© Г.А. Самсыгина, 2008

Г.А. Самсыгина

СЕПСИС И СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Кафедра детский болезней №1 ГОУ ВПО
Российского государственного медицинского университета Росздрава, Москва

В учении о сепсисе (С) новорожденных (СН), да и не только новорожденных, но даже и взрослых, в последние годы происходят большие изменения, обусловленные накоплением новых данных о патофизиологии этого страдания. С известен давно, но по-прежнему он привлекает внимание исследователей и практических врачей своей неординарностью и нерешенностью многих проблем, с ним связанных. Последнее определение СН было опубликовано в Национальном руководстве по неонатологии в конце 2007 г. [1], оно основывается на определении, созданном группой неонатологов-клиницистов и патологоанатомов в 2004 г. [2]: сепсис представляет собой патологический процесс, в основе которого лежит генерализованная ациклическая гнойно-воспалительная инфекция, вызванная условно-патогенной бактериальной микрофлорой, основой патогенеза которой является дисфункция иммунной, преимущественно фагоцитарной, системы организма с развитием неадекватной системной воспалительной реакции (СВР), очага (очагов) гнойного воспаления или бактериемии и полиорганной недостаточности.

Это определение включило в себя и мнение рабочей группы экспертов Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, основанное на многоцентровом анализе историй болезни новорожденных детей, больных С, за 2000–2003 гг. [3] и является наиболее последним и наиболее полным определением СН.

Известно, что СН имеет множество осложнений, среди которых синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), почечная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, недостаточность других органов и систем, но самым серьезным осложнением и смертельно опасным для больного ребенка является септический шок (СШ). Под СШ понимается развитие прогрессирующей артериальной гипотонии и тканевой и органной гипоперфузии,

не связанной с гиповолемией [1, 4]. Следует отметить, что прогрессирующая артериальная гипотония и гипоперфузия не устраняются проведением инфузионной терапии, а требуют назначения катехоламинов. Летальность при развитии СШ достигает 58–60%. Вообще же летальность от С составляет 30–40% [5–8].

Пересмотр трактовки понятия С, его классификации, диагностики и основных направлений терапии наиболее активно начался с 90-х годов прошлого века. Так, только в начале XXI века большинство исследователей пришли к заключению, что этиология С — это условно-патогенные бактериальные микроорганизмы. Дело в том, что период 70-х — начала 90-х годов прошлого века — это период, который характеризовался бурным развитием микробиологии. В результате в литературе и практике появился «сепсис», обусловленный патогенными микробами (сальмонеллезный, туберкулезный, гонококковый и др.), вирусами (цитомегаловирусный, герпесвирусный и др.), грибами (кандидосепсис) и даже паразитами (токсоплазменный сепсис). Эти термины до сих пор еще встречаются и в литературе, и практике [9, 10], хотя по МКБ X пересмотра имеется лишь бактериальный СН (Р36), а не вирусный, грибковый или паразитарный. Причем согласно той же классификации выделяется лишь С, обусловленный стрептококками группы В, стафилококками, кишечной палочкой, анаэробами и другими условно-патогенными микроорганизмами. Предполагается, что заболевание всеми прочими микроорганизмами (патогенными микроорганизмами, вирусами, простейшими, грибами) не вызывает С как такового, как самостоятельного заболевания, а только является одной из клинических форм данной инфекции.

