

**М.В. КРАСНОВ, В.М. КРАСНОВ**

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, г. Чебоксары  
Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

## Сепсис у детей раннего возраста: современные критерии диагноза и принципы лечения

**Краснов Михаил Васильевич**

доктор медицинских наук,

профессор, заведующий кафедрой детских болезней

428027, г. Чебоксары, ул. Гладкова, д. 27, каф. детских болезней, тел.: (8352) 58-42-36

*В работе представлены современные данные о патогенезе сепсиса, роли микробного фактора в его развитии, клинические признаки системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности, критерии диагноза, подходы дифференциальной диагностики, современные принципы лечения, принципы антибактериальной терапии и использования современных иммунных препаратов.*

**Ключевые слова:** сепсис, полиорганная недостаточность, синдром системного воспалительного ответа, сепсис новорожденных, лечение.

**M.V. KRASNOV, V.M. KRASNOV**

## Sepsis at children of early age: modern criteria of the diagnosis and principles of treatment

*In work modern data about pathogenesis of sepsis, a role of the microbic factor in its development, clinical signs of the system inflammatory answer, polyorganic insufficiency, criteria of the diagnosis, approaches to differential diagnostics, modern principles of treatment, principles of antibacterial therapy and use of modern immune preparations are presented.*

**Keywords:** sepsis, polyorganic insufficiency, syndrome of the system inflammatory answer, sepsis of newborns, treatment.

В сознании многих поколений врачей представления о сепсисе ассоциированы с тяжелым недугом, имеющим фатальные последствия. Термин «сепсис» (Sepsis) в значении, близком к нынешнему пониманию, впервые был использован Гиппократом более двух тысяч лет назад. Он подразумевал под собой процесс патологического распада тканей, неизбежно сопровождающийся гниением, болезнью и смертью. И сейчас в начале XXI-го столетия сепсис, по-прежнему, остается одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости и стабильно высокой летальности [1, 3, 5, 9, 10].

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 [1, 3, 5, 6, 7, 9, 10]. Основанием 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 году, результаты которой были опубликованы в 1992 году. На ней были сформулированы и предложены для практического использования несколько понятий и определений — синдром системного ответа на воспаление (ССВО), синдром сепсиса, тяжелый сепсис и септический шок.

Таким образом, сепсис представляет собой генерализованную форму гнойно-воспалительной инфекции бактериальной природы, вызванную полиэтиологичной условно-патогенной микрофлорой, основой патогенеза которой является бурное



**Таблица 1**  
**Предположительная этиология сепсиса в зависимости от локализации первичного очага**

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	Streptococcus pneumoniae, Enterobacteriaceae (Klebsiella spp., E.coli), Staphylococcus aureus
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРИТ)	Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterobacteriaceae, Acinetobacter spp.
Брюшная полость	Enterobacteriaceae, Bacteroides spp., Enterococcus spp. Streptococcus spp.
Кожа и мягкие ткани	Staphylococcus aureus, Streptococcus spp., Enterobacteriaceae
Почки	Enterobacteriaceae (E.coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp.), Enterococcus spp.
Ротоглотка и синусы	Streptococcus spp, Staphylococcus spp. Анаэробы (Peptostreptococcus spp.)
После спленэктомии	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae
Внутривенный катетер	Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus; Реже – Enterococcus spp., Candida spp.

развитие системной воспалительной реакции, индуцированной инфекцией, неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления и недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие и развитие полиорганной недостаточности [1, 4, 9,10].

Что же составляет основу современной концепции сепсиса?

Основу современной концепции сепсиса составляет синдром системного ответа на воспаление (ССВО) (systemic inflammatory response syndrome — SIRS). Неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления и недостаточность механизмов, ограничивающих их эффект, являются причинами органо-системных повреждений.

