

© Самсыгина Г. А., 2003

Г. А. Самсыгина

## ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА В ПЕДИАТРИИ

Российский государственный медицинский университет, Москва

Учение о сепсисе переживает в настоящее время большие изменения, обусловленные накоплением новых данных о природе и патофизиологии этого страдания. Отсюда и насущная необходимость пересмотра критериев диагноза, классификации, методов диагностики и терапии.

Сепсис (от греч. *sepsis* — гниение) известен человечеству давно — со времен Гиппократов. Отечественная медицина внесла огромный вклад в развитие учения об этом тяжелом страдании. Особо следует отметить фундаментальные работы И. В. Давыдовского [1] и А. Ф. Билибина [2], в значительной мере определившие развитие ученой мысли соотечественников на протяжении второй половины XX века. В работах И. В. Давыдовского были сформулированы основные положения, которые не утратили своего значения и в настоящее время. В частности, И. В. Давыдовский провел грань между сепсисом и резорбтивной лихорадкой, подчеркивая тот факт, что сепсис представляет собой общее инфекционное заболевание организма, потерявшее связь с первичным инфекционным очагом, в отличие от резорбтивной лихорадки, которая как бы она тяжела не была, всегда тесно увязана именно с наличием в организме больного инфицированной раневой поверхности. Кардинальной особенностью сепсиса И. В. Давыдовский считал возможность развития септического процесса при воздействии «любой микрофлоры» и рассматривал «...сепсис — как особый вид реакции организма, механизмы которой могут быть приведены в действие любой микрофлорой». Таким образом, именно ему принадлежит концепция сепсиса как «микробиологической проблемы».

Эти положения получили развитие в работах А. Ф. Билибина, который сфокусировал свои интересы в основном на микробиологических аспектах, показав, что сепсис — это общее генерализованное инфекционное заболевание, вызванное преимущественно условно патогенной бактериальной микрофлорой, для развития которого необходимо нарушение в силу тех или иных причин резистентности

макроорганизма. Особую роль в патогенезе сепсиса А. Ф. Билибин придавал бурной «патологической» пролиферации эндогенной аутофлоры больного, возникающей на фоне тяжелого инфекционного процесса, особенно пролиферации микрофлоры кишечника. Тем самым он предвосхитил гипотезу о транслокации условно патогенной микрофлоры из кишечника в общий кровоток, увлекшую многих исследователей в 70-е годы XX столетия. Следствием этой гипотезы явилось широкое использование селективной деконтаминации кишечника при лечении сепсиса и других тяжелых гнойных заболеваний. В настоящее время, однако, большее внимание уделяется концепции, согласно которой имеет место повышенная транслокация эндотоксина или липополисахаридного комплекса эндотоксина грамотрицательных бактерий, бурно колонизирующих верхние отделы тонкого кишечника в условиях его нарушенного кровообращения [3].

Хотя в отечественной медицине исследованию сепсиса новорожденных и детей первых месяцев жизни уделено немалое внимание педиатрами и особенно педиатрами-неонатологами (А. С. Воробьев, Л. Г. Квасная, М. П. Матвеев, Е. Ч. Новикова, Г. А. Самсыгина, Н. П. Шабалов, Г. В. Язык и др.), детскими хирургами (В. В. Гаврюшов, С. Я. Долецкий, А. И. Лёнюшкин, А. Д. Островский, М. Р. Рокитский и др.), лидерами в разработке теории сепсиса за рубежом и в нашей стране были и до настоящего времени остаются крупные «взрослые» хирургические клиники. Достаточно назвать такие имена как Р. С. Воне, В. Б. Белобородов, Б. Р. Гельфанд, Б. М. Костюченко, М. И. Кузин, В. А. Руднов, В. С. Савельев, В. И. Стручков, С. А. Шляпников и др. Тем не менее педиатрический сепсис является одной из серьезнейших и нерешенных проблем медицины и не случайно, что в МКБ X «сепсис» как самостоятельный диагноз фигурирует только в качестве бактериального сепсиса новорожденных. В остальных случаях он упоминается в качестве одной из форм установленной инфекции.

В то же время мировая медицинская практика признает, что экстраполяция данных, полученных на взрослом контингенте больных, недопустима в педиатрической клинике. Особенно это важно учитывать в отношении новорожденных, переносящих совершенно необычное для взрослого пациента состояние острой и напряженной адаптации к новому (внеутробному) образу жизнедеятельности организма. Тем более когда речь идет о недоношенных новорожденных, характеризующихся рядом гомеостатических особенностей в силу их гестационной незрелости.

Какие же проблемы сепсиса стали в настоящее время предметом интенсивного и всестороннего обсуждения во взрослой хирургической клинике? И какие вопросы требуют обсуждения и изучения в педиатрии?

Накопление новой информации в области микробиологии, иммунологии, цито- и иммуногенетики позволило по-новому взглянуть на кардинальные звенья патогенеза септического процесса, а это в свою очередь породило пересмотр трактовки понятия сепсис, его классификации, диагностики и основных направлений терапии.

Толчком явились материалы Согласительной конференции обществ пульмонологов и реаниматологов США «Consensus Conference of American College of Chest Physicians/Society Critical Care Medicine (FCCP/SCCM), прошедшей в 1991 г. На ней были сформулированы и предложены для практического использования несколько понятий и определений, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), синдром сепсиса, тяжелый сепсис и септический шок.

Было предложено рассматривать *сепсис как инфекционное заболевание любой локализации, вызванное условно патогенной микрофлорой, в основе патогенеза которого лежит развитие синдрома системной воспалительной реакции в ответ на инфекционный воспалительный очаг*. Такое же определение дано в «Рекомендациях по классификации, профилактике и лечению сепсиса», выработанной на Конференции «Сепсис в современной медицине» (Москва, 2001), проведенной по инициативе Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов [4].

