизмам, таким как стафилококки, стрептококки группы В, кишечные палочки и синегнойная палочка. Иммуноглобулины других классов (IgM, IgA и IgE) через плаценту не проходят. Таким образом, хотя продукция IgM плодом начинается еще в утробе матери, однако уровень IgM при рождении ребенка является крайне низким (0,1–0,15 г/л), если плод не встретился с инфекцией. При контакте плода с антигенами его иммунная система отвечает увеличением синтеза IgM и повышением концентрации IgM в пуповинной крови более чем на 0,3 г/л, что будет свидетельствовать об антигенной стимуляции плода или о внутриутробной инфекции. При массивной микробной инвазии возникает апоптоз неонатальных В-лимфоцитов и интенсивное потребление IgG новорожденного. Катаболизм материнских трансплацентарных IgG приводит к гипогамма-глобулинемии. При физиологическом иммунодефиците (сниженный хемотаксис, низкая бактерицидность фагоцитов, низкий уровень пропердина и С3-комплемента, низкое содержание Т-хелперов и их фенотипическая незрелость, низкие уровни IgM и IgA и др.) недоношенные новорожденные, особенно с ОНМТ и ЭНМТ, являются наиболее незащищенными от инфекции.

Из-за несовершенства различных компонентов иммунной активности врожденного и приобретенного иммунитета создается опасность для недоношенных новорожденных детей подвергнуться инфекции и развития у них сепсиса. Кроме того, имеет значение и широкое использование антибактери-

альных препаратов, что создает условия для размножения, колонизации и развития инфекции, резистентной к антибиотикам. Таким образом, недоношенные дети в связи с морфофункциональными особенностями имеют повышенную чувствительность к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам и составляют высокую группу риска по развитию септического процесса. Для снижения риска развития сепсиса у недоношенных детей используются следующие технологии:

- согласно принятой маршрутизации в регионе, без сопутствующей патологии у матери и плода преждевременные роды в 35–36 недель возможны в родовспомогательных учреждениях второго уровня, а при меньшем сроке беременности – только в учреждениях третьего уровня, где имеется соответствующее оборудование;

- создание оптимального температурного режима после рождения ребёнка;

- обеспечение адекватной оксигенации, не допуская ни гипоксии, ни гипероксии;

- обеспечение достаточного поступления питательных веществ энтеральным или парентеральным путём;

- тщательное наблюдение за содержанием билирубина и при необходимости осуществление соответствующих лечебных воздействий;

- восполнение потребности в жидкости с учётом нестабильности водно-электролитного обмена;

- своевременное выявление и коррекция гипогликемии;

- снижение воздействия негативных сенсорных раздражителей на недоношенного ребёнка.

Соблюдая современные технологии выхаживания недоношенных детей, можно снизить у них риск развития сепсиса и летальность.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характерных для сепсиса клинических симптомов у недоношенных новорожденных нет. Сепсис всегда характеризуется тяжелым общим состоянием ребенка. Клиническая картина сепсиса зависит от этиологии, формы заболевания, гестационного возраста, особенностей организма конкретного ребенка и др. Заболевание может протекать как в виде гиперергического, фульминантного течения, так и медленно прогрессирующего развития клинических симптомов гипореактивного характера. У недоношенных детей течение септического процесса чаще подострое (затяжное, вялое), при этом типичными являются одышка с периодами брадипноэ и апноэ, брадикардия. Так как при сепсисе развивается полиорганная недостаточность, клиническая картина полиморфна: ребенок плохо выглядит, с трудом дышит, имеет нестабильную температуру тела. У поздних недоношенных наблюдается повышение температуры тела; у глубоко недоношенных характерна прогрессирующая гипотермия.

У недоношенных детей с сепсисом черты лица нередко заострены. Кожные покровы приобретают грязновато-бледный или грязновато-серый, «мраморный» оттенок, нередко с геморрагиями, участками склеремы, иногда наблюдаются акроцианоз, пастозность и отечность. В раннем неонатальном периоде может появляться и быстро нарастать желтуха холестатического характера с увеличением конъюгированной фракции билирубина. Характерна склонность к спонтан-

ной кровоточивости. Развиваются инфекционно-токсическая кардиопатия, сердечная и дыхательная недостаточность. Характерны неусвоение пищи, отказ от еды, склонность к срыгиваниям и рвоте, вздутие живота, выраженная венозная сеть на передней брюшной стенке, увеличение размеров печени и селезёнки. У новорожденного с сепсисом дисфункция желудочно-кишечного тракта значительно выражена, нередко развиваются парез кишечника, некротический энтероколит, отсутствие прибавки массы тела.

Все эти синдромы и симптомы отражают различные степени выраженности полиорганной недостаточности у новорождённого (табл. 4).

Первичный септический очаг возможен различной локализации: омфалит, пневмония, менингит, некротический энтероколит.

Септицемия клинически проявляется токсикозом, системным воспалительным ответом и полиорганной недостаточностью.

Септикопиемия характеризуется развитием одного или нескольких септико-пиемических очагов. Среди метастатических очагов сепсиса у новорождённых первое место по частоте занимает гнойный менингит, часто развиваются пневмония, энтероколит, остеомиелит. Другие локализации пиемических очагов: абсцессы печени и почек, септические артриты, медиастинит, кардиты, панофтальмит, гнойные воспаления кожи, мягких тканей, стенки желудка, кишечника, перитонит и другие.

Септический шок (инфекционно-токсический) является одним из самых грозных осложнений сепсиса новорожденных детей. Он развивается в 10–15 % случаев при неонатальном сепсисе. Септический шок представляет собой остро

развившуюся циркуляторную дисфункцию, проявляющуюся нарушением перфузии тканей, с вовлечением в патологический процесс всех органов и систем.

Таблица 4

**Клинические и лабораторные критерии
органной недостаточности при сепсисе новорождённых**
*(Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Шабалов Н.П.,
Солдатова И.Г., Румянцев А.Г., Дегтярева М.В. РАСПМ, 2007)*

Системы органов	Клинические критерии	Лабораторные критерии
Дыхательная недостаточность	Тахипноэ или брадипноэ; периоральный или общий цианоз; аускультативно в легких ослабленное дыхание, возможна крепитация; необходимость в респираторной терапии	$PaO_2 < 60$ мм рт. ст.; $SaO_2 < 90$ %; $PaO_2/FiO_2 < 300$; респираторный или смешанный ацидоз
Сердечно-сосудистая недостаточность	Тахикардия или брадикардия; расширение границ сердца; нарушения ритма сердца; артериальная гипотензия; увеличение печени; отёки; необходимость гемодинамической поддержки	Изменение центрального венозного давления; давление заклинивания лёгочной артерии; снижение фракции выброса; снижение сердечного выброса; изменения метаболического характера по данным электрокардиографии
Почечная недостаточность	Олигурия; анурия; отеки	Увеличение в крови уровня креатинина и/или мочевины; снижение диуреза; снижение скорости клубочковой фильтрации;

Продолжение табл. 4

Системы органов	Клинические критерии	Лабораторные критерии
		снижение канальцевой реабсорбции воды и натрия; гиперкалиемия; протеинурия
Печеночная недостаточность	Увеличение печени; желтуха	Повышение уровня аланин аминотрансферазы (АЛТ) и аспартат аминотрансферазы (АСТ); нарушение синтетической функции печени (уровень альбумина в сыворотке крови ниже 30 г/л и или снижение протромбинового индекса (ПТИ) ≤ 60 , снижение уровня холестерина $< 2,5$ ммоль/л); нарушение конъюгации билирубина или синдром холестаза; удлинение протромбинового времени (ПВ); удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)
Недостаточность системы гемостаза; ДВС-синдром; Снижение синтеза факторов Свертывания; Анемия	Склонность к спонтанной кровоточивости; кровоточивость из мест инъекций; тромбозы	Увеличение ПВ или АЧТВ удлинение тромбинового времени (ТВ), повышение содержания растворимых комплексов фибрин-фибриноген мономеров (РКФМ), продуктов деградации фибрина (ГДФ);

Продолжение табл. 4

Системы органов	Клинические критерии	Лабораторные критерии
		положительный этаноловый тест; депрессия фибринолиза; снижение уровня протеина С; тромбоцитопения, анемия
Недостаточность системы органов пищеварения	Срыгивания, рвота; застой в желудке; неусвоение энтерального питания; диарея; парез кишечника; желудочно-кишечные кровотечения; патологические примеси в стуле (слизь, зелень, кровь); ишемия или инфаркт кишечной стенки	Рентгенологические признаки пареза кишечника или НЭК; дисбактериоз
Нарушения функций нервной системы	Синдром угнетения безусловно-рефлекторной деятельности; синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости; неонатальные судороги; кома	Ультразвуковые признаки ишемического поражения ЦНС; признаки отёка мозга на НСГ; признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома на НСГ; УЗИ-признаки ВЖК; при ЭЭГ нарушения биоэлектрической активности коры головного мозга; небольшое повышение уровня белка при

Окончание табл. 4

		нормальном или повышенном цитозе спинномозговой жидкости
Недостаточность желёз внутренней секреции	Потеря массы тела; признаки надпочечниковой недостаточности; отёчный синдром; синдром транзиторной недостаточности гормонов щитовидной железы	Гипогликемия (вначале гипергликемия); транзиторное снижение уровня кортизола (в начальной фазе шока может быть гиперкортизолемиа); снижение уровня Т ₃ , Т ₄ , особенно при шоке; нормальный или повышенный уровень ТТГ; при шоке — снижение уровня ТТГ; снижение уровня СТГ, особенно при шоке
Нарушение функции иммунной системы	Полиморфизм клинических проявлений	Лейкопения; нейтропения; лимфопения; гипогамма-глобулинемия; дефекты фагоцитоза
Нарушения обмена веществ	Повышение гликолиза, нарастание, а затем падение глюконеогенеза; нарушения липидного обмена; катаболизм белка; переход клеток на анаэробный гликолиз	Глюкоза >6,5 ммоль/л; глюкоза <2 ммоль/л мочевина >8 ммоль/л (в возрасте более 3 суток у доношенных); метаболический ацидоз

При септическом шоке состояние ребенка резко ухудшается, ребенок становится вялым, адинамичным, угнетает-

ются безусловные рефлексы, усиливаются бледность и мраморность кожных покровов, конечности холодные, появляются отеки, акроцианоз. Отмечается значительная разница между центральным и периферическим пульсом, ослабление периферического пульса. Нарастает дыхательная недостаточность, тахикардия, которая нередко сменяется брадикардией, нарушается гемостаз с тромбоцитопенией, развитием ДВС. Состояние новорожденного резко и прогрессивно ухудшается. У ребенка снижается артериальное давление, резко нарушается микроциркуляция, симптом «белого пятна» более трех секунд, снижение диуреза ($<0/5$ мл/кг/ч). Выявляются ультразвуковые признаки ишемического поражения ЦНС, признаки отёка головного мозга, нередко признаки внутрижелудочкового кровоизлияния. При проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявляются нарушения биоэлектрической активности коры головного мозга. Шок сопровождается тяжелой гормональной дисфункцией, выраженными нарушениями практически всех механизмов регуляции гомеостаза. Нарастающая артериальная гипотензия становится нечувствительной к введению адреномиметиков несмотря на адекватную волемическую нагрузку. Септический шок у новорожденных протекает с высокой летальностью, достигающей 40–50 %, т.е. почти каждый второй ребенок, при бактериальном шоке как осложнении сепсиса погибает.