**Этиология сепсиса.** Наиболее широко распространены разновидности сепсиса, причиной которых являются условно-патогенные микроорганизмы-аэробы (грамположительные и грамотрицательные): стафилококки (*S. epidermidis*, *S. aureus*), стрептококки (*Str. viridans*), кишечная палочка, *H. influenzae*, пневмококк, синегнойная палочка, клебсиелла и др. Возбудителями сепсиса могут быть также абсолютно патогенные микроорганизмы: микобактерии, менингококки, брюшнотифозная палочка. Чаще сепсис развивается у иммунокомпрометированных больных при нозокомиальных (внутрибольничных – госпитальных) инфекциях, для которых характерна спонтанная необратимость инфекционного процесса. Именно эти инфекции протекают ациклично и, по современным представлениям, являются «истинным сепсисом».

Руководствуясь этиологическим принципом определения разновидностей сепсиса, можно выделять бактериальный и грибковый, грамотрицательный и грамположительный сепсис. Грамотрицательный сепсис клинически протекает более тяжело. При этой разновидности сепсиса чаще регистрируют признаки септикопиемии с множественными вторичными пиемическими очагами, чаще развивается септический шок, существенно выше показатели летальности.

Существует определенная взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс (табл. 1).

**Патогенез.** Развитие органо-системных повреждений при сепсисе прежде всего связано с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления

провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток в других органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода.

Необходимо подчеркнуть, что для развития бурной системной воспалительной реакции (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. Диссеминация микроорганизмов, может вообще отсутствовать или быть кратковременной, трудноуловимой. Однако при этом запускается выброс провоспалительных цитокинов на дистанции от очага. Экзо- и эндотоксины бактерий также могут активировать их гиперпродукцию из макрофагов, лимфоцитов, эндотелия. Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, и формируют синдром системной воспалительной реакции [1, 3, 5, 7, 8, 9, 10].

Системный воспалительный ответ — стадийная активация клеток (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, лимфоцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов), продуцирующих цитокины и другие медиаторы и формирующих цитокиновую сеть. При чрезмерной активации это приводит к генерализации воспаления и явлениям системной альтерации. Помимо клинических проявлений (ССВО или SIRS-критерии), СВР имеет дополнительные лабораторные диагностические признаки: повышение концентрации прокальцитонина, белков — реактантов острой фазы воспаления (С-реактивный белок, фибронектин, другие белки-адаптогены) и цитокинов (IL-6, IL-8). При наличии ССВО очевидна высокая предрасположенность организма к возникновению сепсиса.

В развитии системного воспалительного ответа выделяют три основных этапа.

**1-й этап.** Локальная продукция цитокинов в ответ на действие микроорганизмов.

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, декретированные нейтрофильными гранулоцитами, всегда имеют провоспалительную направленность и делятся на цитокины, работающие в очагах острого воспаления (IL8, IL1, 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. Цитокиновая сеть занимает особое место среди медиаторов воспаления, которая контролирует процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности. Основными продуцентами цитокинов является Т-клетки и активированные макрофаги, а также, в той или иной степени, другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты посткапиллярных венул (ПКВ), тромбоциты и различные типы стромальных клеток. Цитокины вначале действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов, выполняя ряд защитных функций, участвуя в процессах заживления ран и защиты клеток организма от патогенных микроорганизмов [1, 3, 5, 8, 9, 10, 15].

**2-й этап.** Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток.

Роль выхода содержимого нейтрофильных гранул в процессе воспаления огромна: индуцируется агрегация тромбоцитов, выход гистамина, серотонина, протеаз, производных арахидоновой кислоты, факторов, активирующих свертывание крови, систем комплемента, кининов и др. Малые количества медиаторов способны активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами (интерлейкинами: IL-1, IL-6, IL-8, фактором некроза опухоли-TNF и др.) и их эндогенными антагонистами, такими как IL-4, IL-10, IL-13, растворимые рецепторы к TNF и др., получивших название противовоспалительных медиаторов. За счет поддержания баланса и контролируемых взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами, в нормальных условиях, создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. К системным адаптационным изменениям при остром воспалении можно отнести стрессорную реактивность нейроэндокринной системы, лихорадку, выход нейтрофилов в циркуляцию из сосудистого и костномозгового депо, усиление лейкоцитопоза в костном мозге, гиперпродукцию белков острой фазы в печени, развитие генерализованных форм иммунного ответа.