Таким образом, критериями установления диагноза сепсиса является наличие инфекционного очага, обусловленного условно патогенной микрофлорой, при наличии признаков ССВР. Следует отметить, что предложенное определение не содержит принципиального отличия от определения, данного И. В. Давыдовским, скорее уточняет его в части, относящейся к «...особого вида реакции организма» и «любой микрофлоры», оставляя в силе выдвинутое видным ученым положение о том, что сепсис — это проблема, прежде всего, макроорганизма.

Строго говоря, *синдром системной воспалительной реакции* не является прерогативой только инфекционного процесса. Будучи одной из общебио-

логических реакций организма человека на воздействие повреждающих экзогенных и эндогенных факторов, ССВР позволяет за счет либо детоксикации, либо полной нейтрализации этих факторов восстанавливать нарушенный гомеостаз. Но в ряде случаев, наоборот, накопление реакционных метаболитов (цитокинов и других биологически активных веществ) и развитие индуцированного апоптоза клеток могут оказывать токсическое, разрушающее воздействие, провоцируя дальнейшее, в том числе необратимое, развитие патологического процесса. ССВР лежит в основе тяжелых состояний, связанных с массивной травмой, ишемией органов, аутоиммунным и иным повреждением тканей. Поэтому обнаружение признаков ССВР без присутствия инфекции не может служить критерием сепсиса. С другой стороны, наличие признаков инфекции без ССВР также не позволяет говорить о развитии сепсиса у пациента.

Казалось бы все ясно и логично в этом определении. Но тем не менее на пути к диагнозу у врача-педиатра имеется немало «подводных камней», а порой даже «подводных скал». Как известно, группой риска по развитию сепсиса среди новорожденных, и особенно недоношенных, а также детей первых месяцев жизни являются пациенты, перенесшие острую или острую и хроническую перинатальную гипоксию, нередко это дети с внутрочерепными кровоизлияниями, или развернувшие в первые часы жизни синдром дыхательных расстройств, находящиеся на ИВЛ и парентеральном питании, имеющие магистральные катетеры. Не говоря уже о том, что все новорожденные являются пациентами, перенесшими ситуацию родового стресса.

Проведенные исследования, в том числе и в нашей стране [5], продемонстрировали, что даже у здоровых новорожденных раннего неонатального периода наблюдаются изменения цитокинового статуса, напоминающие ССВР. Это естественно, так как они отражают иммунный ответ родившегося ребенка на кардинальное изменение способа его существования. При патологии периода ранней адаптации эти сдвиги возрастают в несколько раз, становясь практически сопоставимыми с изменениями, свойственными ССВР при сепсисе у взрослого пациента.

С другой стороны, именно в периоде новорожденности встречается врожденный сепсис («врожденная септицемия» по МКБ X), отличительной чертой которого является отсутствие у ребенка первичного септического очага, в связи с тем, что очаг находится в плаценте или в организме матери [6]. Термин «внутриутробный», имеющий расширительное значение (от зачатия до отделения от организма матери) не удовлетворяет в настоящее время исследователей и практических врачей. Таким образом, при врожденном сепсисе у новорожденного нет обязательных критериев диагноза — сочетания наличия первичного инфекционного очага и симптомов ССВР. Отметим также, что в настоящее время принято выделять ранний и поздний врожденный сепсис. *Под ранним*

*врожденным сепсисом* принято понимать сепсис, клинически манифестировавший в первые 72 ч жизни ребенка. Инфицирование плода в этом случае происходит антенатально, до начала родовой деятельности, и патогенез страдания определяется особенностями иммунного и гомеостатического ответа плода. *Поздний врожденный сепсис* характеризуется более поздними сроками клинической манифестации, обычно на 4—5-е сутки жизни, является следствием интранатального инфицирования плода и характеризуется особенностями иммунного и гомеостатического ответа организма рожденного ребенка.

Следует отметить, что у недоношенных новорожденных, особенно родившихся массой тела менее 1500 г, альтернативные процессы воспалительной реакции выражены слабо [7]. Это приводит к стертости и невыразительности клинической симптоматики инфекционного процесса. Кроме того, гестационная незрелость основных механизмов общей и местной воспалительной реакции у недоношенных новорожденных рассматривается в качестве одной из ведущих причин недостаточной способности к формированию пиемических очагов. При этом нельзя не согласиться со С. А. Шляпниковым [8], что «...определение септицемии, как присутствие микробов и их токсинов в кровеносном русле при наличии клинической картины сепсиса (по-видимому, имеется в виду клиника ССВР<sup>1</sup>), в силу своей неопределенности вносит большие трудности в интерпретацию данных».

Более того, неопределенность понятия септицемии создает, по нашему мнению, серьезные предпосылки для гипердиагностики сепсиса, особенно у недоношенных новорожденных детей. Тем более что именно у этой категории пациентов дополнительные трудности создают два других фактора. Первый, о котором мы уже упоминали, — эти дети чаще всего перенесли или переносят тяжелую гипоксию, нередко находятся на ИВЛ и парентеральном питании, катетеризованы и т.д., т.е. имеют все условия для развития ССВР неинфекционного генеза. Во-вторых, работами П. Девис и Д. Гетефорда [9] было показано, что в периоде ранней неонатальной адаптации, обычно на 3—5-е сутки жизни, приблизительно у 15% даже практически здоровых новорожденных встречается так называемая «асимптоматическая бактериемия», которая представляет собой момент естественного первичного взаимодействия организма родившегося ребенка с микромиром окружающей среды. В подавляющем большинстве случаев асимптоматическая бактериемия представляет собой транзитное состояние и проходит без каких-либо клинических последствий. Однако, в случаях нарушения гемодинамики, обычно гемоликвородинамики при гипоксии ЦНС, внутричерепных кровоизлияниях и гемодинамики при травме конечностей асимптоматическая бактериемия становится основой формирования изолированных гнойного менингита

и диафизарного остеомиелита новорожденных. В отечественной литературе работами М. П. Матвеева [10] и С. Я. Долецкого и А. И. Лёнюшкина [11] еще в 60—70-х годах было показано, что гнойный менингит и диафизарный остеомиелит у новорожденных в большинстве случаев (более  $\frac{2}{3}$  наблюдений) представляет собой локализованный инфекционный процесс, не являющийся сепсисом. Работы П. Девис и Д. Гетефорда дали объяснение патогенеза этого явления.