Начиная с 90-х годов прошлого века начали выделять ранний СН (РСН) и поздний СН (ПСН). Но до настоящего времени исследователи и практики не определились о сроках выявления РСН и ПСН. Например, Флеминг П. и соавт. [11] под РСН понимают С, проявившийся в первые 72 ч жизни новорожденного ребенка. Гомелла Т.Л. и соавт. [12] понимают под РСН сепсис, выявившийся в течение первых 6–7 дней жизни ребенка, а Bellid L.L. и соавт. [13] — в течение первых 6 суток жизни. Н.П. Шабалов и Д.О. Иванов [8] под РСН понимают С, развившийся в течение первых 4–5 дней. Но вот что пишут Bellid L.L и Ohning B.L. [13] о частоте выявления РСН в различные дни раннего неонатального периода: в 85% случаев РСН проявляется в первые 24 ч жизни, еще в 5% случаев он выявляется между первыми 24 и 48 ч жизни ребенка. Таким образом, даже если считать РСН сепсис, проявившийся в первые 6 суток жизни, как это делают Bellid L.L. и Ohning B.L., то в 90% случаев РСН клинически выявляется в первые 2 суток жизни. Остальные 10% РСН клинически проявляются между 48 ч жизни и 6-ми сутками жизни ребенка [13]. Поэтому, наверно, правы Флеминг П. и соавт. [11], которые предлагают к РСН относить С, манифестирующий в первые 3 суток жизни ребенка. Тем более, что этот срок является оптимальным для реализации инфекции, вызванной условно-патогенной микрофлорой, когда инфицирование ребенка происходит анте- или интранатально, или сразу после рождения ребенка. Поэтому в Национальном руководстве по неонатологии указаны именно эти сроки жизни ребенка, т. е. первые 3 суток жизни.

Для РСН, как уже сказано, характерно внутриутробное инфицирование, преимущественно антенатальное. Реже встречается интранатальное и раннее постнатальное инфицирование. В связи с этим у ребенка отсутствует первичный гнойный очаг инфекции. Источником инфекции чаще всего являются микроорганизмы, колонизирующие родовые пути матери, хотя возможно и трансплацентарное инфицирование. К факторам риска развития РСН относится прежде всего недоношенность в силу того, что недоношенные дети обладают наиболее слабыми противоинфекционными барьерами на пути инфекционного агента и наиболее иммунологически не защищены против инфекции в силу особенностей их организма. По тем же причинам можно назвать и такие факторы риска, как внутриутробная гипотрофия и задержка внутриутробного развития плода. Таким образом, наиболее уязвимыми для РСН являются недоношенные и маловесные дети.

Кроме того, к факторам риска можно отнести преждевременный разрыв околоплодных оболочек, длительный безводный период (свыше 12 ч), лихорадочное состояние и наличие очагов инфекции у матери до и в родах (хориоамнионит, эндометрит и др.), мутные плохо пахнущие околоплодные воды, так как все эти факторы являются факторами, способствующими инфицированию плода и новорожденного ребенка [8].

Чаще заболевание протекает с признаками врожденной пневмонии, при наличии клинических проявлений СВР и полиорганной недостаточности. Реже в виде септицемии, под которой понимают присутствие микробов и/или их токсинов в кровеносном русле, при отсутствии явно выраженного очага инфекции. Морфологически и гистологически при септицемии выявляются признаки микробизма и миелоза паренхиматозных органов [2, 4]. В ряде случаев РСН сопровождается СШ.

РСН чаще всего обусловлен грамположительными кокками — коагулазонегативными стафилококками и *S. agalacticae,* относящимся к стрептококкам группы В, затем идет *E. coli* и реже другие представители семейства кишечных грамотрицательных бацилл и совсем редко грамположительная палочка листерия (*L. monocytogenis*) [13, 14].

При клинической манифестации С, начиная с 4-го дня жизни и позже, принято говорить о ПСН. При ПСН инфицирование новорожденного происходит только постнатально. Первичный очаг инфекции, как правило, присутствует. Чаще регистрируется септикопиемия, т. е. сепсис протекает с образованием одного или нескольких септикопиемических, метастатических, гнойно-воспалительных очагов. Типичным проявлением септикопиемии и ее критерием является однотипность возбудителя, выделяемого из очагов воспаления и из крови больного. А типичным метастатическим очагом является гнойный менингит. Факторами риска развития ПСН являются в первую очередь хирургические вмешательства и ожоги, перенесенные новорожденным. Также надо помнить об асфиксии и тяжелой перинатальной гипоксии, перенесенной новорожденным. Кроме того, играет роль и длительное пребывание новорожденного в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), на парентеральном питании и др. Наконец, нельзя сбрасывать со счетов наличие у новорожденного первичного иммунодефицита, например синдрома Ди-Джорджи.