При благоприятном течении длительность заболевания сепсисом у новорожденных составляет в среднем 8–10 недель. Через 1–2 недели при современных методах лечения наступает угасание симптомов токсикоза, постепенное восстановление функций отдельных органов и систем, санация метастатических очагов. Наряду с этим в клинической картине сохраняются увеличение размеров печени и/или селе-

зёнки, бледность кожных покровов, лабильность функций центральной и вегетативной нервной систем, дисбактериоз кишечника, отсутствие или недостаточная прибавка массы тела. Гемограмма характеризуется выраженным лейкоцитозом, возможна лейкопения, нейтрофильный сдвиг формулы влево до юных форм, тромбоцитопения, эозинопения, лимфопения, тенденция к моноцитозу, анемия. В периферической крови появляются базофилы и плазматические клетки.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика сепсиса у недоношенных новорожденных имеет определенные затруднения. Самые ранние признаки болезни часто являются неспецифическими, их легко спутать с признаками неинфекционных заболеваний.

Ведущие эксперты РАСПМ: Н.Н. Володин, Е.Н. Байбарина, Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаева, Н.П. Шабалов, И.Г. Солдатова, А.Г. Румянцев, М.В. Дегтярева предложили диагностировать сепсис новорожденных поэтапно.

На *первом этапе* диагностики неонатального сепсиса выявляются очаги инфекции, в том числе первичный очаг. Изучаются состояние здоровья матери, анамнез течения беременности, родов, анализируются факторы риска развития сепсиса, данные физикального обследования, лабораторные и инструментальные исследования, динамика патологических симптомов исключается или подтверждается развитие у ребёнка очагов инфекции: менингита, пневмонии, энтероколита, пиелонефрита, артрита, остеомиелита, перитонита и т.д. Важно выявить наличие воспалительных изменений в плаценте, характер околоплодных вод.

На *втором этапе* проводится выявление дисфункции жизненно важных органов и систем, диагностируются признаки полиорганной недостаточности. Полиорганная недостаточность характеризуется выраженным нарушением функции не менее чем двух органов с учетом возрастных критериев. Проявлениями полиорганной недостаточности

являются: септический шок, острая дыхательная недостаточность, острая сердечная недостаточность, острая надпочечниковая недостаточность, отек головного мозга, вторичная иммунная дисфункция.

В табл. 4 приведены основные клинические, лабораторные и инструментальные характеристики полиорганной недостаточности, которые встречаются при сепсисе новорожденных и определяют исход заболевания. Мониторинг этих показателей необходим для проведения адекватной этиотропной и посиндромной терапии.

На *третьем этапе* диагностики сепсиса оценивается системный воспалительный ответ организма новорожденного на инфекцию. К критериям системного воспалительного ответа на инфекционный процесс у новорожденных относят:

- аксиллярную температуру $> 37,5^{\circ}\text{C}$ или $< 36,2^{\circ}\text{C}$ при соблюдении адекватного температурного режима;
- изменения в общем анализе крови;
- повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови более 6 мг/л;
- повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови более 2 нг/мл у доношенного ребенка старше 48 часов жизни и у недоношенного с очень низкой массой тела при рождении старше 96 часов жизни;
- повышение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови более 100 пг/мл;
- повышение уровня пресепсина.

Обследование недоношенных при подозрении на сепсис

При подозрении на сепсис проводятся следующие исследования:

- физикальное обследование (измерение температуры, сатурации, АД, ЧСС, ЧДД);
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- время свертываемости и длительность кровотечения;
- абсолютное число нейтрофилов;
- определение глюкозы в моче;
- определение кетоновых тел в моче;
- биохимические анализы крови (билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, остаточный азот);
- показатели кислотно-основного состояния крови (рН, ВЕ, HCO_3 , лактат);
- электролиты в крови (калий, натрий, кальций);
- определение прокальцитонина в сыворотке крови и пресепсина;
- определение С-реактивного белка полуколичественно/качественно в сыворотке крови;
- коагулограмма (ПВ, ТВ, ПТИ, АПТВ, фибриноген, МНО, D-димер, ПДФ);
- определение группы крови по системе АВ0;
- определение резус-фактора крови;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- НСГ;
- УЗИ брюшной полости и почек;
- рентгенография органов грудной клетки.

Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, количество которых при сепсисе снижается. Изменения состава периферической крови, характерные для воспалительной реакции у новорождённых детей, указаны в табл. 5.

Таблица 5

Изменения состава периферической крови, характерные для воспалительной реакции у новорождённых детей

Показатель	Возраст ребенка, дней	Значение, при котором правомочно использовать показатель ($\times 10^9/\text{л}$)
Лейкоцитоз	1–2	> 30
	3–7	> 20
	> 7	> 15
Лейкопения		< 5
Нейтрофилез	1–2	> 20
	3–7	> 10
	> 7	> 7
Нейтропения	1–2	< 3
	3–7	< 2
	> 7	< 1,5
Увеличение количества юных форм нейтрофилов		> 1,5
		> 6 %
Нейтрофильный индекс (отношение количества юных форм к общему количеству нейтрофилов)		$\geq 0,2$
Лимфопения	1–7	< 3
	> 7	< 2

Определение нейтрофильного индекса сдвига (НИС), который равен соотношению незрелых форм, к общему количеству нейтрофилов. Показатель $\geq 0,2$ означает высокий риск сепсиса.

В биохимическом исследовании крови выявляются гипопроотеинемия, диспротеинемия, гипергликемия, гипербилирубинемия, азотемия и креатининемия как результат формирования почечной недостаточности, метаболический ацидоз: лактат сыворотки свыше 2,0 ммоль/л.

СРБ является одним из наиболее широкодоступных и наиболее используемых лабораторных маркеров инфекции у новорожденных с сепсисом. Он представляет собой белок пентамерной структуры, быстро распадается, необходим его динамический контроль. СРБ является неспецифическим маркером диагностики сепсиса. Существуют другие патологические состояния, при которых наблюдается повышение уровня СРБ, не связанное с сепсисом. Например, СРБ может быть повышенным у новорожденных при синдроме аспирации мекония, гемолизе, повреждении тканей, при приеме глюкокортикоидов недоношенными детьми, дистрессе плода, перинатальной асфиксии, шоке, внутрижелудочковых кровоизлияниях, пневмотораксе и др. Уровень СРБ возрастает в течение первых 6–8 часов после начала воспаления.

Верхние референсные значения СРБ в зависимости от постнатального возраста:

- при рождении 0,6 мг/л независимо от гестационного возраста;
- через 12 часов жизни 5 мг/л у недоношенных, 6 мг/л у доношенных;
- через 24 часа жизни 10 мг/л независимо от гестационного возраста;
- через 48 часов жизни 9 мг/л у недоношенных, 12 мг/л у доношенных.

Допустимо универсально ориентироваться на пороговое значение 10 мг/л независимо от гестационного и постнатального возраста новорожденного.

При подозрении на сепсис у новорожденных кроме СРБ исследуются биохимические маркеры крови, такие как прокальцитонин (ПКТ), пресепсин (ПСП), ИЛ-6, ИЛ-8). Также в диагностике системного воспаления кроме ИЛ-6 и ИЛ-8 определяются показатели других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ). К сожалению, определение интерлейкинов в практическом здравоохранении не получило широкого применения по экономическим причинам.

Исследуются особенности морфологии нейтрофилов: токсическая зернистость, вакуолизация, появление телец Доли (базофильные участки в цитоплазме).

Диагностическое значение имеет тест определения нейтрофильных CD64, при сепсисе его значения увеличиваются более чем в 2 раза.

Одним из ведущих маркеров бактериальной нагрузки и сепсиса и отражающих адекватность антибиотикотерапии является **прокальцитонин** (ПКТ). ПКТ был открыт в 1984 г. как предшественник (прогормон) кальцитонина. ПКТ – это гликопротеин, состоящий из 116 аминокислот, с молекулярной массой 12 793. ПКТ синтезируется в клетках щитовидной железы, а также может синтезироваться и в других органах. Он образуется из белковой молекулы препрокальцитонина путем протеолиза. ПКТ подвергается расщеплению на три фрагмента: 1) кальцитонин, 2) катакальцин и 3) N-концевой пептид. ПКТ вырабатывается в организме в ответ на эндотоксины при бактериальных инфекциях и коррелирует с тяжестью бактериальных инфекций. Показатели ПКТ свидетельствуют о системной бактериальной инфекции и не свидетельствуют о вирусной. Возможно физиологическое увеличение концентрации ПКТ у новорожденных в течение первых дней жизни, не

связанное с инфицированием. У здоровых новорожденных детей в первые дни жизни может регистрироваться повышенный уровень ПКТ в плазме крови, который снижается до нормы к 3–4-м суткам после рождения. У детей с респираторным дистресс-синдромом, нестабильностью гемодинамики и у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом, также может быть повышение показателей ПКТ.

В норме уровень прокальцитонина не превышает 0,5 нг/мл, а при тяжелых бактериальных инфекциях происходит резкое повышение без повышения кальцитонина. Концентрация ПКТ менее 0,5 нг/мл соответствует отсутствию системной воспалительной реакции, но не исключает течения вирусных инфекций или среднетяжелого течения бактериальных инфекций. Интерпретация результатов у экстремально недоношенных новорожденных должна быть осторожной и рассматриваться в комплексе с другими лабораторными маркерами и клиническими проявлениями возможной инфекции. При сепсисе значения прокальцитонина превышают 2 нг/мл, а при септическом шоке – 10 нг/мл (табл. 6).

Таблица 6

Уровень прокальцитонина у здоровых новорожденных
в зависимости от возраста

Возраст, часы	ПКТ, нг/мл	Возраст, часы	ПКТ, нг/мл
0–6	2	30–36	15
6–12	8	36–42	8
12–18	15	42–48	2
18–30	21		

Так как повышение концентрации ПКТ происходит специфично при бактериальных инфекциях, причем регистрируемый уровень данного маркера коррелирует с тяжестью заболевания, а при грибковых и вирусных инфекциях ПКТ существенно не повышается, то это позволяет использовать данный тест с дифференциально-диагностической целью.

Пресепсин (ПСП) – относительно новый высокочувствительный и высокоспецифичный маркер сепсиса, представляет собой белок, образуемый макрофагами при фагоцитозе инфицирующих бактерий и грибов. Для определения пресепсина необходимо малое количество крови, что очень актуально для такой сложной группы пациентов, как недоношенные новорожденные. ПСП повышается при сепсисе грамотрицательными, грамположительными и грибковыми инфекциями и не повышается при вирусных инфекциях. При развитии сепсиса ПСП повышается через 1 час после появления в крови инфицирующих агентов, то есть раньше, чем СРБ и ПКТ. Изменения уровня ПСП в динамике могут быть использованы как критерий тяжести сепсиса и прогноза заболевания.

Референтные уровни ПСП для диагностики неонатального сепсиса: здоровые новорожденные – ниже 600 пг/мл; риск развития неонатального сепсиса – 600–800 пг/мл; септические новорожденные – выше 800 пг/мл.

Для более точной диагностики развития сепсиса и его прогноза у новорожденных может использоваться лишь комбинация маркеров.

По результатам исследования, выполненного Г.В. Кулижниковым («Совершенствование оценки тяжести и прогнозирование исходов у недоношенных детей в неонатальном периоде с использованием комплекса биомаркеров»: дис. ... канд. мед. наук, 2021), для практического внедрения рекомен-

дуются с целью прогнозирования риска летального исхода у глубоко недоношенных новорожденных детей в первые сутки жизни определить в крови уровень ИЛ-8. Если у ребенка концентрация ИЛ-8 в крови меньше или равна 124,3 пг/мл, то риск летального исхода низкий. Если уровень ИЛ-8 больше 124,3 пг/мл в первые сутки жизни, то это указывает на высокий риск неблагоприятного исхода в неонатальном периоде.