Таким образом, понятие септицемии в том контексте, в каком оно существует до настоящего времени, безусловно, является весьма и весьма расплывчатым. Однако делать заключение, что «... его следует исключить из врачебной практики» [8] все же, на наш взгляд, неправильно. Недостаточность противомикробной защиты, обусловленная гестационной незрелостью (недоношенность) или индуцированным (на фоне иммуносупрессивной терапии), или истинным первичным или приобретенным вторичным иммунодефицитным состоянием, может стать реальной причиной бактериемии, токсемии и даже микробизма паренхиматозных органов без формирования пиемических очагов. Примером этому является течение сепсиса и диссеминированного кандиоза у онкогематологических пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [7, 12].

Кроме того, МКБ X признает септицемию как реальный, действующий диагноз, и, следовательно, врачи неизбежно будут его использовать. Другое дело, что настоятельно необходимы надежные критерии инфекционного и неинфекционного происхождения ССВР, причем именно у новорожденных. Ведь в случаях развития пиемии, особенно, когда из пиемических очагов и крови выделяется идентичный возбудитель, диагноз сепсиса клинически очевиден и не требует выявления ССВР.

**Каковы же критерии установления диагноза синдрома системного воспалительной реакции в настоящее время?** (Еще раз подчеркнем, что речь пока идет о критериях ССВР, а не сепсиса!).

В основу диагностики ССВР были положены 4 клинических синдрома, предложенные Bone R.C. с соавт. для взрослых пациентов [13]:

- 1) температура тела выше 38°C или ниже 36°C;
- 2) частота сердечных сокращений свыше 90 в 1 мин;
- 3) частота дыхания свыше 20 в 1 мин (при ИВЛ рСО<sub>2</sub> менее 32 мм рт.ст.);
- 4) количество лейкоцитов свыше  $12 \cdot 10^9$ /л или ниже  $4 \cdot 10^9$ /л, или количество незрелых форм нейтрофилов свыше 10%.

Наличие 2 из 4 критериев указывает на ССВР у взрослого пациента.

К сожалению, у новорожденных, да и у детей раннего возраста эти критерии практически «не работают», так как каждый из них в отдельности и даже 2 и 3 критерия встречаются у подавляющего числа тяжелобольных детей этого возрастного перио-

<sup>1</sup> Примечание Г. А. Самсыгиной.

да, независимо от патологии. Кроме того, число лейкоцитов  $12 \cdot 10^9/\text{л}$  и 10% незрелых форм нейтрофилов являются верхней границей возрастной нормы.

В настоящее время предлагается использовать от 4 до 19 клинических и лабораторных синдромов в качестве критериев сепсиса (но не ССВР!) [14—16]. Однако, пока и эти критерии также не получили признания, так как они оказались недостаточно специфичными для сепсиса и могут наблюдаться, например, при тяжелой иммунной агрессии, а у новорожденных — при генерализованной врожденной вирусной инфекции, например, герпесвирусной, цитомегаловирусной, врожденном гепатите и др., тяжелой пневмонии, тяжелом гнойном менингите, некротическом энтероколите новорожденных и др.

Проблема усугубляется также нечетким определением этиологии сепсиса. Недостаточное развитие микробиологии практически до конца XX века сопровождалось недооценкой роли вирусов и грибов в инфекционной патологии человека. Лишь в 90-е годы стала очевидна трагическая роль этих возбудителей. Кроме того, в нашей стране расширительное отношение к этиологии сепсиса, введенное И. В. Давыдовским («любая микрофлора»), благодаря его огромному авторитету сыграло отрицательную роль. Появились многочисленные работы, посвященные «сепсису», вызванному патогенными бактериями («сальмонеллезный, дизентерийный, туберкулезный» и др.), грибами («кандидосепсис»), вирусами («герпесвирусная септицемия») и даже паразитами. Термины, которые звучат и в настоящее время.

По нашему глубокому убеждению, сепсис представляет собой инфекционное заболевание, вызванное исключительно условно патогенной бактериальной микрофлорой. Такое определение полностью согласуется с МКБ X, в которой генерализованные формы бактериальных заболеваний, вызванных патогенными бактериями, вирусных и паразитарных заболеваний не обозначаются как самостоятельные болезни, а выступают в качестве одной из клинических форм инфекции, например: сальмонеллезная септицемия, генерализованная ЦМВИ, диссеминированный туберкулез, диссеминированный (генерализованный) кандидоз и др.

Суммируя все вышесказанное, считаем необходимым предложить следующее определение понятия сепсис.

*Сепсис представляет собой генерализованную форму гнойно-воспалительной инфекции бактериальной природы, вызванную полиэтиологической условно патогенной микрофлорой, основой патогенеза которой является бурное развитие системной воспалительной реакции, индуцированной инфекцией.*

При этом следует учитывать, что сепсис может быть составной частью смешанной генерализованной инфекции — вирусно-бактериальной, грибково-бактериальной, паразитарно-бактериальной (чаще та-

кие инфекции развиваются на фоне иммунодефицитных состояний).