Вызывается ПСН коагулазонегативными штаммами стафилококка, *S. aureus*, *E. coli,* и *Klebsiella pneumoniae*, а стрептококки группы В встречаются редко. Наряду со стафилококками и представителями семейства кишечных бацилл приобретают значение такие возбудители, как псевдомонады, энтерококки и β-гемолитические стрептококки группы А [13–16]. В структуре грамотрицательных возбудителей С, которые составляют около 35–40% всех случаев заболевания, в течение последних 10 лет произошли некоторые изменения. Увеличилась роль таких микроорганизмов, как *Pseudomonas spp., Klebsiella spp. и Enterobacter spp.* Как правило, эти микроорганизмы выступают в роли возбудителя С у пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ и парентеральном питании, у хирургических больных. Вообще же возбудитель ПСН и детей более позднего возраста (до 3 месяцев) определяется в зависимости от входных ворот инфекции и условий, в которых С возникает [4]. Так, в этиологии пупочного С ведущую роль играют коагулазонегативные стафилококки и *S. aureus*, в меньшей степени кишечная палочка, а в этиологии кожного и риноконъюнктивального С — стафилококки и β-гемолитические стрептококки группы А. Также имеется определенная избирательность спектра возбудителей ятрогенного С в зависимости от входных ворот инфекции. Например, при катетеризационном С преобладающую роль играют стафилококки или смешанная генерализованная инфекция, обусловленная ассоциацией стафилококков с грибами рода *Candida*. При абдоминальном госпитальном С актуальны такие возбудители, как энтеробактер и анаэробы [4].

По соотношению РСН и ПСН г. Москва приближается к данным развитых стран. Так, в г. Москве в 2004–2005 гг. среди новорожденных заболеваемость РСН была в 13 раз выше, чем заболеваемость ПСН, и занимала 3-е место после перинатальной гипоксии и респираторного дистресс-синдрома, в то время как заболеваемость ПСН занимала 7-е место и составляла 0,38 на 1000 живорожденных новорожденных.

СШ наблюдается, по данным различных авторов, с одинаковой частотой при септицемии и септикопиемии [4, 5, 15, 16]. В 80–85% случаев СШ развивается при С, вызванном грамотрицательными бациллами [15, 16]. Кокковая этиология заболевания реже является причиной развития СШ. Исключение составляют стрептококки группы В и энтерококки: при этой этиологии СШ развивается практически с такой же частотой (в 70–80% случаев), как и при грамотрицательной этиологии болезни [15].

Для клинической картины СШ у детей характерны стремительное, порой катастрофическое, нарастание тяжести состояния, прогрессирующая гипотермия, прогрессирующее угнетение безусловных рефлексов и реакции на раздражители, тахикардия, которая может сменяться брадикардией. Характерна усиливающаяся одышка при отсутствии инфильтративных изменений на рентгенограммах легких, появляется кровоточивость из мест инъекций, иногда появляется петехиальная сыпь или кровотечение со слизистых оболочек, пастозность, а затем и отечность всех тканей. Может наблюдаться дизгидрия — эксикоз в сочетании с отеком тканей и органов, особенно паренхиматозных. Но самым характерным признаком является постепенно нарастающая артериальная гипотензия, рефрактерная к введению адреномиметиков. Для СШ также характерно развитие синдрома ДВС крови с развитием тромбоцитопении потребления, коагулопатии потребления и депрессии фибринолиза. В таких случаях наряду с кровоточивостью могут стремительно развиваться множественные некрозы, в том числе и некрозы стенки тонкого кишечника, кортикальных отделов почек, миокарда, мозга и других органов, что и определяет особенности клинической картины страдания.