Бактериологическое исследование всегда используется при диагностике сепсиса. Проводятся бактериоскопия и посев содержимого гнойных очагов, крови, ликвора, мочи и др. Для посева на стерильность крови следует строго соблюдать правила забора: не должен проводиться забор крови из длительно функционирующего катетера; объем крови берется не менее 1 мл. При взятии меньшего объема крови можно получить отрицательные результаты посева при низком содержании бактерий в кровотоке и при посеве материала после начала антибактериальной терапии. Образцы крови для посева, по возможности, должны быть получены до начала антимикробной терапии. Если это невозможно, то кровь для посева следует взять непосредственно перед введением очередной дозы антибиотика, когда концентрация антибиотика в крови минимальна. Для диагностики бактериемии используются стандартизированные флаконы фабричного производства с обогащенной питательной средой, предназначенные для использования у детей. В зависимости от диагностированного или предполагаемого очага инфекции, помимо посева крови, следует обеспечить безотлагательное взятие соответствующих проб биоматериалов для микробиологического исследования (например, мокроты, трахеального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа, мочи, спинномозговой жидкости, отделяемого по дренажу и др.). Для ускорения

этиологической диагностики могут использоваться молекулярные методы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Желательно в течение 5–7 дней диагноз либо подтвердить, либо исключить. Если после санации очага инфекции исчезают признаки системного воспалительного ответа, диагноз «сепсис» исключается и проводится дальнейший диагностический поиск. Диагноз «сепсис» подтверждается, если из первичного септического очага и других метастатических пиемических очагов высевается один и тот же микроорганизм.

Люмбальная пункция выполняется у новорожденного с положительным посевом крови, клиническими и лабораторными признаками тяжелого бактериального сепсиса, пациентам с ухудшением состояния, несмотря на антибактериальную терапию, и при подозрении на менингит. Люмбальную пункцию следует отложить у младенцев, находящихся в критическом состоянии, с сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточностью до стабилизации состояния. Диагностическую ценность имеет ликвор, в котором: цитоз $>20/\text{мм}^3$, белок $> 1 \text{ г/л}$ (или 100 мг/дл), глюкоза $<70\text{--}80 \%$ от концентрации в крови. В диагностике менингита при сепсисе имеет значение бактериоскопия ликвора.

Электрокардиография (ЭКГ) выполняется для диагностики объемных перегрузок при проведении инфузионной терапии, нарушений ритма сердца, выявления блокад на различных участках проводящей системы, а также диагностики нарушений процессов реполяризации миокарда.

ЭхоКГ проводится всем недоношенным новорожденным с сепсисом для диагностики гемодинамической значимости открытых фетальных коммуникаций, особенно открытого артериального протока, для выявления пороков сердца,

сердечной недостаточности при оценке ударного и минутного объема крови.

Нейросонограмма (НСГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек также используются всем детям с неонатальным сепсисом с целью выявления очагов инфекции и дифференциальной диагностики с другими патологическими состояниями.

Рентгенограмма органов грудной полости проводится для исключения пневмонии и брюшной полости – при подозрении на некротический и язвенно-некротический энтероколит и его осложнение – перитонит с перфорацией полых органов.

Исследование плаценты также имеет значение в диагностике сепсиса. Такие изменения в плаценте, как децедуит, фунизит, инфильтрации тканей плаценты могут косвенно указывать на реализацию инфекционного процесса у новорожденного и являются дополнительным фактором при постановке диагноза «сепсис» у новорожденного.

Итак, можно считать следующие **основания для постановки диагноза «сепсис новорожденных»**: длительная (более 3 дней) лихорадка или прогрессирующая гипотермия (менее 35,5° С), прогрессирующее нарушение гемодинамики, особенно артериальная гипотензия, рефрактерная к инфузионной терапии, гиперлейкоцитоз или лейкопения, нейтрофильный индекс (отношение числа незрелых нейтрофилов ко всему числу нейтрофилов в общем анализе крови) более 0,2; тромбоцитопения, признаки полиорганной недостаточности, септический шок. Наличие трех указанных выше признаков является основанием для предположения диагноза «сепсис».

Степень тяжести полиорганной недостаточности оценивается с помощью различных шкал в баллах. Чаще используется шкала NEOMOD (табл. 7). Эта шкала оценивает состо-

ание семи систем: центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, системы гемостаза, мочевыделительной системы, кислотно-основного баланса. При отсутствии нарушений со стороны одной системы органов присваивается оценка 0 баллов, при умеренной дисфункции системы присваивается оценка 1 балл, при выраженной дисфункции – 2 балла. Сумма максимального количества баллов, которые можно набрать по шкале NEOMOD, – 14. Наступление летального исхода с вероятностью 100 % прогнозирует наличие 9 баллов и более.

Таблица 7

Шкала NEOMOD (J. Janota et al., 2008)

Центральная нервная система	0 – отсутствие ВЖК или ВЖК I ст. 1 – ВЖК II–III ст. 2 – кровоизлияние в паренхиму мозга, тяжелая гидроцефалия, ПВЛ, атрофия
Система гемостаза	0 – тромбоциты более 100×10^9 /л 1 – тромбоциты $30-100 \times 10^9$ /л 2 – тромбоциты менее 30×10^9 /л
Система дыхания	0 – спонтанное дыхание без респираторной поддержки 1 – потребность в спонтанном дыхании с положительным давлением в дыхательных путях (СДППД), фракции кислорода во вдыхаемом воздухе выше 0,21, SaO ₂ 88–94 % при дыхании комнатным воздухом. 2 – ИВЛ через интубационную трубку
Желудочно-кишечный тракт	0 – энтеральное питание или комбинация энтерального или парентерального питания 1 – полное парентеральное питание 2 – признаки язвенного некротического энтероколита (НЭК), перфорация кишечника

Окончание табл. 7

Сердечно-сосудистая система	0 – среднее артериальное давление (АД) в пределах нормы 1 – необходима лекарственная терапия для поддержания адекватного среднего АД 2 – адекватное среднее АД не обеспечивается лекарственной терапией
Мочевыделительная система	0 – диурез выше 1 мл/кг/ч 1 – диурез 0,2–1,0 мл/кг/ч 2 – диурез менее 0,2 мл/кг/ч или перитонеальный диализ
Кислотно-основной баланс	0 – дефицит оснований (BE) не более 7 ммоль/л 1 – BE 7–15 ммоль/л 2 – BE более 15 ммоль/л

Примечание: ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние, ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция, СДППД — система дыхания под постоянным положительным давлением, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, SaO₂ — процент насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, НЭК — язвенно-некротический энтероколит, АД — артериальное давление.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Так как симптоматика сепсиса новорожденного неспецифична, дифференциальную диагностику приходится проводить с большим числом заболеваний, чаще с генерализованными внутриутробными вирусными инфекциями, локализованными гнойными инфекциями, респираторным дистресс-синдром (РДС), врожденными пороками сердца (ВПС), болезнями обмена веществ, некротизирующим энтероколитом и др.

Генерализованные внутриутробные инфекции

Большие сложности возникают при дифференциальном диагнозе сепсиса у новорожденных и генерализованных внутриутробных инфекций. Все классические внутриутробные инфекции (хламидиоз, цитомегалия, герпес, краснуха, токсоплазмоз и др.) имеют сходную клиническую картину.

Наиболее типичные симптомы при внутриутробной инфекции в раннем неонатальном периоде:

- задержка внутриутробного развития плода, гепатоспленомегалия, желтуха, сыпь, дыхательные расстройства,
- сердечно-сосудистая недостаточность, тяжелые неврологические нарушения,
- пороки развития или стигмы дизэмбриогенеза,

- неиммунная водянка плода,
- интерстициальная пневмония,
- миокардит или кардит,
- кератоконъюнктивит,
- катаракта или глаукома,
- «воспалительные» изменения в анализе крови (тромбоцитопения, анемия, ускоренное СОЭ, лейкопения, лимфоцитоз, моноцитоз, эритробластоз) в первые дни жизни.

При НСГ выявляются кисты, рассеянные и перивентрикулярные кальцификаты.

При подозрении на ту или иную внутриутробную инфекцию следует установить ее этиологию, используя для диагностики ПЦР, выявление специфических антител класса IgM, исследование avidности антител.

Локализованные гнойно-воспалительные заболевания

При локализованных гнойно-воспалительных заболеваниях пиемическими очагами инфекции чаще бывают: гнойный омфалит, конъюнктивит, отит, везикулопустулез и другие пиодермии, мастит новорожденного, некротическая флегмона и др. Дифференциальная диагностика сепсиса с локализованной гнойной инфекцией требуется при выявлении распространённых гнойных элементов кожи, при температурной реакции, выявлении симптомов интоксикации, воспалительных изменений в периферической крови. Чаще при локализованной гнойной инфекции не характерны тяжелые состояния больных, проявления SIRS и полиорганной недостаточности. В отличие от течения септического процесса при

локализованной гнойной инфекции более быстрый положительный эффект наступает при лечении ребенка, особенно при назначении антибактериальной терапии и санации очагов инфекции.

Респираторный дистресс-синдром

РДС чаще встречается у глубоко недоношенных детей. Причиной РДС является незрелость легких, дефицит сурфактанта, при этом снижается растяжимость легких. Возникают диффузные ателектазы легких, формируются гиалиновые мембраны, развивается дыхательная недостаточность.

Состояние недоношенного ребенка с РДС ухудшается при гемодинамически значимом открытом артериальном протоке.

При РДС характерна клиническая картина:

- одышка, возникающая в первые минуты – первые часы жизни;

- экспираторные шумы («стонущее дыхание»), обусловленные развитием компенсаторного спазма голосовой щели на выдохе для создания положительного дыхания в дыхательных путях;

- западение грудной клетки на вдохе (втягивание мечевидного отростка грудины, подложечной области, межреберий, надключичных ямок) с одновременным возникновением напряжения крыльев носа, раздувания щек (дыхание «трубача»);

- цианоз при дыхании воздухом;

- ослабление дыхания в легких, крепитирующие хрипы при аускультации;

- нарастающая потребность в дополнительной оксигенации после рождения.

Рентгенологическая картина при РДС зависит от тяжести заболевания от небольшого уменьшения пневматизации до «белых легких». Характерна воздушная бронхограмма. Данные изменения неспецифичны и могут выявляться при раннем неонатальном сепсисе и врожденной пневмонии. Диагностическую ценность представляет рентгенологическое исследование легких в динамике. При правильном лечении ребенка с РДС рентгенологическая картина имеет более быструю положительную динамику в отличие от сепсиса или врожденной пневмонии. Для РДС характерны отрицательные маркеры воспаления и отрицательные результаты микробиологического исследования.

Врожденные пороки сердца

Сепсис у новорожденных может имитировать ВПС. Основными клиническими признаками ВПС у новорожденных являются цианоз, приступы аноксии и сердечная недостаточность. Появление тотального цианоза кожи, слизистых оболочек, губ, конъюнктивы считается диагностическими признаками тяжелого ВПС при отсутствии других причин артериальной гипоксемии. При пороках сердца характерен оттенок цианоза: голубой характерен для тетрады Фалло, а фиолетовый – для транспозиции магистральных сосудов. Выраженность цианоза зависит от адекватности непосредственно легочного кровотока и от качества смешивания системного и легочного кровотока при сложных ВПС, таких как транспозиция магистральных сосудов, вариантах единственного желудочка и при гипоплазии левых отделов сердца. Основными клиническими проявлениями сердечной недостаточности

являются кардиомегалия, тахикардия, нарушения ритма, снижение напряжения пульса, систолический шум, который имеет место всего у 15 % новорожденных.