Необходимо подчеркнуть, что для развития бурной СВР необходимым условием является значительная депрессия механизмов противоинфекционной защиты организма, и, прежде всего, нейтрофильного и макрофагального его звеньев. Именно нейтрофильные гранулоциты определяют адекватность функционирования всех остальных клеток и систем организма, направленную на поддержание иммунного гомеостаза организма [17]. Это обусловлено их высоким эффекторным потенциалом и практически моментальной ответной реакцией на изменения в тканях и клетках организма. Нейтрофилы быстро изменяют свой метаболизм в ответ на любое стимулирующее воздействие, вплоть до развития «респираторного взрыва» и секреторной дегрануляции, при которой высвобождаются ферменты, обладающие бактерицидной активностью и способностью генерировать токсические радикалы кислорода. Нейтрофилы влияют на функциональную активность любых нормальных или патологических клеток организма. Им свойственна способность не только к синтезу и секреции медиаторов воспаления, компонентов фибринолиза, но и к синтезу биологически активных веществ, стимулирующих рост клеток. Они способны взаимодействовать с каскадными воспалительными гуморальными системами организма. Степень бактерицидности и цитотоксичность в организме также во многом определяются этими клетками.

Истинный фагоцитоз в организме осуществляют макрофаги. Процесс фагоцитоза нейтрофилами, хотя и протекает более интенсивно, чем у мононуклеаров, но задача у них другая. Основная функция нейтрофилов — инициация воспалительной реакции. Биологически активные вещества, секреторируемые нейтрофильными гранулоцитами, всегда имеют провоспалительную направленность и делятся на цитокины, работающие в очагах острого воспаления (ИЛ8, ИЛ1, ФНО, ГМ-КСФ и Г-КСФ) и участвующие в регуляторной цепи взаимодействий при хроническом воспалении (ИЛ6,  $\gamma$ -ИФН, трансформаторный ростовой фактор). Нейтрофилы располагают широким спектром поверхностных адгезивных молекул. С их помощью они взаимодействуют с клетками эндотелия сосудов, иммунной системы, тканей органов и со структурными элементами. Здесь важна, главным образом, степень цитотоксичности нейтрофилов, которая значительно выше цитотоксичности киллерных лимфоидных клеток (цитотоксичных Т-лимфоцитов) и НК-клеток. Факторы цитотоксичности нейтрофилов нацелены на ядерные структуры клеток-мишеней, структурные элементы генетического аппарата поглощенного объекта, с тем, чтобы разрушить геном патогена, используя факторы, индуцирующие апоптоз (ФИА). Клетки, подвергающиеся апоптозу, в свою очередь становятся объектами фагоцитоза и быстро разрушаются.

В борьбе с инфекцией нейтрофилы активно поглощают микроорганизмы, не забывая об истинном их переваривании, выбрасывают в межклеточное пространство значительные количества ФИА, с тем, чтобы в максимально короткие сроки достигнуть выраженного повреждения генетического аппарата проникших в организм микроорганизмов. Роль выхода содержимого нейтрофильных гранул в процессах воспаления огромна. Оно индуцирует агрегацию тромбоцитов, выход гистамина, серотонина, протеаз, производных арахидоновой кислоты, факторов, активирующих свертывание крови, систем комплемента, кининов и др. Субстанции ФИА нейтрофилов губительны для всех клеток, так как способны осуществить разрушение нуклеопротеиновых комплексов генома любой биологической системы.

Таким образом, в условиях инфекции нейтрофилы являются основными клетками, инициирующими ССВР. При чрезмерной их активации (что и наблюдается при сепсисе), их цитотоксическое действие не ограничивается чужеродными клетками и может проявляться и в отношении собственных клеток и тканей организма, становясь пусковым фактором, способствующим возникновению иммунодефицитных и иммунопатологических состояний. Основные провоспалительные факторы нейтрофилов включаются в патогенез таких проявлений ССВР, как анорексия, кахексия, анемия. Например, эластаза нейтрофилов участвует и в расщеплении белков клеточных оболочек и цитоплазмы бактерий, и в механизмах ингибирования гемопоэза при воспалении.

Для мононуклеаров нейтрофилы являются хелперными клетками. Основная роль моноцитов/макрофагов — функция истинного фагоцитоза — чистильщика, способного к дальнейшему тщательному перевариванию полуразрушенных нейтрофилами частиц клеток-мишеней, самих нейтрофилов и воспалительного клеточного дендрита. Фагоцитоз макрофагов способствует стиханию процессов воспаления и заживлению поврежденных тканей.

Таковы на сегодняшний день представления о роли фагоцитов при наличии бактериального воспаления. Следует отметить, что формирование медиаторного ответа на бактериальную инфекцию, лежащего в основе ССВР, — генетически контролируемый процесс, в котором большое значение придается роли Toll-подобных рецепторов генома в распознавании различных структур микробного происхождения и индуцирующих экспрессию факторов неспецифической резистентности [18].

Эти данные дают новую трактовку многочисленным наблюдениям отечественных и зарубежных исследователей о «незавершенности», «недостаточности» процессов фагоцитоза при сепсисе и обосновывают поиски лабораторных критериев ССВР именно в этом направлении. Наши собственные исследования, проведенные в 70—80-х годах, также документировали выраженную диссоциацию процессов поглощения и переваривания в циркулирующих фагоцитах, осо-

бенно в нейтрофилах, при сепсисе новорожденных [19]. Однако с позиций современных требований медицины доказательств [20], достаточная чувствительность этого критерия характеризуется низкой специфичностью, так как ту или иную степень диссоциации основных параметров фагоцитоза мы отметили и при генерализованной врожденной цитомегаловирусной инфекции, и при тяжелых бактериальных менингитах [21, 22].

В настоящее время в зарубежных исследованиях появились данные о том, что ССВР при сепсисе может характеризоваться разнообразием медиаторного ответа противoinфекционной защиты. Выделяют, по крайней мере, 3 варианта: 1) преобладание системной провоспалительной реакции; 2) преобладание системной противовоспалительной реакции; 3) смешанная антагонистическая реакция, или дисрегуляция СВР, так называемый «медиаторный хаос» — наиболее прогностически неблагоприятный вариант [9, 23].