СШ сопровождается тяжелейшей гормональной дисфункцией, что кстати отличает его от С, протекающего без шока. Гормональная дисфункция характеризуется гиперкортизолемией, причем уровень кортизола в 4 раза и более выше нормы, в то время как при С уровень кортизола повышен не более чем в 2 раза. Характерен низкий уровень тиреоидных гормонов и ТТГ и крайне низкий уровень соматотропного гормона гипофиза (СТГ), гиперинсулинизм [15, 16]. Предполагают, что чрезмерная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая в норме обеспечивает

адекватную реакцию организма на стресс, лежит в основе чрезмерной СВР. Чрезмерная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при СШ способствует развитию неадекватной реакции на выброс АКТГ — разновидности скрытой надпочечниковой недостаточности [17]. Наряду с этим отмечается значительное снижение функциональной активности щитовидной железы, обусловливающее выраженное замедление окислительного метаболизма в клетках, что также ограничивает адаптивные возможности организма новорожденного. Низкое содержание СТГ в условиях базальной гиперкортизолемии способствует бурному развитию некротических процессов вследствие отсутствия действия СТГ, тормозящего процессы воспаления.

Развитие СШ в дебюте заболевания может привести к молниеносному течению С, для которого характерно катастрофическое нарастание тяжести состояния, полиорганной недостаточности и проявлений ДВС-синдрома. Летальный исход наступает в первые 3–5 дней болезни. Молниеносное течение встречается примерно в 15% С, но среди хирургических больных и при госпитальном С его частота достигает 20–25% [4, 8, 15, 16].

Еще одна до конца не разрешенная проблема СН — это диагностика С. Отсутствие четких критериев С не только является причиной поздно начатого полного объема терапии, но и способствует как гиподиагностике, так и гипердиагностике С.

Надо сказать, что в свое время (1985–1986 гг.) нами в поисках критериев диагноза С было проанализировано более 70 клинических и лабораторных признаков, их информативность и достоверность [16, 18]. Причем информативность критериев сравнивалась с таковой у новорожденных детей с тяжелой формой локализованной гнойно-воспалительной инфекции, куда входили остеомиелит, энтероколит, флегмона и менингит новорожденных. Из 14 наиболее часто встречающихся клинических симптомокомплексов с позиций доказательной медицины лишь один, а это был СШ, обладал высокой специфичностью и чувствительностью. Но СШ встречается лишь в 9–12% случаев СН. Поэтому были отобраны 7 наиболее часто встречающихся клинических симптомокомплексов, названных критериями вероятного диагноза С, а именно: длительная (свыше 3 дней) лихорадка или прогрессирующая гипотермия (< 35,5^{0}С), нарушение микроциркуляции в сочетании с тахикардией или брадикардией, дыхательная недостаточность, не связанная с синдромом дыхательных расстройств (СДР) или аспирацией, прогрессирующие отечный, геморрагический и желтушный синдромы, спленомегалия и шок. Наличие в клинической картине заболевания 4 из 7 перечисленных выше синдромокомплексов позволяет предположить (но не установить!) диагноз С и начать весь комплекс лечебных мероприятий.

Анализ лабораторных параметров, таких как показатели красной крови, уровень тромбоцитов, моноцитов и лимфоцитов периферической крови, СОЭ, КОС, протеинограмма крови, уровень пропердина, комплемента, лизоцима, уровень иммуноглобулинов крови и субпопуляций лимфоцитов, уровень показателей фагоцитоза, цитологические характеристики нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов периферической крови, данные коагулограмы, гормонометрии и бактериемии не выявили специфических для диагноза С критериев. Все изменения этих параметров с той или иной частотой и степенью выраженности встречались при всех формах гнойно-воспалительных заболеваний, отражая СВР, присущую любому патологическому состоянию. Конечно, при С эти изменения были более выраженные, более постоянные и чаще встречающиеся, что говорит о более выраженном синдроме СВР, но, однако, это не позволяет с позиций доказательной медицины использовать их в качестве диагностических критериев С.