**3-й этап.** Генерализация воспалительной реакции.

При выраженном воспалении некоторые цитокины: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , INF- $\gamma$  (при вирусных инфекциях) могут проникать в системную циркуляцию, накапливаться там в количествах, достаточных для реализации своих эффектов. В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции. В качестве факторов системного повреждения могут выступать и любые нарушения гомеостаза, способные восприниматься иммунной системой как повреждающие или потенциально повреждающие.

На этой стадии синдрома СВР с позиций взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов возможно условное выделение двух периодов.

Первый, начальный период — период гипервоспаления, характеризующийся выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, окиси азота, что сопровождается развитием шока и ранним формированием синдрома полиорганной недостаточности (ПОН). Однако уже в данный момент происходит компенсаторное выделение противовоспалительных цитокинов, скорость их секреции, концентрация в крови и тканях постепенно нарастает, с параллельным снижением содержания медиаторов воспаления. Развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток — период «иммунного паралича». У некоторых больных в силу генетической детерминации или измененной под действием факторов внешней среды реактивности сразу происходит формирование устойчивой противовоспалительной реакции.

Грамположительные микроорганизмы не содержат в своей клеточной оболочке эндотоксин и вызывают септические реакции через другие механизмы. Запускающими септический ответ факторами могут являться компоненты клеточной стенки, такие как пептидогликан и тейхоевая кислота, стафилококковый протеин А и стрептококковый протеин М, расположенные на поверхности клеток, гликокаликс, экзотоксины. В этой связи комплекс реакций в ответ на инвазию грамположительными микроорганизмами является более сложным. Ключевым провоспалительным медиатором является TNF (tumor necrosis factor). Стержневая роль TNF в развитии сепсиса связана с биологическими эффектами данного медиатора: повышение прокоагулянтных свойств эндотелия, активация адгезии нейтрофилов, индукция других цитокинов, стимуляция катаболизма, лихорадки и синтеза «острофазных» белков. Генерализация повреждающих эффектов опосредована широкой распространенностью рецепторов к TNF и способностью других цитокинов осуществлять его либерацию. С практической точки зрения чрезвычайно важно отметить, что скорость реакций септического каскада резко возрастает в условиях гипоксии из-за экспрессии цитокиновых рецепторов на поверхности клеток.

В генезе острой сосудистой недостаточности, лежащей в основе септического шокового синдрома, ведущая роль отводится окиси азота (NO), концентрация которой увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макрофагов TNF, IL-1, IFN, а в дальнейшем секреция осуществляется и клетками гладкой мускулатуры сосудов и сами моноциты активируются под действием NO. В нормальных условиях NO выполняет роль нейротрансмиттера, участвует в вазорегуляции, фагоцитозе. Характерно, что нарушения микроциркуляции при сепсисе носят неоднородный характер: зоны дилатации сочетаются с участками вазоконстрикции.

*Полиорганная недостаточность (ПОН)* — патологическое состояние, которое формируется и прогрессирует в результате тяжелой неспецифической реакции организма на повреждение или инфекцию и сопровождается несостоятельностью двух и более органно-функциональных систем. При развитии ПОН формируется качественно иное патологическое состояние организма, опасность которого определяется скоростью возникновения и углубления дисфункции определенных органов системы.