Полагают, что определение таких показателей, как экспрессия HLA-DR, ИЛ6, ФНО, может помочь в расшифровке характера направленности медиаторных сдвигов, лежащих в основе клинических изменений при ССВР, его исходе и прогнозе.

В педиатрии подобные исследования практически не проводились. Поэтому судить об информативности этих данных для новорожденных и детей раннего возраста пока преждевременно. Мы помним, какие надежды внушал тест определения гранул нитросинего тетразолия в фагоцитах периферической крови. Он выявлял «респираторный взрыв» в активно фагоцитирующих клетках и казался идеальным для диагностики гнойных заболеваний. Однако скоро оказалось, что любые тяжелые деструктивные процессы в организме, например, обширные травмы, ожоги, распадающиеся опухолевые процессы, сопровождаются значительным возрастанием этого показателя. А у новорожденных этот тест даже в физиологических условиях оказался повышенным, отражая процессы адаптации микробицидной системы нейтрофилов и моноцитов к антигенной нагрузке после рождения.

Наши недавние исследования, проведенные у детей первых месяцев жизни с бактериальными и грибковыми менингитами, показали, что содержание таких цитокинов, как ИЛ1, ФНО,  $\gamma$ -ИФН, мало коррелирует с этиологией процесса, но на него оказывают явное влияние острота инфекционного процесса и его стадия [21]. Очевидно, что необходимы многоуровневые и многоцентровые исследования для оценки информативности данных тестов в педиатрии и их обязательная стандартизация.

К сожалению, практически та же ситуация сложилась в отношении таких лабораторных тестов, как определение прокальцитонина и протеина С (РС). В работах, выходящих из хирургических клиник, определению уровня прокальцитонина и РС придается большое значение [8, 24]. Повышение

прокальцитонина в крови и падение уровня РС свидетельствуют о глубоких нарушениях гемодинамики и микрореологии крови при ССВР, индуцированной инфекцией, и имеют неблагоприятный прогноз. Но, не говоря уже о том, что оба теста пока еще доступны лишь очень узкому кругу клиник, можно предположить, что они будут иметь серьезные ограничения для использования в неонатологической клинике. Дело в том, что в периоде ранней неонатальной адаптации даже у здоровых доношенных новорожденных имеются признаки рассеянного внутрисосудистого свертывания крови, являющегося физиологической реакцией системы свертывания на гипоксию, ацидоз и гормональную перестройку, сопутствующие родам. Повышенному свертыванию крови в этот период жизни ребенка противостоят ряд механизмов: активированный фибринолиз, недостаточный синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания, физиологическая тромбоцитопатия. Можно предположить, что у новорожденных имеет место снижение уровня РС даже в норме.

Итак, вопросы диагностики ССВР, индуцированного инфекцией, требуют многосторонних исследований. Пока же мы вынуждены признать, что не располагаем в педиатрической практике надежными и достоверными клиническими и лабораторными критериями ССВР.

Одним из наиболее острых вопросов, связанных с классификацией сепсиса, является вопрос о выделении понятий *синдрома сепсиса и тяжелого сепсиса*. Собственно, эта проблема наиболее ярко отражает ограниченность наших знаний в вопросе о том, что же такое сепсис — отдельная нозологическая форма, синдром или совокупность синдромов, объединенных общими клиническими проявлениями? Теоретически, если это самостоятельная нозологическая единица, то она должна бы иметь специфического возбудителя, характерные черты патогенеза и, соответственно, специфическое лечение. Именно выявление причинно-следственных зависимостей между, например, сальмонеллезом и генерализованной формой этой инфекции, ЦМВИ человека и ее генерализованной формой, или грибами рода Кандида и диссеминированным (генерализованным) кандидозом позволило «изъять» эти заболевания из сепсиса. В конечном итоге, это способствовало прогрессу в диагностике и терапии данных заболеваний, наблюдающемуся в последние годы.

Пожалуй, лишь определение *септического шока*, как прогрессирующей гипотонии, развившейся в условиях инфекции, и не связанной с гиповолемией, четко, определено и не вызывает трудностей в практическом использовании.

Как было принято на Согласительной конференции США и научно-практической конференции «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» России, тяжелый сепсис отличает от синдрома сепсиса наличие в клинической картине заболевания нарушений функций двух и более органов, т.е.

наличие полиорганной недостаточности. Причем в хирургических клиниках используется несколько шкал оценки степени полиорганной недостаточности (APACH 11, APACH 111, SOFA и др.). В табл. 1 мы приводим критерии полиорганной недостаточности при хирургическом сепсисе у взрослых, рекомендованные конференцией «Альянс». Даже поверхностное знакомство с этим вопросом позволяет высказать мнение, что деление сепсиса в педиатрической клинике на синдром сепсиса и тяжелый сепсис искусственно и на практике нереально, так как практически невозможно представить себе тяжелого инфекционного больного этого возрастного периода жизни без расстройств функции хотя бы двух органов. Вероятно, будет намного более правильно отказаться от такого деления в неонатологии (а возможно и в педиатрии раннего возраста) и признать лишь одно понятие — *сепсис новорожденных*, рассматривая его как отдельную нозологическую форму, полиэтиологичную по своему происхождению (по аналогии с пневмонией).