В последние годы большое внимание уделяется С-реактивному протеину (СРП) [19, 20], интерлейкинам (ИЛ) 1β, 8, фактору некроза опухоли α (ФНОα) [19–21] и прокальцитонину [19, 20, 22– 24] в диагностике С, вернее, в диагностике СВР при СН. Однако проведенные исследования показали, что СРП как маркер СВР при СН не обладает высокой чувствительностью. Так, при РСН у детей, матери которых не получали во время беременности дексаметозон, чувствительность этого теста составила 57,6%, а у детей, матери которых получали дексаметазон во время беременности, она была еще ниже и составила лишь 44% [20]. Несколько более высокие показатели чувствительности и специфичности тестов продемонстрировали такие маркеры, как уровень ИЛ1β и ФНОα в сыворотке крови. Повышение уровня ИЛ1β свыше 20 нг/л оказалось чувствительным тестом (92,3%), но не специфичным (34,5%). В то же время ФНОα продемонстрировал низкую чувствительность (60%) при хорошей специфичности (85,2%) [20]. Таким образом, стало очевидным, что эти тесты (СРБ, ИЛ1β и ФНОα) не могут использоваться как маркеры СВР при СН детей. Иное дело ИЛ8. ИЛ8 свыше 70 нг/л показал достаточно высокую чувствительность (78,6%) и специфичность (90%) [20] и поэтому может быть использован в качестве маркера СВР при СН.

В последние годы, как уже говорилось, большое значение в диагностике СВР при С уделяется определению концентрации в сыворотке крови прокальцитонина [19, 22–24], пропептида гормона кальцитонина, синтезируемого в основном С-клетками щитовидной железы, но также клетками печени и другими клетками организма. В норме у здоровых людей его уровень в крови низкий и не превышает 0,5 мгк/л, при С он возрастает выше 2 мгк/л [10, 22]. Чувствительность и специфичность этого теста высоки (соответственно 81,8% и

96,7%) [20]. И, казалось бы, его можно с полным правом назвать маркером СВР при СН. Но по неясной пока причине у части даже абсолютно здоровых 2–7-дневных новорожденных детей тест на прокальцитонин дает повышенные результаты. Так, по данным Бирюковой Т.В. и соавт. [20], в 3,3% случаев в группе здоровых новорожденных различного гестационного возраста, обследованных на 3–4-е сутки жизни, прокальцитонин достигал 23,9 мкг/л. Инфекции у новорожденных не было выявлено. Эти данные требуют продолжения исследований как данного теста, так и поиска новых тестов. Так, в самое последнее время появился тест определения нейтрофильных CD64, которые оказались повышенными более чем в 2 раза у больных РСН. Чувствительность теста была равна 80%, а специфичность — 79%, на основании чего авторы делают вывод, что нейтрофильные CD64 могут рассматриваться в качестве маркера СН [25]. Пока же ИЛ8, прокальцитонин и, тем более, CD64 нейтрофилов определяются лишь в единичных лабораториях РФ. Поэтому диагноз СН основывается на следующем:

- длительная (свыше 3 дней) лихорадка или прогрессирующая гипотермия ($< 35{,}5^0$С);
- прогрессирующая дыхательная недостаточность при отсутствии признаков СДР и аспирации;
- прогрессирующие нарушения гемодинамики, особенно артериальная гипотензия, рефрактерная к инфузионной терапии;
- гиперлейкоцитоз $>15 \cdot 10^9$/л (для детей 1-го дня жизни $>30 \cdot 10^9$/л) или лейкопения$<4 \cdot 10^9$/л, нейтрофильный индекс* $>0{,}3$, тромбоцитопения $< 100 \cdot 10^9$/л;
- признаки полиорганной недостаточности, СШ.

Наличие хотя бы 3 из перечисленных выше признаков является веским основанием для предположения диагноза С и немедленного назначения эмпирической антибактериальной терапии и проведения всего необходимого объема лечебных мероприятий. При возможности определяют ИЛ8 и прокальцитонин. Однако понимая, что диагноз С до настоящего времени остается клиническим диагнозом, целесообразно в течение 7–10 дней ретроспективно подтвердить его или отвергнуть. Исчезновение признаков СВР параллельно с санацией очага инфекции и тем более отсутствие связи клинических проявлений СВР с инфекцией говорят против диагноза «сепсис» и требуют дальнейшего диагностического поиска. Диагноз С сразу устанавливается лишь при наличии первичного септического очага и метастатических пиемических очагов с единым возбудителем.