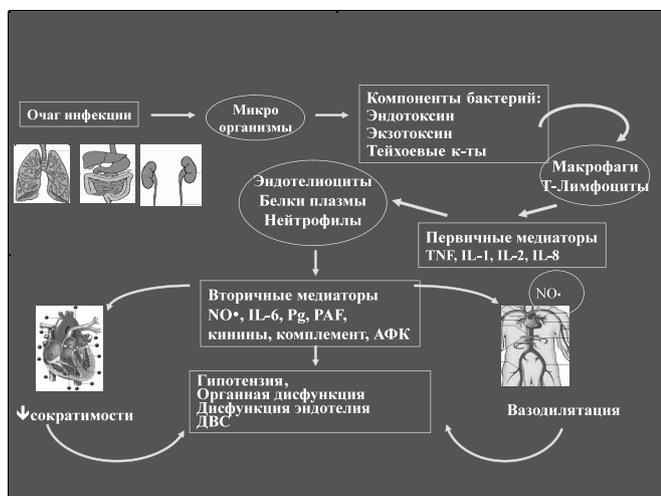
Для ПОН характерно поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами с временным преобладанием симптомов той или иной органной дисфункции — легочной, сердечной, почечной и других органных систем. Сроки выявления и динамика формирования отдельных синдромов весьма переменчивы, дисфункции разных органов могут встречаться в различных сочетаниях. Применительно к характеристике тяжелого сепсиса важно наличие дисфункции иммунной системы и развитие ее крайней формы — иммунной недостаточности

[1, 5, 9, 15]. В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые факторы повреждающего воздействия. В роли таковых выступают промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочевины, креатинин, билирубин), накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической, ПОЛ, нейромедиаторы), продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения типа индола, скатола, путресцина.

**Рисунок 1.**

**Патофизиология сепсиса и септического шока**

( Румянцев А.Г., Тимакова М.В., Чечельницкая С.М.. Сепсис и септический шок у новорожденных. М. 2005. 108 с.)



**Симптомы и течение.** Инкубационный период продолжается от нескольких часов до нескольких дней. При эндогенной инфекции длительность инкубационного периода определить трудно. По клиническому течению различают:

- острейший (молниеносный) сепсис, протекающий бурно с развитием септического шока и приводящий к летальному исходу в течение 1-2 дней;
- острый сепсис, который продолжается до 4 недель;
- подострый, длящийся до 3-4 месяцев;
- рецидивирующий сепсис, протекающий в виде обострений и ремиссий, длится до 6 месяцев;
- хронический сепсис может продолжаться до года и более.

Различают сепсис также от вида возбудителя (стафилококковый, пневмококковый, сальмонеллезный, анаэробный). Как указывалось выше, различают сепсис и от ворот инфекции и места первичного очага [1, 3, 5, 7, 9, 12, 13, 15].

Клиническая картина сепсиса многообразна. Она складывается из симптомов общей интоксикации и проявлений болезни, обусловленных первичным очагом и метастазами. Сепсис, как правило, начинается остро, однако он всегда предполагает наличие входных ворот, а также явного или скрытого первичного очага. У некоторых больных (около 25%) до развернутой характерной картины сепсиса наблюдается состояние, которое В. Г. Бочоришвили (1981) обозначил как предсепсис. Признаки, связанные с воротами инфекции и первичным очагом, не всегда обнаруживаются достаточно отчетливо, особенно при скрытых очагах инфекции (эзофагит, флебит). Может иметь место интоксикация, проявляющаяся в типичных случаях лихорадкой, чаще интермиттирующего типа с резко выраженным ознобом (в момент прорыва возбудителя в кровь). Реже бывает лихорадка постоянного типа. Лихорадка держится на высоких цифрах.

Состояние больного быстро становится тяжелым. Кратковременное возбуждение в начале болезни быстро сменяется заторможенностью. Нарастает анемия.

Кожа имеет бледновато-субиктеричный цвет. На коже как следствие развития тромбгеморрагического синдрома и септических заносов появляется экзантема в виде пустул, пузырьков, мелких и более крупных кровоизлияний. Геморрагии могут быть также в конъюнктиву склер и слизистые оболочки полости рта. Развиваются артриты, остеомиелиты, миозиты и абсцессы мышц. Пульс учащается до 120-150 уд/мин., лабильный, наблюдается одышка, не связанная с поражением органов дыхания. АД снижается, границы сердца расширены, тоны приглушены. При поражении клапанов сердца выслушиваются органические шумы. Возможны инфаркты легкого, абсцесс и гангрена легкого, гнойный плеврит.

Очень часто в результате эмболий развивается геморрагический нефрит. Занос инфекции в почки может сопровождаться циститами, пиелитами, паранефритами.