В свое время (1985—1986 гг.) в поисках критериев диагностики сепсиса у новорожденных нами были проанализированы информативность и достоверность более 70 клинических и лабораторных признаков у 150 новорожденных с ретроспективно или патоморфологически установленным диагнозом сепсиса и 300 новорожденных с гнойно-воспалительной патологией различной степени тяжести [19]. Среди клинических признаков нам удалось выявить 5, которые с высокой степенью вероятности свидетельствовали о развитии септического процесса. Наличие у больного гнойно-воспалительным заболеванием 3 из них с высокой степенью точности позволяло сразу установить диагноз сепсиса. Этими синдромами были следующие: 1) фебрильная лихорадка свыше 3 дней; 2) синдром глубокого угнетения функций ЦНС; 3) генерализованная склерема; 4) геморрагический синдром с развитием некрозов; 5) шок.

С позиций современных подходов к трактовке сепсиса 4 из перечисленных синдромов являются отражением тяжелой органной недостаточности. Поэтому не случайно, что присутствие от 3 до 5 из этих критериев было отмечено лишь, соответственно, у 14,7% и 7,5% новорожденных, больных сепсисом, в то время как 1—2 критерия отмечались у всех больных сепсисом, но также встречались и в группе больных тяжелой локализованной гнойно-воспалительной инфекцией, например менингит, некротизирующий энтероколит и др. То есть, с современных позиций доказательной медицины, эти критерии при их высокой специфичности характеризовались явно недостаточной чувствительностью для использования в практической работе.

Это заставило нас значительно расширить перечень клинических критериев, обозначив их как *критерии вероятного диагноза сепсиса*. Ими стали 7 синдромов — длительная гипертермия или гипотер-

Таблица 1

**Клинические и лабораторные критерии органной недостаточности при сепсисе  
(R. Balk и соавт., 2001)<sup>1</sup>**

Системы органов	Критерии органной недостаточности	
	клинические	лабораторные
Респираторная	тахипноэ ортопноэ цианоз ИВЛ или без РЕЕР	$PaO_2 < 70$ мм рт. ст. $SaO_2 < 90\%$ $PaO_2 FiO_2 < 300$
Почечная	олигурия анурия	увеличение креатинина
Печеночная	желтуха	гипербилирубинемия увеличение АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы гипоальбуминемия увеличение протромбинового времени
Сердечно-сосудистая	тахикардия гипотензия аритмии ЧСС/ среднее АД необходимость гемодина- мической поддержки	изменение ЦВД, ДЗЛА снижение фракции выброса снижение сердечного выброса
Гемокоагуляция	кровотечения тромбозы	тромбоцитопения изменение количества лейкоцитов увеличение протромбинового времени или АЧТВ снижение протеина С
Желудочно-кишечная	желудочно-кишечные кровотечения ишемия или инфаркт тонкой кишки акалькулезный холецистит острый панкреатит невозможность энтераль- ного питания	увеличение амилазы увеличение липазы
Неврологическая	нарушение сознания нарушение памяти заторможенность, делирий психоз	
Эндокринная	потеря массы тела	гипергликемия гипертриглицеридемия гипоальбуминемия
Иммунная	пирексия нозокомиальная инфекция	лейкоцитоз нарушение субпопуляции Т-лимфоцитов

$PaO_2$  — парциальное давление кислорода,  $SaO_2$  — насыщение артериальной крови кислородом, ЦВД — центральное венозное давление, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время,  $FiO_2$  — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, РЕЕР — положительное давление в конце выдоха, ЧСС — частота сердечных сокращений, АД — артериальное давление; <sup>1</sup> цитируется по статье В. А. Руднова [4].

мия, нарушения микроциркуляции в сочетании с брадикардией или тенденцией к брадикардии, дыхательные расстройства, не связанные с СДР и пневмонией, прогрессирующие отеки, геморрагический и желтушный синдромы, спленомегалия. Наличие в клинической картине 4 из перечисленных выше синдромов позволяло предположить (но не установить!) диагноз сепсиса и требовало последующего лабораторного и клинического подтверждения. То есть диагноз устанавливался окончательно и только ретроспективно — на 7—14-й день наблюдения. Однако постановка вероятного диагноза сепсиса диктовала соответствующие требования к объему и характеру терапии, эпидемиологических и других мероприятий.

Анализ лабораторных показателей, таких как показатели красного ростка периферической крови, уровня тромбоцитов и СОЭ, ионограммы, КОС, протеинограммы (включая пропердин и комплемент), иммунограммы, включая уровень иммуноглобулинов и субпопуляций лимфоцитов, показателей фагоцитоза, цитологических характеристик нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов периферической крови, данные коагулограммы и гормонотрии, бактериемии не выявили специфических для диагноза сепсис критериев. Все они с той или иной частотой встречались при всех формах гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных. Например, частота выявления положительной гемокультуры коррелировала не столько с тяжестью гнойного процесса, сколько с длительностью антибактериальной терапии до забора крови на исследование, находясь в обратной пропорциональной зависимости от нее.

Только такие изменения гемограммы, как гиперлейкоцитоз более  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  и нейтрофильный индекс (отношение незрелой фракции ко всему количеству нейтрофилов) более 0,5, обладали высокой специфичностью, то есть они достоверно документировали именно сепсис, но чувствительность этих тестов также оказалась недостаточной — они встречались не более чем у  $1/4$  больных сепсисом.

Итак, приходится констатировать, что в настоящее время отечественная и зарубежная неонатологическая клиника не располагает убедительными высокоспецифичными и одновременно высокочувствительными клиническими и лабораторными критериями диагноза сепсиса новорожденных. **Диагноз сепсиса по-прежнему остается клиническим и требует ретроспективного анализа и подтверждения (ревизии его достоверности).** Безусловно, это существенно ограничивает учет и организационные вопросы борьбы с данной патологией. В то же время признание концепции сепсиса как особой формы реактивности макроорганизма в ответ на воздействие бактериальной условно патогенной микрофлоры, к тому же имеющей определенную генетическую предрасположенность, позволяет уже сейчас по-новому решать ряд терапевтических, эпидемиоло-

гических и организационных вопросов, связанных с профилактикой этой патологии.