* Нейтрофильный индекс — это отношение числа незрелых нейтрофилов ко всему количеству нейтрофилов в анализе периферической крови.

И последняя проблема СН — это проблема своевременного и правильного лечения, правильного не столько с позиций правильного выбора антибиотиков, а с позиций широкого лечения С. При этом необходимо помнить, что весь объем медикаментозной терапии необходимо начинать как можно раньше. Показано, что терапия С, начатая в первые 6 ч развития процесса, значительно снижает летальность от этого тяжелого страдания [26].

Антибактериальная терапия является кардинальным направлением, определяющим этиологическую составляющую лечения С. Антибиотики при подозрении на С назначаются эмпирически, исходя из предположения о наиболее вероятном спектре возможных возбудителей инфекции у данного больного. Общие положения выбора антибактериальной терапии следующие [1, 4, 18]:

- выбор препаратов до уточнения этиологии заболевания осуществляется в зависимости от времени возникновения (РСН, ПСН), условий возникновения (в условиях терапевтического или хирургического отделений, ОРИТ или в домашних условиях), локализации первичного септического очага, если таковой имеется;
- препаратами выбора являются антибиотики с бактерицидным типом действия, обладающие активностью в отношении потенциально возможных возбудителей С, включая возбудителей-ассоциантов (деэскалационный принцип выбора антибиотикотерапии); при уточнении характера микрофлоры и ее чувствительности антибактериальное лечение корригируется путем смены препарата, перехода на монотерапию или перехода на препараты более узкого, целенаправленного спектра действия;
- при выборе антибиотиков предпочтение отдается препаратам, проникающим через гематоэнцефалический барьер и другие биологические барьеры организма и создающим достаточную терапевтическую концентрацию в ликворе, веществе мозга и других тканях организма (костная, легочная и др.);
- при выборе препаратов предпочтение отдается антибиотикам с наименьшей токсичностью (при этом обязательно учитывается характер органных нарушений у ребенка) и с возможностью внутривенного пути введения.

Надо сказать, что слова Д. Коэна [17], который сказал, что «... в настоящее время нет одного какого-либо универсального антибиотика, комбинации препаратов или режима терапии, которые можно было бы одинаково эффективно использовать у любого пациента с сепсисом», правомочны и для новорожденных детей. Поэтому так важно правильно выбрать антибиотики для лечения С. Это во многом определяет эффективность интенсивной терапии С. Основная цель этой терапии — оптимизация транспорта кислорода в условиях его повы-

шенного потребления путем гемодинамической и респираторной поддержки [10].

Инфузионная терапия принадлежит к первоначальным мероприятиям поддержания гемодинамики [10, 27]. Она направлена на восстановление адекватной тканевой перфузии, нормализацию метаболизма, коррекцию расстройств гомеостаза, снижение концентрации медиаторов воспалительной реакции и токсических метаболитов. С этой целью используются как кристаллоиды, так и коллоидные растворы [28]. Начинать следует с коллоидных растворов (свежезамороженная плазма, желатиноль, декстран, но не альбумин), которые вводят из расчета 20 мл/кг массы тела ребенка в первые 5–10 мин, а затем кристаллоиды — 40–60 мл/кг массы, но можно и в больших количествах [27]. При гипоперфузии тканей показан допамин, который повышает артериальное давление, главным образом за счет повышения сердечного выброса с минимальным действием на системное сосудистое сопротивление в дозе от 5 до 10 мкг/кг/мин или с артериальной вазоконстрикцией в дозе 10–15 мкг/кг/мин [10, 27]. Кроме того, под действием допамина снижается синтез и секреция ФНОα активированными макрофагами.

Респираторная поддержка не менее важна, чем поддержка гемодинамики, так как легкие очень рано становятся одним из первых органов-мишеней при С. Острая дыхательная недостаточность — один из ведущих признаков полиорганной недостаточности, поэтому состояние новорожденного с С должно строго контролироваться. Оптимальный уровень насыщения крови кислородом (выше 90%) можно поддерживать различными методами кислородотерапии (лицевая маска, носовые катетеры), при их неэффективности — перевод ребенка на ИВЛ.