Существуют четыре основных группы новорожденных с СН: *первая группа* – новорожденные с миокардиальной дисфункцией, дети, перенесшие асфиксию, сепсис, гипогликемические состояния и миокардиты. *Вторая группа* – новорожденные с ВПС, связанными с перегрузкой давлением. К таким порокам относятся стенозы аорты, коарктации аорты, особенно преддуктальные, и гипоплазия левых отделов сердца. В их основе лежит поддержание системного кровотока за счет легочной гипертензии и право-левого шунтирования крови через открытый артериальный проток. Поэтому закрытие ОАП приводит к синдрому малого выброса и декомпенсации сердечной недостаточности. Это группа так называемых протокозависимых новорожденных. *Третья группа* – новорожденные с ВПС, связанными с перегрузкой объемом. К этой группе пороков относятся большие ДМЖП, ОАП, атриовентрикулярный канал, варианты единого желудочка без стеноза легочной артерии. В основе расстройств гемодинамики лежат легочная гиперволемиа за счет снижения физиологического легочного сопротивления и, соответственно, усиление легочного кровотока с дилатацией желудочков сердца и проявлениями СН. Основным методом диагностики ВПС является ЭхоКГ; используются ЭКГ для диагностики нарушений ритма сердца и метаболизма в миокарде, рентгенография органов грудной клетки для оценки легочной гемодинамики и инфильтративных изменений в легких. При дифференциальной диагностике учитываются при сепсисе «воспалительные» изменения в анализах крови, которые при ВПС отсутствуют.

Болезни обмена веществ

Наследственные болезни обмена веществ нередко проявляются на первом месяце жизни и имеют общие симптомы с сепсисом. В первые сутки или недели жизни состояние ребенка может быть удовлетворительным. Затем характерно острое начало, развитие метаболического ацидоза, угнетение сознания, судороги, кома и другие симптомы. Несмотря на то, что точный диагноз возможен только при применении лабораторных методов исследования, большое значение имеют анамнестические и клинические данные, на основании которых можно заподозрить наличие у новорожденного врожденного дефекта метаболизма. В анамнезе: близкородственные браки родителей, неврологическая симптоматика у одного из родителей, наличие сибса, страдающего неврологическим заболеванием или умершего от неясной причины в неонатальном периоде. В анамнезе отсутствуют указания на инфекцию у матери, гипоксию плода и родовую травму. У ребенка с наследственным заболеванием обмена веществ возможны нарушения уровня бодрствования различной степени тяжести – от легкой сонливости до тяжелой комы. При некоторых дефектах метаболизма, например при болезни с запахом мочи «кленового сиропа», уже в неонатальном периоде может быть склонность к повышению мышечного тонуса. Одним из частых симптомов врожденных дефектов метаболизма являются миоклонии и минимальные судорожные проявления в виде произвольных движений лица: моргание, тоническая девиация глазных яблок, жевательные и глотательные движения, сосание и др. Судороги метаболического генеза повторяются и плохо поддаются лечению антиконвульсантами.

Для наследственных дефектов метаболизма характерны проблемы с кормлением, нарушены сосание и глотание. Доношенный или поздний недоношенный ребенок не может плотно обхватить губами сосок, отмечается постоянное подтекание молока из углов рта и поперхивание при глотании за счет гипотонии мышц полости рта. Дыхательные нарушения связаны с воздействием токсичных продуктов метаболизма на дыхательный центр или сопутствующим метаболическим ацидозом. Гепатоспленомегалия характерна для нарушений обмена аминокислот и органических кислот, а также для более редких неонатальных форм болезней накопления (лейкодистрофии Краббе, болезней Ниманна–Пика, Гоше и др.). Анорексия и рвота характерны для гипераммониемий, органических ацидемий и нарушений β -окисления жирных кислот. Помимо общих клинических проявлений характерным симптомом многих метаболических заболеваний является черепно-лицевой дисморфизм. В диагностике наследственных болезней обмена используется селективный скрининг методом тендежной масс-спектрометрии.

Врожденная пневмония

Врожденная пневмония у новорождённых может быть, как первичным заболеванием, так и одним из очагов врожденной генерализованной вирусной инфекции или сепсиса. У глубоко недоношенных детей имеются трудности при дифференциальной диагностике раннего сепсиса и врожденной пневмонии. Пневмония у глубоко недоношенных детей, как правило, сопровождается течением РДС. В раннем неонатальном периоде у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ

пневмония проявляется картиной дыхательных расстройств, а клинические симптомы очагового и системного воспаления могут быть недостаточно выражены. По этой причине диагноз «пневмония» считают верифицированным только в тех случаях, когда очаговое воспалительное поражение нижних отделов дыхательных путей лёгких подтверждено рентгенологически. В первые дни жизни достаточно трудно провести дифференциальный диагноз между врождённой и нозокомиальной пневмонией. Ребенок рождается с низкой оценкой по шкале Апгар, с ДН, с оценкой по шкале Сильвермана более 5 баллов, требует с рождения респираторной терапии, нередко инвазивной ИВЛ, заместительной терапии сурфактантом. Интерстициальные пневмонии проявляются на фоне внутриутробных вирусных инфекций, при которых имеются поражения других органов и систем. Лихорадка у недоношенных, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, при инфекциях не характерна. Часто наблюдаются плеврит и пневмоторакс. В диагностике используются лабораторные и рентгенологические данные, которые проводятся при рождении, затем в динамике на 2-е и 3-и сутки жизни. Тяжёлые вторичные метаболические нарушения, выраженная интоксикация и чрезмерное увеличение провоспалительных цитокинов при пневмонии у новорождённых нередко становятся причиной развития полиорганной недостаточности. В этом случае пневмонию рассматривают как очаг неонатального сепсиса. Для подтверждения диагноза врожденной пневмонии используются две группы диагностических критериев: основные и вспомогательные. Диагноз врождённой пневмонии может быть подтверждён, если выявлен хотя бы один основной или три и более вспомогательных диагностических признака.

Основные:

– очаговые и/или инфильтративные тени на рентгенограмме;

– высеv из родовых путей матери и дыхательных путей или крови ребёнка идентичной флоры;

– наличие пневмонии, по данным патологоанатомического исследования, в случае смерти ребёнка до конца третьих суток жизни.

Вспомогательные:

– в анализе крови в первые сутки жизни лейкоцитоз выше $30 \times 10^9/\text{л}$, количество палочкоядерных нейтрофилов более 11 %;

– отрицательная динамика в анализе крови на 2-е сутки жизни;

– положительный прокальцитонинный тест в первые 48 ч жизни и/или повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови в первые 72 ч жизни;

– тромбоцитопения,

– наличие гнойной мокроты при первой интубации ребёнка в 1-е–3-и сутки жизни, желательнo с подтвержденным результатом микроскопии мазка;

– усиление бронхосудистого рисунка и/или локальное понижение прозрачности на рентгенограмме;

– жидкость в плевральных полостях с первых суток жизни, по данным УЗИ или рентгенографического исследования, при отсутствии гемолитической болезни новорожденных (ГБН);

– увеличение печени в первые сутки жизни больше >2 см по правой среднеключичной линии у детей с массой тела менее 1500 г или пальпируемая селезенка при отсутствии ГБН;

– воспалительные изменения в плаценте, обнаруженные при гистологическом исследовании.

Диагностическое значение имеют угроза прерывания беременности и инфекционные заболевания матери: острые респираторные вирусные инфекции во время беременности, хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы. Среди осложнений родов наиболее часто бывает преждевременное излитие околоплодных вод с длительным (более 12 часов) безводным промежутком.

Таким образом, диагностика врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных базируется на анамнезе течения беременности, динамике клинико-лабораторных и рентгенологических данных. Для пневмонии на рентгенограмме характерны инфильтративные тени, они могут быть сливными или мелкими рассеянными; как правило, видно перибронхиальную инфильтрацию и усиление бронхососудистого рисунка. При врожденной пневмонии, вызванной стрептококком группы В, можно увидеть ретикулогранулярную сеть.

Некротический энтероколит

НЭК значительно чаще наблюдается у недоношенных детей, что объясняется анатомо-физиологическими особенностями, более низким уровнем общей и особенно местной иммунной защиты, а также высокой проницаемостью слизистой оболочки кишечника у них. Эти факторы облегчают колонизацию кишечника и обеспечивают более глубокое проникновение возбудителя в слизистую оболочку. Важнейшим условием заболевания НЭК является местная ишемия кишечника у детей, перенесших асфиксию, СДР, родовую травму. В этих случаях в ответ на гипоксию и стресс происходят

выброс катехоламинов и централизация кровообращения, спазм сосудов кишечника, нередко микротромбоз, что приводит к ишемии слизистой оболочки и некрозу. Циркуляторная недостаточность мезентериальных сосудов может возникнуть при длительной катетеризации пупочной вены, полицитемии, тромбозе. Снижение кровотока в сосудах брюшной полости возможно при ГЗ ОАП, коарктации аорты, а также при системных гиповолемических состояниях (шок, дегидратация), гипотермии, после заменного переливания крови (ЗПК). Имеет значение и питание. У детей с ЭНМТ НЭК развивается при начале энтерального питания завышенными объемами. В развитии заболевания играет также роль нарушение биоценоза, отсутствие в кишечнике анаэробных бифидо- и лактобактерий. Возникновение заболевания возможно и при полном парентеральном питании. Более осторожное назначение энтерального питания под строгим контролем усвоения снижает частоту возникновения заболевания.

Таким образом, развитие НЭК у недоношенных детей связано:

- с внутриутробной гипоксией и асфиксией в родах;
- с особенностями формирования биоценоза кишечника в условиях проведения интенсивной терапии;
- с незрелостью нервной системы кишечника и механизмов регуляции моторики кишечника;
- с нарушением механизмов адаптации к энтеральному питанию;
- с несовершенством местного иммунитета.

В клиническом течении НЭК выделяются четыре стадии:

I. Стадия продромы:

- вздутие живота;
- увеличение объёма застойного содержимого в желудке;

- срыгивание;
- появление симптомов нарушения функции дыхательной системы (усиление работы дыхания, появление приступов апноэ, необходимость в более «жестких» параметрах ИВЛ).

II. Стадия клинических проявлений:

- вялое сосание;
- частое срыгивание, в том числе с примесью желчи;
- снижение массы тела;
- урежение стула;
- кровь в кале, определяемая визуально или по реакции на скрытую кровь;

- жидкий стул, развитие эксикоза.

III. Стадия предперфорации:

- рвота желчью и кишечным содержимым;
- рвота «кофейной гущей»;
- резкое вздутие живота;
- напряжение, болезненность передней брюшной стенки; отёчность, синюшность передней брюшной стенки;
- вялая перистальтика или её отсутствие;
- отсутствие стула или он скудный с алой кровью;
- анус сомкнут, лёгкая ранимость слизистой оболочки кишки.

IV. Стадия перфорации и перитонита:

- перитонеальный шок;
- признаки наличия воздуха в брюшной полости.