В головном мозге наблюдаются абсцессы с разнообразной общей и очаговой симптоматикой. Вовлекаются в процесс и мозговые оболочки (гнойный менингит). Меняются данные лабораторных исследований — прогрессирует анемия (за счет гемолиза и угнетения кроветворения), число лейкоцитов значительно повышается, однако в тяжелых случаях вследствие резкого угнетения кроветворных органов может наблюдаться и лейкопения. Характерен нейтрофилез со сдвигом ядерной формулы влево (до юных и миелоцитов); СОЭ значительно повышена (до 30-60 мм/ч и более). Отмечается повышенное содержание билирубина (до 35-85 мкмоль/л) и остаточного азота в крови. Свертываемость крови и протромбиновый индекс понижены (до 50-70%), снижено также содержание кальция и хлоридов в крови. Содержание общего белка снижено, особенно за счет альбуминов, уровень глобулинов (α- и γ-глобулины) повышается. В моче — белок, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, содержание хлоридов понижено, мочевины и мочевой кислоты — повышено. Описанные изменения характерны для острого сепсиса, вызванного различными возбудителями. Непременными симптомами развернутой картины сепсиса являются признаки полиорганной недостаточности (табл. 2).

Этиология сепсиса отражается на клинической симптоматике. Остановимся на особенностях стафилококкового сепсиса, который встречается довольно часто и протекает очень тяжело. Острейший (молниеносный) стафилококковый сепсис наблюдается редко, но протекает исключительно тяжело, с потрясающим ознобом, высокой лихорадкой, тяжелой интоксикацией, цианозом, быстрым падением АД. Может привести к смерти больного в течение 1-2 дней. Метастазов при этой форме не обнаруживается. Чаще стафилококковый сепсис протекает в острой форме.

Воротами инфекции служат поражения кожи и подкожной клетчатки (фурункул, карбункул, пустула, импетиго, панариций) или слизистых оболочек зева, респираторного тракта и мочевых путей. Температурная кривая гектического, неправильно, реже постоянного типа. На коже отмечаются геморрагии, ломкость сосудов повышена, может быть гнойничковая сыпь, кровоизлияния в слизистые оболочки. Рано увеличиваются печень и селезенка. Часто наблюдаются многочисленные гнойные метастазы (в почках, эндокарде, в мышцах), остеомиелиты, панариции, артриты. Стафилококковый гной густой, гомогенный, желтоватого цвета. В крови лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, СОЭ повышена. Стафилококковый сепсис может принимать рецидивирующее течение, когда лихорадка и обострения (что связано с формированием новых очагов) сменяются ремиссиями. Эта картина наблюдается до полугода и больше. Хронический стафилококковый сепсис может длиться несколько



Таблица 2

Клинические и лабораторные критерии органной недостаточности при сепсисе (R. Balk и соавт., 2001)

Системы	Критерии органной недостаточности	
	клинические	лабораторные
Респираторная	тахипноэ, ортопноэ, цианоз, ИВЛ или без РЕЕР	PaO <sub>2</sub> < 70 мм рт. ст SaO <sub>2</sub> < 90% PaO <sub>2</sub> FiO <sub>2</sub> < 300
Почечная	олигурия анурия	увеличение креатинина
Печеночная	желтуха	Гипербилирубинемия, увеличение АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, гипоальбуминемия, увеличение протромбинового времени
Сердечно-сосудистая	Тахикардия, гипотензия, аритмии, необходимость гемодинамической 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 энтерального 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

ко лет, сопровождается множественными метастазами и приводит к амилоидозу внутренних органов.

При сепсисе, обусловленном *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка), на первый план выступают признаки общей интоксикации, хотя развивается он как осложнение локализованной инфекции (раны, ожоги и др.). При этом часто отделяемое ран окрашивает повязки в сине-зеленый цвет, такого же цвета могут быть фибриновые налеты на раневой поверхности. Обильное жидкое отделяемое имеет гнилостный запах. Сепсис развивается чаще при ожогах III и IV степени, после флегмон, перитонитов и др. Лихорадка и другие проявле-

ния общей интоксикации резко выражены и быстро нарастают. Вторичные очаги (метастазы) могут локализоваться в легких, суставах, мочеполовых органах.