При СШ и так называемой скрытой надпочечниковой недостаточности показаны глюкокортикоиды [27], причем предпочтение отдается малым дозам и гидрокортизону [10, 17, 29].

При С, сопровождающимся абсолютной нейтропенией (менее $1{,}5 \cdot 10^9$/л нейтрофилов), а также при повышении нейтрофильного индекса свыше 0,5 с целью иммунокоррекции используют трансфузии взвеси лейкоцитов из расчета 20 мл/кг массы тела ребенка каждые 12 ч до достижения уровня лейкоцитов $4{,}0–5{,}0 \cdot 10^9$/л в периферической крови. Этот метод лечения обусловлен ключевым значением нейтрофилов в патогенезе СВР при С. В последние годы вместо трансфузий взвеси лейкоцитов используют назначение рекомбинантных гранулоцитарных или гранулоцитарно-макрофагальных факторов роста [18, 27, 30]. Препараты назначают из расчета 5 мкг/кг массы тела больного в течение 5–7 дней. Следует помнить, что терапевтический эффект отмечается только на 3–4-й день терапии. Поэтому при молниеносном течении септического процесса более оправдано использование трансфузий лейкоцитной взвеси. Возможно сочетанное использование этих методов терапии.

Наконец, большие надежды в лечении СН возлагались и возлагаются на использование препаратов поликлональных антител. В этой области лидирующее место занимают иммуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ) [27]. ИГВВ, связывая и элиминируя многие из компонентов, вызывающих интоксикацию, способствуют деблокировке рецепторов и нормализации экспрессии антигенов. Они также способствуют восстановлению способности фагоцитов и эффекторов естественной цитотоксичности осуществлять противоинфекционную защиту, увеличивают количество рецепторов различных клеточных популяций, способных отвечать адекватной реакцией на влияние бактериальных индукторов, гормонов, интерферонов и других биологически активных веществ. Таким образом, ИГВВ способствуют повышению чувствительности иммунокомпетентных клеток организма к лекарственной терапии и повышают противоинфекционную защиту.

Рекомендуемая суточная доза составляет от 500 до 800 мг/кг массы, а длительность курса введения — от 3 до 6 суток. Введение ИГВВ должно проводиться в максимально ранние сроки после постановки диагноза.

В клинической практике используют стандартные иммуноглобулины, к которым относятся все препараты нормального донорского IgG. Механизм их действия и клинический эффект примерно одинаковы. Однако особо эффективными при сепсисе новорожденных являются препараты иммуноглобулинов, обогащенные IgM. В России они представлены одним препаратом — Пентаглобином (Биотест Фарма, Германия). Наличие в Пентаглобине иммуноглобулина класса М, первого иммуноглобулина, образующегося в ответ на антигенное раздражение и несущего антитела к эндотоксину и капсулярным антигенам грамотрицательных бактерий, сделало его чрезвычайно эффективным в лечении СН. Отмечено, что повышение уровня IgM в организме способствует ограничению продукции и повышению провоспалительных цитокинов и, соответственно, способствует ограничению общей воспалительной реакции организма, лежащей в основе развития полиорганной недостаточности при СШ и С. Использование Пентаглобина в лечении СН достоверно (более чем в 2 раза) снижает летальность от этого заболевания.

Таким образом, с позиций современной концепции С, в основе патогенеза которого лежит СВР, позволило существенно пересмотреть диагностику этого страдания и его лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Дегтярева М.В.* Сепсис. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М.: Геотар-Медиа, 2007: 673–687.

2. *Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г. и др.* Сепсис новорожденных. Приложение к журналу «Архив патологии». М., 2004.

3. *Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В. и др.* Объективные диагностический критерии сепсиса у новорожденных. Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005; 4 (4–5): 113–115.

4. *Самсыгина Г.А.* Сепсис новорожденных. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для врачей. Книга 1. Под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. М.: «Литтера», 2007: 218–237.

5. *Friedman G, Silva E, Vincent JL.* Has the mortality of septic shock changed with time? Crit. Care Med. 1998$; 26 (12): 2078–2086.