Дети с НЭК составляют группу высокого риска по развитию сепсиса. При I стадии заболевания системная воспалительная реакция наблюдается у 38 % детей, при II и III стадии её частота достигает 75–95 %, развивается ДВС синдром. У 60 % детей в период течения НЭК выявляют другие гнойно-воспалительные заболевания, характерные для сеп-

сиса. У 75 % детей с НЭК наблюдается полиорганная недостаточность с вовлечением двух систем и более, типичны нарушения кислотно-щелочного равновесия, метаболический ацидоз. В такой ситуации НЭК является причиной развития сепсиса.

Диагностика НЭК основана на оценке факторов риска, клинической картины, рентгенологическом исследовании. Также проводят УЗИ брюшной полости, в сомнительных случаях – лапароцентез.

ЛЕЧЕНИЕ

Недоношенный ребёнок с подозрением на сепсис или с установленным диагнозом сепсиса выхаживается в отделении реанимации новорожденных (ОРИТН). Выхаживание недоношенного ребенка проводится в кувезе. Поддерживаются оптимальный температурный режим, профилактика гипотермии, ограничение сенсорной стимуляции (защита от света, шума, прикосновений), профилактика болевого синдрома. Недоношенным новорожденным с сепсисом часто требуется респираторная терапия (спонтанное дыхание с положительным давлением в дыхательных путях (СРАР), неинвазивная и инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ)). При проведении ИВЛ преимущество отдается вентиляции с контролем по объему, поскольку данный метод определяет адекватный и постоянный дыхательный объем. При сепсисе с ДН на фоне пневмонии неэффективность традиционной ИВЛ является показанием для перевода на высокочастотную осцилляторную вентиляцию легких (ВЧО ИВЛ). Раннее начало респираторной терапии позволяет сократить ее длительность, ограничиться более мягкими параметрами вентиляции.

При лечении детей необходим контроль жизненно важных функций:

- оценка кислотно-основного состояния (КОС);
- уровень Hb, Ht;

–уровни глюкозы, креатинина (мочевины), К, Na, Са, Mg, по показаниям – билирубина, трансаминаз, общего белка, альбумина и других показателей;

–оценку АД, ЭКГ.

Лечение неонатального сепсиса включает мероприятия, направленные по нескольким направлениям одновременно:

–этиотропная терапия;

–патогенетическая терапия;

–симптоматическая терапия.

Этиотропная терапия направлена на возбудителя заболевания.

Антибактериальная терапия является основным элементом терапии неонатального сепсиса и при подозрении на реализацию сепсиса показана в максимально ранние сроки после рождения, так как каждый час задержки антибактериальной терапии увеличивает вероятность летального исхода на 7 %.

При выборе антибактериального препарата до уточнения этиологии сепсиса учитывают ранний или поздний сепсис, возникновение в ОРИТН, в отделении патологии новорожденных, в хирургическом или другом отделении, в домашних условиях. Также учитывается локализация первичного септического очага, если он имеется.

При эмпирической терапии используются антибиотики с бактерицидным действием, обладающие активностью в отношении потенциально возможных возбудителей сепсиса, включая возбудителей-ассоциантов (деэскалационный принцип выбора антибиотикотерапии). Целенаправленная терапия рекомендуется после получения лабораторных анализов с определением чувствительности к антимикробным препаратам. В случае отсутствия чувствительности выделенных возбудителей к препаратам стартовой схемы проводят смену

на антимикробные препараты, к которым выявлена чувствительность. Продолжительность и тактика антибактериальной терапии определяются в каждом случае индивидуально и зависят от тяжести состояния ребенка и нормализации клинических и лабораторных данных.

При выборе антибиотиков предпочтение отдают препаратам с наименьшей токсичностью, проникающим через гематоэнцефалический барьер и другие биологические барьеры организма, создавая достаточную терапевтическую концентрацию. Недоношенным детям назначаются антибактериальные препараты только внутривенным путем.

При подозрении на врожденный сепсис препаратами выбора считают ампициллин в сочетании с аминогликозидами (гентамицином). При флегмонозном и некротическом омфалите до получения результатов посева и чувствительности микрофлоры рекомендуется назначение препаратов из группы пенициллинов в сочетании с аминогликозидами. В случае неэффективности лечения в течение трех дней, проводится смена антибактериальной терапии на цефалоспорины II поколения (цефуроксим). При идентификации метициллин-резистентном *Staphylococcus aureus* (MRSA) назначаются препараты из группы гликопептидов (ванкомицин).

Сепсис с ИВЛ-ассоциированной пневмонией у недоношенных новорождённых чаще обусловлен *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* Поэтому антибиотиками выбора считают цефалоспорины III поколения, обладающие активностью в отношении *P. aeruginosa* (цефтазидим) в сочетании с аминогликозидами (амикацином). Альтернативные антибиотики – карбапенемы (имипенем/циластатин) в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами. При высокой вероятности этиологической роли

метициллин-резистентных штаммов стафилококков целесообразно применение ванкомицина или, при подозрении на его неэффективность, линезолида.

При сепсисе с энтероколитом антибактериальная терапия проводится с учетом грамположительной, грамотрицательной и анаэробной флоры (ампициллина сульбактам в сочетании с гентамицином и метронидазолом). Альтернативными антибиотиками будут меропенем в монотерапии или меропенем в комбинации с ванкомицином.

При нозокомиальном катетер-ассоциированном сепсисе основным возбудителем считают *S. aureus*, причём нередко высевают метициллин-резистентные штаммы микроорганизма, поэтому антибиотики выбора в данном случае – ванкомицин и линезолид. Эффективной считают антибактериальную терапию, при проведении которой в течение 48 ч достигается стабилизация состояния больного или даже некоторое улучшение. Неэффективной считают терапию, при проведении которой в течение 48 ч отмечают нарастание тяжести состояния и органной недостаточности. Эти данные являются показанием к переходу на альтернативную антибактериальную терапию и усилению дезинтоксикационной инфузионной терапии. Помимо адекватного выбора препаратов с учетом спектра их действия и локализации очага инфекции, важным является выбор правильного режима дозирования антибиотиков. Дозы, способ и кратность введения определяются инструкцией к препарату. Сепсис может приводить к разнонаправленным изменениям фармакодинамики противомикробных препаратов. Низкие концентрации антимикробных препаратов в крови и тканях организма могут привести к снижению или полному отсутствию эффекта терапии, а также формированию устойчивых штаммов возбудителей.

Не менее опасна и передозировка некоторых препаратов, которая может приводить к реализации токсических побочных эффектов за счет нефро- или гепатотоксичности. В обоих случаях будет ухудшение клинических результатов лечения и увеличение экономических расходов. Антибактериальная терапия инфекций у новорожденных с учетом предполагаемого возбудителя и локализации первичного очага отражена в табл. 8.

Таблица 8

Антибактериальная терапия инфекций у новорожденных в зависимости от локализации первичного очага инфекции

Предполагаемый возбудитель / локализация первичного очага инфекции	Антимикробная терапия
Менингиты, вызванные <i>P. aeruginosa</i>	Цефтазидим
Менингит не уточненной этиологии	Ампициллин + цефалоспорины (ЦФ) III поколения (цефотаксим), аминогликозид (гентамицин)
Менингиты, вызванные <i>B. fragilis</i>	Метронидазол
Пневмонии (первые 7–10 суток жизни)	Ампициллин + аминогликозиды, цефтриаксон
Нозокомиальные пневмонии (более 10 суток после рождения)	ЦФ III поколения, ванкомицин. При предполагаемой псевдомонадной инфекции – тикарциллин или цефтазидим в сочетании с аминогликозидами. При пневмонии, вызванной сепсис <i>Trachomatis</i> , эритромицин. При микоплазменной этиологии пневмонии (<i>U. urealyticum</i>) эритромицин
Листериоз	Ампициллин

Предполагаемый возбудитель / локализация первичного очага инфекции	Антимикробная терапия
<i>S. aureus</i>	Метронидазол, клиндамицин
Коагулазоотрицательные стафилококки	Ампициллин, ванкомицин
Псевдомонадная инфекция (некрозы кожи)	Пиперациллин, тикарциллин, карбенициллин, цефтазидим, аминогликозиды
Грамотрицательные бактерии, энтеробактерии	Ампициллин + аминогликозид или цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим)
Энтерококк	Пенициллины (ампициллин или пиперациллин + аминогликозид)
Стрептококки группы В	Бензилпенициллин
Анаэробы	Метронидазол, клиндамицин

Выбор дозы и режима введения антибиотиков производят согласно инструкции к препарату, учитывая особенности фармакокинетики и фармакодинамики, принимая во внимание не только локализацию очага инфекции, но и гестационный возраст новорожденного, массу тела и сопутствующие состояния.

При успешной антибактериальной терапии её длительность составляет в среднем четыре недели, причём за исключением аминогликозидов, длительность курса которых не более десяти дней. При сепсисе новорожденных имеется высокий риск развития грибковой инфекции. Для её профилактики назначаются противогрибковые препараты (флуконазол), для профилактики дисбактериоза – пробиотики (бифидумбактерин, линекс и др.).

Критерии отмены антибактериальной терапии:

- устойчивая положительная динамика клинического статуса;
- нормализация лейкограммы;
- нормализация или устойчивое снижение уровней ПКТ и СРБ на 80 % и более;
- стерильная гемокультура (при предшествующей положительной);
- нормализация или устойчивая положительная динамика лабораторных и инструментальных данных, соответствующих текущей инфекционной патологии.

Патогенетическая терапия сепсиса направлена на нормализацию нарушенного гомеостаза и купирования полиорганной недостаточности. Основными составляющими патогенетической терапии являются:

- иммунокорректирующая терапия;
- восстановление водно-электролитного баланса;
- противошоковая терапия.

Имунокорректирующая терапия

При сепсисе новорождённых используют препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения. Внутривенное введение иммуноглобулинов, обогащенных IgM, снижает концентрацию и синтез провоспалительных цитокинов в крови, облегчает фагоцитоз и ускоряет элиминацию возбудителя. Пентаглобин содержит антитела всех важнейших циркулирующих классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA). Это поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека, обогащенный антителами класса IgM. Полимерная структура антител класса IgM способствует их более сильной агглютинации с бактериальными антигенами. IgM также обладает более выраженной преципитирующей и опсоничес-

кой активностью. Иммунные комплексы в виде IgM+бактерии значительно легче распознаются фагоцитами и быстрее элиминируются. Используется пентаглобин в дозе 5 мл/кг в течение 3–5 дней ежедневно или через день со скоростью 1,7–2,0 мл/кг в час для недоношенных детей и 1,7–2,5 мл/кг в час для доношенных новорождённых. Общая продолжительность внутривенной инфузии не менее 2 часов. Курс – 3–5 введений ежедневно или через день (курсовая доза 1–2 г/кг). Использование ВВИГ в лечении сепсиса новорождённых достоверно снижает летальность от этого заболевания.

Инфузионная терапия (восстановление водно-электролитного баланса и парентеральное питание)

Основными принципами инфузионной терапии являются:

– расчет объема жидкости и парентерального питания исходя из физиологических потребностей и патологических потерь;

– инфузионная программа составляется с учетом индивидуальных особенностей постнатального созревания функции почек;

– необходимость проведения клинико-лабораторного контроля водно-электролитного баланса для оценки адекватности инфузионной программы;

– в случае нарушения периферической и/или центральной гемодинамики показано назначение кардиотонических препаратов.