Анаэробный сепсис чаще начинается с локальных поражений в области головы и шеи (язвенно-некротический гингивит, поражение миндалин, глотки, синуситы, отиты, остеомиелиты), а также после операций на органах брюшной полости. Сепсис начинается бурно, протекает тяжело. Температура тела достигает 40°C и выше, температурная кривая чаще гектическая. Может развиваться септический шок. Для вторичных очагов характерно быстрое абсцедирование. Развиваются абсцессы

Таблица 3

Критерии органной дисфункции при сепсисе (A. Baue, E. Faist, D. Fry, 2000)

Система/орган	Клинико-лабораторные критерии
Сердечно-сосудистая система	Систолическое АД $\leq 90$ мм Hg или среднее АД $\leq 70$ мм Hg в течение не менее 1 часа, несмотря на коррекцию гиповолемии
Мочевыделительная система	Мочеотделение < 0,5 мл/кг/ч в течение 1 часа при адекватном волевическом восполнении или повышение уровня креатинина в два раза от нормального значения
Дыхательная система	Респираторный индекс (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) $\leq 250$ или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме или необходимость проведения ИВЛ
Печень	Увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2-х дней или повышение уровня трансаминаз в два раза и более от нормы
Свертывающая система	Число тромбоцитов < 100000 мм <sup>3</sup> или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х дней
Метаболическая дисфункция	pH $\leq 7,3$ дефицит оснований $\geq 5,0$ мЭк/л лактат плазмы в 1,5 раз выше нормы
ЦНС	Балл по шкале Глазго менее 15



**Таблица 4**  
**Критерии диагностики сепсиса и классификация ACCP\SCCM (1992)**

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) — системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется двумя или более из следующих признаков: – температура 38°C или ≤36°C – ЧСС ≥90/мин – ЧД >20/мин или гипервентиляция (PaCO <sub>2</sub> ≤32мм рт.ст.) – Лейкоциты крови >12·10 <sup>9</sup> /мл или <4·10 <sup>9</sup> /мл, или незрелых форм >10%
Сепсис — синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и 2-х или более признаков синдрома системного воспалительного ответа
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушениями тканевой перфузии. Проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов
Дополнительные определения	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по 2 и более системам органов
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

мозга (85% всех абсцессов связано с анаэробной инфекцией), абсцесс печени, легких. Чаще это связано с инфекцией *V. fragilis*. Этот микроорганизм обладает уникальной среди анаэробов способностью вызывать абсцедирование без участия других микробов. Это связано с наличием особого капсульного полисахарида. При других анаэробных инфекциях абсцессы могут формироваться лишь в присутствии других синергически действующих микроорганизмов.

Диагностика сепсиса и оценка тяжести. Обследование пациента с подозрением на сепсис соответствует принятым стандартам и состоит из следующих пунктов:

**Сбор анамнеза**

Общее физикальное обследование с обязательным определением: АД, среднего АД (по SOFA), ЧСС, ЧДД, термометрии, пульсоксиметрии (SaO<sub>2</sub> — мониторинг контроль), ЦВД (после катетеризации центральной вены), давления заклинивания легочных капилляров (при возможности использовать данную технологию).

*Лабораторное обследование:* группа крови, резус-фактор, общий анализ крови (полный), лактат плазмы крови, содержание С-реактивного белка, содержание прокальцитонина (при возможности лаборатории), коагулограмма, АЧТВ, общий белок, белковые фракции, билирубин, мочевины, креатинин, глюкоза крови, электролиты и осмолярность плазмы, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, бактериологическое исследование отделяемого из предполагаемого источника сепсиса (на стерильность, чувствительность микрофлоры к антибиотикам) до начала антибактериальной терапии.

Дополнительные методы исследования для верификации источника инфекции и оценки состояния пациента: ЭКГ, УЗИ, рентгенография, дополнительные диагностические мероприятия, зависящие от особенностей клинической ситуации.