6. *Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analyses of incidence, outcome, and associated cost of care. Crit. Care Med. 2001; 29 (7): 1303–1310.

7. *Иванов Д.О.* Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: Автореф. … докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2002.

8. *Шабалов Н.П, Иванов Д.О.* Сепсис. Неонатология. Том 2. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2004: 7–42.

9. *Шабалов Н.П., Романюк Ф.П.* Неонатальный кандидоз. Педиатрия, 1995: 3: 77–81.

10. *Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Проценко Д.Н. и др.* Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. Сепсис в начале XXI века. Клинические рекомендации РАСХИ. Под ред. В.С. Савельева и Б.Р. Гельфанда. М: Литтера, 2006: 16–20.

11. *Флеминг П., Спидел Б., Марлоу Н., Дан П.М.* Перинатальные инфекции. Краткое руководство по неонатологии. Представительство «Boc ohmtda», 1993: 273–289.

12. *Гомелла Т.Л.. Каннингам М.Д.* Инфекционные болезни. Неонатология. М.: Медицина,1998: 369–407.

13. *Bellid LL, Ohning BL.* Neonatal sepsis. Medicine. Neonatology. Com. Inc, 2006: 351–369.

14. Etiology and Clinical Signs of serious infections in young infants in developing countries: a WHO collaborative study. The Pediatric Infectious Disease Journal. 1999; 18 (10) (Suppl.): 8–16.

15. *Abraham E, Matthay MA., Dinarello CA et al.* Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung ihjury, and acute respiratory distress syndrome: Time for a reevaluation. Crit. Care Med. 2000: 28: 232–235.

16. *Самсыгина Г.А.* Гнойно-воспалительные заболевания новорожденных (этиология, факторы риска, клинико-иммунологические критерии диагноза и тактика лечения): Автореф. … докт. мед. наук. М., 1985.

17. *Коэн Д.* Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002: 4 (4): 300–313.

18. *Самсыгина Г.А., Яцык Г.В.* Сепсис новорожденных. Руководство по педиатрии. Под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, Р.Р. Шиляева. Том Неонатология. Под ред. Г.В. Яцык, Г.А. Самсыгиной. М.: Изд. дом «Династия», 2006: 337–351.

19. *Franz AR, Kron M, Pohlandt F. et al.* Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infection. Pediatr. Infect. Dis. J. 1999; 18 (8): 666–671.

20. *Бирюкова Т.В., Солдатова И.Г., Володин Н.Н. и др.* Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интралейкина 8 и С-реактивного белка как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе. Педиатрия. 2007; 86 (4): 43–51.

21. *Солдатова И.Г.* Роль провоспалительных цитокинов, рецепторного антагониста интралейкина 1 в диагностике и лечении бактериальных инфекций у новорожденных детей: Автореф. … дисс. канд. мед. наук. М., 2003.

22. *Meisner MP.* Pathobiochtmistry and clinical use of procalcitonin. Clin. Chim. Acta. 2002: 323 (1–2): 17–29.

23. *Fernandez LA, Luaces CC, Garcia JJ et al.* Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infection in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. Pediatr. Infect. Dis. J. 2003; 22 (10): 895–903.

24. *Vazzalwar R, Pina-Rodrigues E, Puppala BL et al.* Procalcitonin as screening test for late-onset sepsis in preterm very low birth weight infant. J. Perinatol. 2005; 25 (6): 397–402.

25. *Bhandari V, Wang C, Rinder C et al.* Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. Pediatr. 2008; 121 (1): 129–134.

26. *Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1368–1377.

27. *Dellinger RP, Carlet JM, Masur H. et al.* Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit. Care Med. 2004; 32 (3): 858–873.

28. *Ngo NT, Cao XT, Kneen R. et al.* Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 204–213.

29. *Min M, U T, Aye M. et al.* Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health. 1995; 6: 573–579.

30. *Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K. et al.* A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulation factor with neonatal sepsis and neutropenia. Pediatrics. 2001; 107: 37–41.

© Учайкин В.Ф., 2008