В состав инфузионных сред часто включают свежемороженную плазму с целью повышения антитромбина III, концентрация которого существенно снижена при сепсисе с развитием ДВС-синдрома. При необходимости вводятся растворы альбумина, глюкозо-солевые растворы. При невозможности энтерального вскармливания инфузионная терапия

становится составляющей парентерального питания новорождённого. Энтеральное питание должны получать те дети, которые его усваивают, во всех других случаях показано *парентеральное питание*.

Парентеральное питание может быть полным, когда оно полностью компенсирует потребность в питательных веществах и энергии, или частичным, когда часть потребности в питательных веществах и энергии компенсируется за счет желудочно-кишечного тракта.

Для парентерального питания новорожденных используют: специализированный раствор аминокислот (Аминовен Инфант), жировые эмульсии (Интралипид, Липофундин МСТ/ЛСТ, СМОФлипид), водорастворимые витамины (Солувит), жирорастворимые витамины (Виталипид Н детский), глюкозу.

Объем жидкости в составе парентерального питания рассчитывается с учетом:

- баланса жидкости,
- объема энтерального питания (энтеральное питание в объеме до 25 мл/кг не учитывается при расчете необходимой жидкости и нутриентов),
- диуреза,
- динамики массы тела,
- уровня натрия.

Уровень натрия должен поддерживаться 135–145 ммоль/л. Увеличение уровня натрия говорит о дегидратации. В этой ситуации следует увеличить объем жидкости. Снижение уровня натрия является чаще всего показателем гипергидратации. Ориентировочные цифры объема жидкости представлены в табл. 9.

Таблица 9

Ориентировочные потребности в жидкости у новорожденных

Масса тела, г	Суточный объем жидкости (мл/кг/сут) в зависимости от массы тела и возраста			
	< 24 ч	24-48 ч	48-72 ч	>72 ч
< 750	90-100	110-150	120-150	130-190
750-999	90-100	110-120	120-140	140-190
1000-1499	80-100	100-120	120-130	140-180
1500-2500	70-80	80-110	100-130	110-160
>2500	60-70	70-80	90-100	110-160

До тех пор, пока объем энтерального питания не достигнет 50 мл/кг, следует проводить корректировку парентерально вводимой жидкости, но не парентерально вводимых нутриентов. После того как объем парентерального питания превысит 50 мл/кг, частичное парентеральное питание проводится по остаточному принципу, покрывая дефицит энтерального питания.

Симптоматическая (противошоковая) терапия

Противошоковая терапия относится к патогенетической терапии, направлена на поддержание сосудистого русла и обеспечение поддержки тонуса миокарда и стенок сосудов, коррекцию гипоперфузии органов и тканей. Отменяется энтеральное питание, проводится парентеральное; назначается адекватная оксигенотерапия, чаще требуется перевод новорожденного ребенка на аппаратную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), необходимо введение физиологического раствора, инотропных препаратов, глюкокортикоидов. Задержка назначения инотропных препаратов 20-кратно увели-

чивает риск летальности. На ранней стадии септического шока для восполнения сосудистого объема в первую очередь используется физиологический раствор 10–20 мл/кг. Одновременно назначаются инотропные препараты. При отсутствии эффекта возможны повторные введения физиологического раствора еще 10–15 мл/кг за 15–20 мин, с одновременным введением инотропного препарата (допамин в начальной дозе 5 мкг/кг/мин). При сохраняющемся нарушении гемодинамики доза допамина повышается до 10 мкг/кг/мин. Добутамин может назначаться как изолированно, так и одновременно с допамином. Дальнейшие действия будут зависеть от полученных результатов обследования (КОС, электролиты, глюкоза, лактат, посев крови, подсчет диуреза за предыдущие часы, оценка сократительной способности миокарда, сердечный выброс левого желудочка, кровотоки в верхней полой вене, гемодинамическая значимость фетальных коммуникаций). При нормальной сократительной способности миокарда и низком АД увеличивается доза допамина до 15–20 мкг/кг/мин. При сниженной сократительной способности миокарда и/или высокой легочной гипертензии – добу-тамин с 5 мкг/кг/мин до 20 мкг/кг/мин. Если у новорожденного сохраняется гиповолемия, высокие дозы инотропных препаратов могут вызвать тахикардию. В этом случае увеличивают волемическую нагрузку. При неэффективности предшествующей терапии назначаются кортикостероиды – гидрокортизон (в дозе 1–2 мг/кг каждые 6 часов, при необходимости доза увеличивается до 2,0–2,5 мг/кг каждые 4 часа). Можно также использовать дексаметазон (0,5 мг/кг, при необходимости повторное введение каждые 2–6 часов). При отсутствии эффекта от введения кортикостероидов в лечение добавляют адреналин (0,05–0,30 мкг/кг/мин). В случае

необходимости проводят коррекцию анемии, ацидоза, электролитных нарушений, смену антибактериальной терапии.

При неэффективности описанной терапии и подтвержденной нормальной сократимости миокарда возможно использование норадреналина, который приводит к увеличению постнагрузки сердечной деятельности. Эффективное и безопасное применение норадреналина возможно после оценки сократительной способности миокарда. Норадреналин применяется при артериальной гипотонии на фоне сохранной сократительной способности миокарда, только после волемической нагрузки, обычно в комбинации с другими инотропными препаратами. Рекомендованы начальная доза и скорость введения от 0,1 до 0,3 мкг/кг/мин. Максимальная доза и скорость введения норадреналина могут быть увеличены до 3–5 мкг/кг/мин.

При стабилизации состояния в первую очередь снижают дозу и отменяют норадреналин, затем, по возможности, адреналин, затем добутамин, инфузия допамина в невысоких дозах может потребоваться в течение нескольких суток. Кортикостероиды отменяются сразу после стабилизации АД, в том числе на фоне использования инотропных препаратов.

Следствием шокового состояния может быть повреждение и дисфункция многих органов и систем. В связи с этим после стабилизации состояния необходимы ежедневный контроль диуреза, своевременная коррекция объема вводимой жидкости, состава нутриентов парентерального питания, дозировки нефротоксичных препаратов в зависимости от функции почек. В течение первой недели 1 раз в 3–4 дня контроль биохимии крови – креатинин, электролиты, белок, печеночные ферменты, общий анализ мочи, мониторинг сократительной способности миокарда и показателей цен-

тральной гемодинамики, УЗИ головного мозга 1 раз в неделю, гемостазиограмма.

Шоковое поражение кишечника может привести к желудочно-кишечным кровотечениям, некротизирующему энтероколиту. Энтеральное питание может быть возобновлено после стабилизации состояния с небольших объемов через 48–72 часа после эпизода шока. В группе высокого риска по кишечному кровотечению и НЭК находятся дети, получавшие в период терапии шока гидрокортизон в сочетании с адреналином и в особенности норадреналином.

Восстановительная терапия сепсиса новорождённых.

В восстановительный период назначаются: коррекция биоценоза кишечника, грудное вскармливание, проведение нейротрофической и метаболической терапии, направленной на восстановление окислительных внутриклеточных процессов, повышение анаболической направленности обмена веществ, показано назначение комплексов витаминов и микроэлементов, незаменимых аминокислот, ферментов, элькара.

Показания для выписки пациента из медицинской организации:

1. Полная санация очагов инфекции.
2. Отсутствие гемодинамических нарушений.
3. Отсутствие явлений дыхательной недостаточности.
4. Восстановление неврологического статуса.
5. Нормализация всех биохимических показателей гомеостаза.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Профилактика гнойно-септических заболеваний и сепсиса у новорожденных начинается с прегравидарной подготовки, своевременного выявления и санации бактериального вагиноза, очагов хронического воспаления, особенно в мочеполовой сфере.

Профилактика сепсиса новорожденных в женской консультации начинается с начала беременности. Осуществляется контроль течения беременности, соблюдением женщиной режима дня, рационального питания для поддержания нормальной функции организма и особенно иммунной системы матери и будущего ребенка. Необходимы предупреждение, своевременное выявление и лечение острых инфекционных заболеваний у матери, особенно в последние месяцы беременности, а также предупреждение недонашивания беременности. Родоразрешение при недоношенной беременности необходимо проводить в хорошо оснащённых специализированных учреждениях третьего уровня (перинатальный центр, акушерские отделения крупных клинических больниц).

В родильном доме необходимо соблюдение всех санитарно-гигиенических правил по отношению к роженице и обеспечение асептических родов. Профилактика внутрибольничных инфекций, обработка рук до и после контакта с больным. Перед мытьем рук следует завернуть по локоть

рукава одежды и халата, снять часы и ювелирные украшения, которые часто обсеменены большим количеством патогенных микроорганизмов. Все процедуры, связанные со взятием крови, внутривенным введением лекарств, установкой внутривенных катетеров, и другие манипуляции должны выполняться в одноразовых стерильных перчатках. Желательно минимальное проведение инвазивных манипуляций, по возможности, уменьшение продолжительности стояния катетеров и тщательное соблюдение асептики при подготовке растворов для внутривенного введения. Обучение персонала и проверка его знаний инфекционного контроля, обучение матерей обработке рук, привлечение матери к уходу за ребенком. Проводится мониторинг больничных инфекций и микрофлоры в отделениях, где пребывают новорожденные. Медицинский персонал акушерских стационаров с лихорадкой, острыми воспалительными и гнойными процессами или обострением хронических гнойно-воспалительных заболеваний к работе не допускается.

Важное значение в профилактике сепсиса имеет вскармливание недоношенного ребенка нативным грудным материнским молоком. В случае отсутствия сосательного и / или глотательного рефлексов у глубоко недоношенных новорожденных кормление проводят сцеженным грудным материнским молоком через зонд, затем из бутылочки. Выработка собственных гормоноподобных веществ клетками эндокринной системы кишечника зависит от того, каким продуктом было начато вскармливание. При использовании нативного молока по сравнению с пастеризованным повышена выработка некоторых регуляторных пептидов, отвечающих за моторную и секреторную функции ЖКТ – мотилина, нейротензина, холецистокинина. Различия в собственной

эндокринной регуляции функций кишечника между естественным и искусственным вскармливанием могут сохраняться несколько месяцев, что свидетельствует о чрезвычайной важности кормления детей грудным молоком в первые дни жизни. Кормление ребенка грудным молоком по сравнению с кормлением смесью снижает проницаемость кишечной стенки для микроорганизмов. При грудном вскармливании в кишечнике ребёнка доминируют бифидобактерии и лактобактерии, тогда как у детей, находящихся на искусственном вскармливании, этих микроорганизмов значительно меньше, зато часто обнаруживаются стафилококки, кишечная палочка и клостридии. Лактобактерии и бифидобактерии способны стимулировать Т-клеточные реакции путём увеличения продукции цитокинов, влияющих на моторику, секрецию кишечника и проницаемость кишечной стенки, что способствует усилению неспецифических защитных механизмов в кишечнике, снижению частоты и тяжести инфекционных заболеваний, в том числе и сепсиса. Для этого надо правильно мотивировать мать, разъяснить ей преимущества грудного вскармливания для её ребёнка, укрепить уверенность в возможности успешной лактации. Для вскармливания ослабленных детей используют зонд, ложку или шприц, а также специальные приспособления. Следует выделить группы высокого риска у женщин по развитию гипогалактии:

- женщины с дисфункцией яичников, с ранним и с поздним менархе, поздно установившимся менструальным циклом;
- с эндокринной патологией: ожирением, патологией щитовидной железы, с хроническим тонзиллитом в анамнезе;
- с анемией в анамнезе, с пиелонефритом;

– со слабостью родовой деятельности и стимуляцией родов, после кесарева сечения, после преждевременных и запоздалых родов, после метилэргометриновой профилактики кровотечений.