Лечение больных сепсисом является непростой, во многом спорной и, безусловно, высокозатратной проблемой медицины. В принципе можно обозначить 3 основных направления терапии — воздействие на возбудителя, воздействие на иммунный ответ организма и восстановление органных дисфункций и гомеостаза в целом. Причем каждое из направлений представляет собой целую главу медицины.

С позиций требований медицины доказательств, достоверно эффективными методами лечения сепсиса являются два — рациональная антибактериальная терапия и терапия иммуноглобулинами для внутривенного введения.

Рациональная антибактериальная терапия включает правильный выбор стартовой терапии, метода введения и доз и своевременный переход на альтернативные препараты.

Выбор стартового антибиотика или антибиотиков зависит от таких характеристик заболевания, которые определяют наиболее вероятный спектр возбудителей. Это, прежде всего, время (по отношению к рождению), условия возникновения сепсиса и преморбидный фон ребенка.

Сепсис первых 72 ч жизни ребенка, как правило, представляет собой врожденный процесс (при условии антенатального инфицирования), что и определяет спектр микрофлоры его вызывающий. Сепсис, клинически манифестирующий в конце раннего неонатального периода (4—7-е сутки жизни) также внутриутробный, но обычно связан с интранатальным инфицированием в процессе родового акта, что также определяет спектр его возбудителей. Сепсис новорожденных 2—4-х недель жизни может быть следствием внебольничного инфицирования или проявлением госпитальной инфекции. Причем в обоих случаях большое значение приобретает локализация первичного септического очага, а при госпитальном сепсисе — характер отделения и инвазивных вмешательств (ИВЛ, катетеризация полостей, сосудов и др.). Нейтропении различного генеза и иммунодефицитные состояния оказывают влияние на характер чувствительности организма ребенка к различным возбудителям, нередко делая его избирательным по отношению к определенным возбудителям. Суммированные данные о вероятной этиологии сепсиса новорожденных и возможных участников смешанной инфекции в зависимости от сроков и условий инфицирования, входных ворот инфекции и преморбидного фона представлены в табл. 2. Очевидно, что эти характеристики сепсиса, определяющие для врача алгоритм выбора кардинального направления терапии — антибиотикотерапии, должны быть отражены в диагнозе, а, следовательно, и в классификации сепсиса новорожденных, проект которой мы предлагаем в табл. 3.

Второй вопрос, который встает перед врачом при выборе антибиотика, — это вопрос о целесообразности



Таблица 2

**Наиболее вероятная этиология сепсиса новорожденных в зависимости от его клинической характеристики**

Клиническая характеристика	Наиболее вероятные возбудители
Врожденный ранний сепсис новорожденных	<i>L. monocytogenis</i> <i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i>
Врожденный поздний сепсис новорожденных	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>S. agalactiae</i>
Неонатальный внебольничный сепсис: пупочный кожный ринофарингеальный отогенный кишечный урогенный	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>S. pyogenes</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i>
Неонатальный госпитальный сепсис	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>S. aureus et epidermidis</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>E. coli</i> <i>Acinetobacter spp. и др.</i>
Сепсис на фоне иммунодефицита: нейтропения	<i>S. aureus et epidermidis</i> <i>B. enterobacteriaceae</i> (нередко в сочетании с грибами <i>Candida</i> )
СПИД  первичные иммунодефициты	оппортунистическая микрофлора (нередко в сочетании с ЦМВИ)  <i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>S. aureus et epidermidis</i> <i>S. pyogenes</i>

Справедливости ради надо отметить, что в подавляющем большинстве случаев выбор врача останавливается именно на модели деэскалационной терапии, чему способствуют объективные и субъективные причины. Среди них основными являются стремительность развития патологического процесса у новорожденных и недостаточная лабораторная микробиологическая база большинства лечебных учреждений. Рекомендуемая нами программа выбора эмпирической терапии представлена в табл. 4.

Вторым общепризнанным направлением терапии сепсиса является иммунокоррекция. К настоящему времени предложено значительное число методов иммунокорректирующей терапии сепсиса новорожденных. Это — методы, основанные на плазмо- и гемофильтрации, трансфузии лейкоцитарной массы и заменном переливании крови, назначение препаратов тимуса (смесей цитокинов), отдельных цитокинов и блокаторов их рецепторов, использование препаратов поликлональных антител и гранулоцитарных факторов роста. За время своей работы мы имели возможность использовать на практике почти все из перечисленных методов и убедиться в определенной ограниченности их эффективности. В настоящее время признано, что только иммуноглобулины для внутривенного применения, особенно обогащенные IgM, и гранулоцитарные факторы роста (при сепсисе на фоне нейтропении) имеют доказанную эффективность и могут быть рекомендованы в широкую клиническую практику.

С позиций современной концепции сепсиса, как страдания, в основе патогенеза которого лежит ССВР, создавшаяся ситуация с иммунокоррекцией вполне объяснима. Неоднозначность изменений медиаторного ответа при ССВР, а особенно ситуация «медиаторного хаоса», априорно исключает эффективность эмпирического использования большинства методов и препаратов иммунокоррекции. Их использование может быть только исключительно индивидуальным и строго подобранным. А это требует, прежде всего, высокого технологического уровня обследования больных и стандартизации методов диагностики иммунных расстройств. Не говоря уже о том, что исследования иммунной регуляции у новорожденных находятся на начальном этапе изучения, отсутствие стандартизации, технические трудности (забор определенных количеств крови и др.), высокая стоимость исследований и отсутствие соответствующей лабораторной базы в большинстве клиник для новорожденных создают непреодолимые пока препятствия на пути индивидуализации иммунокорректирующей терапии.

Использование иммуноглобулинов для внутривенного введения и гранулоцитарных факторов роста при нейтропении (за исключением нейтропении Костмана) не требует уточнения характера медиаторных расстройств и имеет стабильно положительный результат.