Этому контингенту женщин важна своевременная направленная индивидуальная и коллективная психотерапия, нацеленная на формирование стойкой доминанты на лактацию, обучение и подготовку женщины к процессу лактации и разъяснение процессов грудного вскармливания, т.е. на создание психологического настроя на длительное и полноценное грудное вскармливание.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. В ОСНОВЕ СОВРЕМЕННОГО ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СЕПСИСЕ ЛЕЖИТ

- а) избыток микроорганизмов, цитокинов, катехоламинов, системный воспалительный ответ, дисфункция иммунной системы
- б) гиперкалиемия, лейкоцитоз, избыток микроорганизмов
- в) избыток микроорганизмов, нарушение функции иммунной системы
- г) повышение сердечного выброса

2. НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ

- а) генерализованное инфекционное заболевание, вызванное условно-патогенной бактериальной микрофлорой
- б) локализованное инфекционное заболевание, вызванное условно-патогенной бактериальной микрофлорой
- в) инфекционное заболевание, вызванное неизвестной микрофлорой

3. ДЛЯ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ ХАРАКТЕРНО

- а) развитие полиорганной недостаточности
- б) отсутствие полиорганной недостаточности
- в) внутричерепное кровоизлияние
- г) менингоэнцефалит

4. В ОСНОВЕ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА (SIRS) ЛЕЖИТ

- а) избыточное поступление в кровотоки провоспалительных цитокинов
- б) гипертермия
- в) гнойный конъюнктивит

5. РАННИЙ СЕПСИС У НОВОРОЖДЕННЫХ ЧАЩЕ ВЫЗЫВАЕТСЯ

- а) Грам (+) флорой
- б) Грам (-) флорой
- в) вирусами
- г) простейшими

6. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ МОГУТ БЫТЬ

- а) грибы
- б) вирусы
- в) кишечная палочка, клебсиелла

7. НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС ПРОТЕКАЕТ

- а) с развитием очагов гнойного воспаления и системным воспалительным ответом (SIRS)
- б) без явных очагов гнойного воспаления, с гипертермией
- в) с развитием очагов гнойного воспаления без системного воспалительного ответа

8. ОСНОВНЫМИ ЗВЕНЬЯМИ ПАТОГЕНЕЗА СЕПСИСА МОГУТ БЫТЬ

- а) бактериемия, системный воспалительный ответ, полиорганная недостаточность
- б) формирование гнойных очагов
- в) развитие бактериального шока

9. ПУСКОВЫМ МЕХАНИЗМОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ ЯВЛЯЮТСЯ

- а) наличие первичного гнойного очага, бактериемия, несостоятельность противомикробной защиты
- б) наличие первичного гнойного очага, снижение массы тела, гипертермия
- в) наличие первичного гнойного очага, отек головного мозга
- г) гипотермия

10. РАННИМИ СИМПТОМАМИ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА МОГУТ БЫТЬ

- а) нарастание инфекционного токсикоза, плоская весовая кривая, гепато-лиенальный синдром, повышенная кровоточивость из мест инъекций
- б) гнойный мастит
- в) акушерский паралич верхней конечности
- г) судороги

11. КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА МОГУТ БЫТЬ

- а) апноэ, синдром дыхательных расстройств, желтуха, геморрагический синдром
- б) повышение артериального давления
- в) увеличение лимфатических узлов

12. К НАИБОЛЕЕ РАННИМ И СЧИТАЮЩИМСЯ ДОСТОВЕРНЫМИ МАРКЕРАМ СЕПСИСА ОТНОСЯТСЯ

- а) полимеразная цепная реакция,
- б) уровень нейтрофилов прокальцитонин, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, пресепсин
- г) уровень кальция и магния

13. ИССЛЕДОВАНИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ

- а) общий анализ крови, С-реактивный белок, серомукоид, коагулограмма
- б) уровень остаточного азота, мочевины
- в) Эхо КГ

14. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ СЕПСИСА ПРОВОДИТСЯ

- а) с острой генерализованной цитомегаловирусной инфекцией
- б) хламидийной инфекцией
- в) желтухой грудного вскармливания

15. КАКОЕ ИЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЖЕТ ОСЛОЖНЯТЬСЯ РАЗВИТИЕМ СЕПСИСА

- а) галактоземия
- б) неонатальная травма шейного отдела позвоночника
- в) желтуха грудного молока

16. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ СЕПСИСА ПРОВОДИТСЯ

- а) с диафрагмальной грыжей
- б) БЛД
- в) наследственной патологией обмена веществ

17. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ

- а) антибиотикотерапия, дезинтоксикационная и иммунная терапия
- б) гемосорбция
- в) фототерапия

18. ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ ИСПОЛЬЗУЮТ

- а) синтетические пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины III поколения
- б) макролиды, аминогликозиды
- в) нитрофураны, аминогликозиды

19. ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА ПРИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ ЯВЛЯЮТСЯ

- а) антибиотики бактерицидного действия и проникающие через гематоэнцефалитический барьер
- б) бактериостатические препараты
- в) сульфаниламиды

20. В КОМПЛЕКС ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ШОКА НОВОРОЖДЕННЫХ ВХОДИТ

- а) инфузионная терапия, дофамин в высокой кардиотонической дозе, дексаметазон 3–5 мг/кг, антибиотики «резерва»
- б) викасол, антибиотики
- в) антигистаминные препараты, витамин

21. ПРИ СЕПСИСЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ЧАЩЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ

- а) виферон
- б) циклоферон
- в) пентаглобин

Выберите несколько правильных ответов

22. С КАКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

- а) родовая травма головного мозга
- б) внутриутробная инфекция
- в) гемолитическая болезнь
- г) желтуха Ариеса (грудного молока)

23. УКАЖИТЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

- а) безводный промежуток более 18 часов
- б) недоношенность
- в) кесарево сечение в анамнезе
- г) нарушение санитарно-эпидемиологического режима

24. ПЕРВИЧНЫМ ОЧАГОМ ИНФЕКЦИИ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ ЧАЩЕ МОГУТ БЫТЬ

- а) пупочная ранка
- б) легкие
- в) слизистая полости рта

25. ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС С МЕНИНГИТОМ СЛЕДУЕТ НАЗНАЧИТЬ

- а) повязку Шанца
- б) люмбальную пункцию
- в) антибактериальную терапию

26. ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ С НЕКРОТИЧЕСКИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ СЛЕДУЕТ НАЗНАЧИТЬ

- а) сцеженное грудное молоко
- б) парентеральное питание
- в) пригласить на консультацию детского хирурга
- г) адаптированную смесь

27. НА РАННЕЙ СТАДИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА ДЛЯ ВОСПОЛНЕНИЯ СОСУДИСТОГО ОБЪЕМА В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ

- а) физиологический раствор
- б) допамин
- в) раствор глюкозы
- г) викасол

28. УКАЖИТЕ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ

- а) усиление сосудистого рисунка легких
- б) свободный воздух в плевральной полости
- г) инфильтративные тени в легких

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1 – а	8 – а	15 – а	22 – а, б, в
2 – а	9 – а	16 – в	23 – а, б, г
3 – а	10 – а	17 – а	24 – а, б
4 – а	11 – а	18 – а	25 – б, в
5 – б	12 – б	19 – а	26 – б, в
6 – в	13 – а	20 – а	27 – а, б
7 – а	14 – а	21 – в	28 – а, г

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Мальчик П., 7 дней, поступил в отделение патологии новорожденных из родильного дома с диагнозом: перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза, гнойный омфалит, недоношенность. Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей с нефропатией в 3-м триместре, кольпитом. Первая беременность закончилась срочными родами, вторая – самопроизвольным выкидышем. Роды II, преждевременные, на 35-36-й неделе гестации путем кесарева сечения, проведенного по поводу первичной слабости родовой деятельности, безводный промежуток составил 15 часов. Масса тела при рождении 2350 г, длина тела 45 см. Оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. К груди приложен на 3-й день, сосал вяло. Пуповинный остаток отпал на 4-й день, пупочная ранка мокла, на 7-й день появилось гнойное отделяемое, и ребенок был переведен в стационар. При поступлении состояние тяжелое, крик пронзительный. Выражение лица страдальческое. Двигательная активность снижена. Не сосет. Тепло удерживает плохо, температура тела 35,9°C. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, акроцианоз, периоральный цианоз. Края пупочной ранки отечные, умеренно гиперемированы, из ранки скудное гнойное отделяемое. Подкожно-жировой слой развит слабо. На ногах и передней

брюшной стенке явления склеремы. Периодически отмечается апноэ. Одышка с участием вспомогательной мускулатуры, частота дыханий 66 в минуту. Перкуторно над легкими определяется легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, Ps 176 в 1 минуту. Живот умеренно вздут. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, плотная, селезенка – на 1 см, плотноэластической консистенции. Стул непереваренный, с примесью слизи. Мочится редко. Неврологический статус – - арефлексия, клонические судороги, голову запрокидывает, ригидность затылочных мышц. Большой родничок 2,5×2,5 см, напряжен. Гемограмма на 7-е сутки: Hb 140 г/л, RBC $4,4 \times 10^{12}$ /л, ЦП 0,9, PLT $123,0 \times 10^9$ /л, WBC $5,1 \times 10^9$ /л, миелоциты 4 %, метамиелоциты 18 %, палочкоядерные 21 %, сегментоядерные 20 %, лимфоциты 18 %, моноциты 19 %. Исследование спинномозговой жидкости: прозрачность – мутная, белок 9,9 г/л, реакция Панди +++++, цитоз 468 в 1 мм³: нейтрофилы 82 %, лимфоциты 18 %, глюкоза 2,5 ммоль/л.

Вопросы:

1. О каком заболевании можно думать? Обоснуйте и сформулируйте клинический диагноз.
2. Оцените результаты исследований.
3. Какое дополнительное лабораторно-инструментальное исследование необходимо провести данному ребенку?

Задача № 2

Ребенок О., 10 дней, поступил в отделение патологии новорожденных с жалобами матери на беспокойство, отсутствие прибавки массы тела, повышение температуры. Выписан из

родильного дома на 3-и сутки жизни. На 3-й день после выписки из родильного дома повышение температуры до $37,6^{\circ}$. Ребенок стал беспокойным, появились срыгивания, вялое сосание. Ребенок от 2-й беременности, которая протекала на фоне бактериурии. Родился на 37-й неделе беременности с массой тела 2500 г. Закричал сразу, к груди приложен в родовом блоке, сосал активно. Пуповинный остаток отпал в домашних условиях на 6-е сутки. Отмечалось серозное отделяемое из пупочной ранки. Состояние ребенка ухудшилось, появились частые срыгивания, повышение температуры до $38,8^{\circ}$. После осмотра ребенка участковым педиатром пациент был направлен для обследования и лечения в стационар. При поступлении состояние тяжелое, вялый, временами беспокойный, температура $38,8^{\circ}$, отмечается повторная рвота. Масса тела 2300 г. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, сухие. Тургор тканей снижен. В легких дыхание пуэрильное. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 180 в 1 мин. Живот умеренно вздут, участвует в акте дыхания. Выражена венозная сеть на передней брюшной стенке. Ткани вокруг пупочного кольца несколько гиперемированы, отечны, из пупочной ранки серозное отделяемое. Печень пальпируется на 3 см ниже края реберной дуги, селезенка – на 2 см. Стул частый, жидкий, желтоватого цвета. Мочится малыми порциями. Анализ крови: эритроциты $3,2 \times 10^{10}/л$, Hb 107 г/л, цветной показатель 0,9; лейкоциты $15,3 \times 10^9/л$, миелоциты 2 %, палочкоядерные 15 %, сегментоядерные 40 %, лимфоциты 35 %, моноциты 8 %, СОЭ 19 мм/ч. При посеве крови выделен золотистый стафилококк, чувствительный к амоксициклаву, цефуроксиму.

Вопросы:

1. Сформулируйте и обоснуйте клинический диагноз.
2. Укажите основные методы терапии.

ОТВЕТЫ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

Задача № 1

1. Диагноз: основной: «Бактериальный сепсис новорожденного не уточненный. Гнойный омфалит. Менингоэнцефалит. Осложнение: ДН 2-й ст. ССН 2-й ст. Судорожный синдром». Сопутствующий: «Недоношенность 35–36 недель».

2. В ОАК наблюдается тромбоцитопения, лейкопения, в формуле нейтрофилов сдвиг до миелоцитов, что свидетельствует о выраженной реакции системного воспалительного ответа, развившейся вследствие тяжелого инфекционного процесса, вызванного бактериальным возбудителем. В исследовании спинномозговой жидкости отмечается большое количество белка, гипогликемия, цитоз 468 клеток, преобладают нейтрофилы, что свидетельствует о гнойном менингите, вызванным бактериальным возбудителем.

3. Необходимо провести обследование: рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости для исключения пневмонии некротизирующего энтероколита; ЭХО-КГ для исключения инфекционно-токсического кардита и возможных вегетаций на клапанах. Для уточнения возбудителя необходимо провести бактериологическое исследование крови, ликвора и выделяемого из пупочной ранки. В биохимическом анализе крови необходим контроль С-реактивного белка, прокальцитонина, электролитов.

Задача № 2

1. Диагноз: «Поздний неонатальный сепсис. Омфалит. НЭК? Менингит?»

2. Необходимо назначить антибактериальную терапию согласно чувствительности выявленного возбудителя. Инфузионная терапия с целью купирования эксикоза и электролитных нарушений. Местно, обработка пупочной ранки с использованием антисептиков.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шабалов Н. П.* Неонатология: в 2 т. – 7-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1440 с.
2. Детские болезни: учебник/ под ред. *Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной* // Неонатология: Т.1. – М.: Династия, 2011. – 511 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1

Дозы некоторых антибиотиков для лечения новорожденных
(при назначении пользоваться инструкцией к препарату!)

Антибиотик	Способ введения	Масса тела				
		< 1200 г	1200–2000 г		> 2000 г	
		Возраст				
		0–4 нед.	0–7 сут.	>7 сут.	0–7 сут.	>7 сут.
Амикацин	в/в, в/м	7,5 мг каждые 18–24 ч	7,5 мг каждые 12–18 ч	7,5 мг каждые 8–12 ч	10 мг каждые 12 ч	10 мг каждые 8 ч
Ампициллин	в/в, в/м	25 мг каждые 12 ч	25 мг каждые 12 ч	25 мг каждые 8 ч	25 мг каждые 8 ч	25 мг каждые 6 ч
Ампициллин при менингите	в/в, в/м	50 мг каждые 12 ч	50 мг каждые 12 ч	50 мг каждые 8 ч	50 мг каждые 8 ч	50 мг каждые 6 ч
Азтреонам	в/в, в/м	30 мг каждые 12 ч	30 мг каждые 12 ч	30 мг каждые 8 ч	30 мг каждые 8 ч	30 мг каждые 6 ч
Цефазолин	в/в, в/м	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 8 ч
Цефотаксим	в/в, в/м	50 мг каждые 12 ч	50 мг каждые 12 ч	50 мг каждые 8 ч	50 мг каждые 12 ч	50 мг каждые 8 ч
Цефтазидим	в/в, в/м в/в, в/м	50 мг каждые 12 ч	50 мг каждые 12 ч	50 мг каждые 8 ч	50 мг каждые 8 ч	50 мг каждые 8 ч
Цефтриаксон	в/в, в/м	50 мг каждые 24 ч	50 мг каждые 24 ч	50 мг каждые 24 ч	50 мг каждые 24 ч	75 мг каждые 24 ч
Цефалотин	в/в	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 8 ч	20 мг каждые 8 ч	20 мг каждые 6 ч
Гентамицин	в/в, в/м	2,5 мг каждые 18–24 ч	2,5 мг каждые 12–18 ч	2,5 мг каждые 8–12 ч	2,5 мг каждые 12 ч	2,5 мг каждые 8 ч
Имипенем	в/в, в/м	20 мг каждые 18–24 ч	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 8 ч
Метронидазол	в/в	7,5 мг каждые 48 ч	7,5 мг каждые 24 ч	7,5 мг каждые 12 ч	7,5 мг каждые 12 ч	15 мг каждые 12 ч
Нетилмицин (нетромицин)	в/в, в/м	2,5 мг каждые 18–24 ч	2,5 мг каждые 12–18 ч	2,5 мг каждые 8–12 ч	2,5 мг каждые 12 ч	2,5 мг каждые 8 ч
Ванкомицин	в/в, в/м	15 мг каждые 24 ч	15 мг каждые 12–18 ч	15 мг каждые 8–12 ч	15 мг каждые 12 ч	15 мг каждые 8 ч

Таблица 2

Оценка зрелости новорожденного по Дж. Боллард

Признак	Оценка нейромышечной зрелости новорожденного в баллах по Дж. Боллард и соавт. (1979)							У ребенка
	-1	0	1	2	3	4	5	
Поза младенца								
Квадратное окно (запястье)	>90°	90°	60°	45°	30°	0°		
Ответная реакция руки		180°	140°–180°	110°–140°	90°–110°	90°		
Подкопленный угол	180°	160°	140°	120°	100°	90°	<90°	
Симптом "шарфа"								
Притягивание пятки к уху								

ВСЕГО

ОЦЕНКА ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА РЕБЕНКА ПО СОВОКУПНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ (Боллард Дж. и др., 1979)							
ПРИЗНАКИ	0	1	2	3	4	5	У ребенка
КОЖА	Желатинозная, красная, прозрачная	Гладкая, розовая, видимые вены	Поверхностное шелушение, и/или видно немного вен	Бороздчатость, бледная, редкие вены	Пергаментнообразная, глубокие борозды, сосуды не видны	Зрелая, бороздчатая, складчатая	
ЛАНУТО	Отсутствует	Обильное	Источеч	Безволосистые области	Большая часть безволосистая		
СКЛАДКИ НА СТОПЕ	Отсутствуют	Нечеткие красные полосы	Складки только на передней части стопы	Складки на 2/3 стопы	Складки на всей подошве стопы		
ГРУДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ	Едва ощутимы	Плоские, околососковый кружок отсутствует	Ткань выражена, околососковый кружок 1-2 мм	Приподнятый сосок, околососковый кружок 3-4 мм	Ткань молочной железы полностью выражена, околососковый кружок 5-10 мм		
УХО	Ушная раковина плоская, остается согнутой после сгибания	Ушная раковина слегка загнута, мягкая, медленно распрямляется после сгибания	Хорошо изогнутая ушная раковина мягкая, легко распрямляется после перегиба	Плотная и сформированная с немедленным распрямлением после перегиба	Плотный хрящ, ухо твердое		
ГЕНИТАЛИИ (мужские)	Мошонка пустая, нет морщин		Яички опускаются, мошонка имеет складки	Яички опущены, мошонка хорошо складчатая	Яички «подвешены», глубокая складчатость мошонки		
ГЕНИТАЛИИ (женские)	Клитор и малые половые губы выступают		Большие и малые половые губы примерно равны	Большие половые губы покрывают малые	Клитор и малые половые губы полностью закрыты большими		

ВСЕГО

ГЕСТАЦИОННЫЙ ВОЗРАСТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУММАРНОЙ ОЦЕНКИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И НЕЙРОМЫШЕЧНОЙ ЗРЕЛОСТИ (таблица + рисунок)

Сумма баллов (таблица + рисунок)	Гестационный возраст, нед.	Сумма баллов (таблица + рисунок)	Гестационный возраст, нед.
5	26	30	36
10	28	35	38
15	30	40	40
20	32	45	42
25	34	50	44

Суммарное количество баллов у ребенка - баллов Гестационный возраст у ребенка - недель

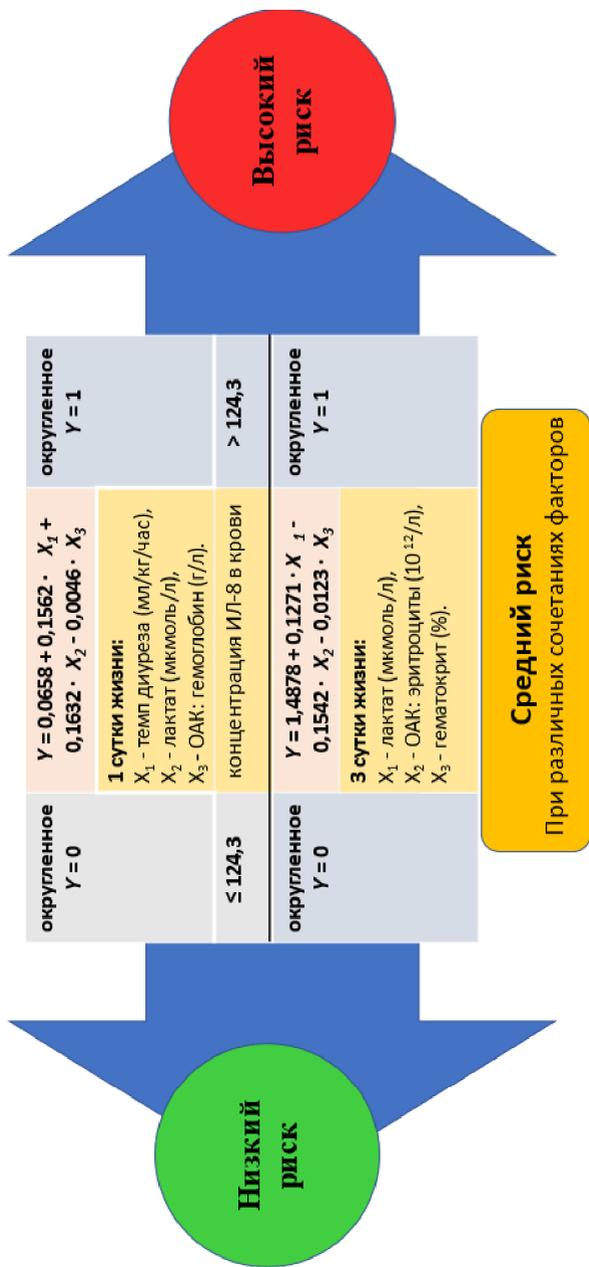


Рис. Алгоритм оценки риска развития тяжелого состояния у недоношенных новорожденных на 7-е сутки жизни, в том числе летального исхода

Учебное издание

СЕПСИС У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Учебное пособие

Авторы:

*Фурман Евгений Григорьевич,
Винокурова Лидия Николаевна,
Кулижников Григорий Викторович,
Хузина Екатерина Александровна,
Грымова Наталья Николаевна*

Редактор *Е.В. Егорова*
Корректор *А.А. Ефимова*

Подписано в печать 14.11.2023 г. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 6,5. Тираж 50 экз. Заказ № 17.

Редакционно-издательский отдел ФГБОУ ВО
ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России
614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 27

Отпечатано в типографии ИП Серегина О.Н.
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174