ти назначения в качестве стартовой — деэскалационной антибактериальной терапии, основными положениями которой являются следующие [25]: 1) широкий спектр действия; позволяющий охватить всю группу вероятных возбудителей; 2) последующий переход (через 48—72 ч) на терапию суженного спектра по данным микробиологического обследования.

Таблица 3

## Проект классификации сепсиса новорожденных

Время и условия развития	Входные ворота инфекции (локализация первичного очага)	Клинические формы	Осложнения (проявления органной недостаточности)
Сепсис раннего неонатального периода: врожденный ранний сепсис врожденный поздний сепсис	Внутриутробный: антенатальное инфицирование интранатальное инфицирование	Септицемия	Септический шок Легочная недостаточность Сердечно-сосудистая недостаточность Острая почечная недостаточность Острая кишечная непроходимость и др.
Внебольничный сепсис новорожденных	Пупочный Легочный Кишечный Кожный Ринофарингеальный Урогенный Отогенный Катетерный и др.	Септикопиемия (с указанием метастатических септических очагов)	
Госпитальный (нозокомиальный) сепсис новорожденных			
Сепсис на фоне иммунодефицитного состояния			

Таблица 4

## Программа эмпирической антибактериальной терапии сепсиса новорожденных

Характеристика сепсиса	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Ранний врожденный сепсис	Ампициллин + аминогликозиды	Цефалоспорины 3-го поколения + + аминогликозиды Ингибиторзащищенные карбоксипенициллины + аминогликозиды
Поздний врожденный сепсис	Цефалоспорины 3-го поколения + + аминогликозиды	Гликопептиды Карбапенемы Ингибиторзащищенные карбоксипенициллины + аминогликозиды
Внегоспитальный сепсис: кожный ринофарингеальный легочный	Ингибиторзащищенные аминопенициллины + аминогликозиды Цефалоспорины 3-го поколения + + аминогликозиды	Гликопептиды Карбапенемы
кишечный урогенный	Цефалоспорины 3-го поколения + + аминогликозиды Ингибиторзащищенные аминопенициллины + аминогликозиды	Ингибиторзащищенные карбоксипенициллины + аминогликозиды Карбапенемы Метронидазол
Госпитальный сепсис	Цефалоспорины 3-го поколения с антисинегнойным действием + + аминогликозиды Пенициллины с антисинегнойным действием + аминогликозиды	Карбапенемы Гликопептиды Рифампицин Метронидазол

Таким образом, новый этап развития научной мысли, необходимость создания современных протоколов диагностики и лечения и формуляров терапии сепсиса ставят перед педиатрами, педиатрами-неонатологами, детскими хирургами и морфологами задачу унификации терминологии, классификации и принципов диагностики и терапии заболевания, чему и посвящена данная работа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдовский И. В. // БМЭ. — 1963. — Т. 20. — С. 251.
2. Билибин А. Ф. // Руководство по инфекционным болезням. / Под ред. А. Ф. Билибина и Г. П. Руднева. — М., 1967. — С. 513—536.
3. Ерюхин И. А., Светухин А. М., Шляпников А. С. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 10—13.
4. Руднов В. А. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Т. 4, № 17. — С. 18—23.
5. Дегтярева М. В. Функциональное состояние иммунной системы новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода: природа иммунной адаптации: Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2000.
6. Сотникова К. А., Самсыгина Г. А., Яцык Г. В. и др. // Педиатрия. — 1985. — № 5. — С. 58—62.
7. Ивановская Т. Е., Цинзерлинг А. В. // Патологическая анатомия. — М., 1976.
8. Шляпников С. А. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 7—10.
9. Девис П., Гетфорд Д. Инфекция плода и новорожденного: Пер. с англ. — М., 1985.
10. Матвеев М. П., Вихерева З. Н., Левицкая С. В. и др. // Педиатрия. — 1984. — № 9. — С. 5—8.
11. Долецкий С. Я., Лёнюшкин А. И. Гнойно-воспалительные заболевания новорожденных. — М., 1965.
12. Климко Н. Н. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 14—18.
13. Bone R. C., Spring C. L., Sibbald W. J. // Crit. Care Med. — 1992. — Vol. 20, № 6. — Suppl. 1. — P. 84—86.
14. Harris C. M., Polin R. A. // Pediatr. Clin. North Am. — 1983. — Vol. 30, № 2. — P. 243—258.
15. Clinical signs and etiological agents of pneumonia? Sepsis and meningitis in young infants: report of meeting. — Geneva, WHO, 1989.
16. Etiology and Clinical Signs of serious infections in young infants in developing countries: a WHO collaborative study. // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 1999. — Vol. 18, № 10. — Suppl. — P. 8—16.
17. Самсыгин С. А. // Детская хирургия. — 2000. — № 6. — С. 45—49.
18. Сидоренко С. В. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 70—71.
19. Самсыгина Г. А. Гнойно-воспалительные заболевания новорожденных (этиология, факторы риска, клинико-иммунологические критерии диагноза и тактика лечения): Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1986.
20. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М., 1998. — 347 с.
21. Непокучицкая Н. В. Характеристика некоторых показателей иммунного реагирования у детей с внутриутробной и постнатальной инфекцией: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
22. Алексеева В. В. Инфекции центральной нервной системы с затяжным течением у детей первого года жизни (клинико-иммунологическая характеристика и иммунокоррекция): Дисс. ... канд. мед. — М., 2000.
23. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А. // Росс. мед. вести. — 2000. — Т. 5, № 3. — С. 4—8.
24. Dhainaut J. F. // 4<sup>th</sup> European Congress of Chemotherapy and Infection. Scientific Discovery. — Paris, 2002. — P. 70.
25. Espjsito S., Principi N. // Pediatr. Drug. — 2001. — № 3. — P. 159—168.