*Для верификации диагноза:* консультация профильных специалистов, консультация терапевта, консилиум.

Диагностические мероприятия должны быть выполнены как

можно быстрее. В случае нестабильного состояния пациента исследования необходимо проводить на месте (в ПИТ).

Оценка функциональной органно-системной состоятельности при сепсисе может осуществляться по критериям A. Vaue et al. или шкалы SOFA (табл. 3).

Критерии диагностики и классификация ACCP представлены в таблице 4, 5.

**Микробиологическая диагностика**

**Бактериемия и сепсис.** Бактериемия — выделение микроорганизмов из крови — является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Отсутствие бактериемии не должно исключить возможность диагноза при наличии обозначенных выше критериев сепсиса. Даже при самом скрупулезном соблюдении техники забора крови и использовании современных микробиологических технологий даже у самых тяжелых больных частота выявления бактериемии, как правило, не превышает 45%. Обнаружение микроорганизмов в кровотоке у лиц без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспаления может расцениваться как транзиторная бактериемия и не быть обусловлена септическим процессом. Однако микробиологические исследования, в том числе крови, при строгом соблюдении техники ее забора и транспортировки являются обязательным компонентом диагностического поиска, даже при подозрении о возможности сепсиса. Стойкая гипертермия, озноб, гипотермия, лейкоцитоз, признаки полиорганной дисфункции являются категорическими показаниями для микробиологического исследования крови. Пробы крови необходимо забирать как можно раньше от начала лихорадки, 2-3 раза с интервалом в 30-60 минут.

**Клиническая значимость регистрации бактериемии может заключаться в следующем:**

- подтверждении диагноза и определении этиологии инфекционного процесса;
- доказательстве механизма развития сепсиса (например, катетер-связанная инфекция);

**Таблица 5**  
**Диагностические критерии сепсиса**

<b>Инфекция, предполагаемая или подтвержденная в сочетании с несколькими из следующих критериев:</b>
Общие критерии
Гипертермия, температура >38,3оС
Гипотермия, температура <36оС
Частота сердечных сокращений >90/мин (>2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона)
Тахипноэ
Нарушение сознания
Необходимость инфузионной поддержки (>20 мл/кг за 24 часа)
Гипергликемия (>7,7 ммоль/л) в отсутствие сахарного диабета
Критерии воспаления
Лейкоцитоз >12·10 <sup>9</sup> /л
Лейкопения <4·10 <sup>9</sup> /л
Сдвиг в сторону незрелых форм (>10%) при нормальном содержании лейкоцитов
Содержание С реактивного белка в крови >2 стандартных отклонений от нормы
Содержание прокальцитонина в крови >2 стандартных отклонений от нормы
Гемодинамические критерии
Артериальная гипотензия: АДсист. <90 мм рт. ст., АДср. <70 мм рт. ст., или снижение АДсист более, чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых) или снижение АДсист как минимум на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы.
Сатурация SVO <sub>2</sub> >70%
Сердечный индекс >3,5 л/мин/М <sup>2</sup>
Критерии органной дисфункции
Артериальная гипоксемия PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300
Острая олигурия <0,5 мл/кг·час
Повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг%).
Нарушения коагуляции: АПТВb >60 сек. или МНОс >1,5.
Тромбоцитопения <100·10 <sup>9</sup> /л
Гипербилирубинемия >70 ммоль/л
Парез кишечника (отсутствие кишечных шумов)
Показатели тканевой гипоперфузии
Гиперлактатемия >1 ммоль/л
Симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность конечностей
аАДсист — систолическое артериальное давление, АДср — среднее артериальное давление. ; bАЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; сМеждународное нормализованное отношение

— для некоторых ситуаций аргументации тяжести течения патологического процесса (септический эндокардит, синегнойная и клебсиеллезная инфекция);

— обосновании выбора или смены режима антибиотикотерапии;

— оценке эффективности терапии.

Микробиологическая диагностика сепсиса является определяющей в выборе адекватных режимов антибактериальной терапии. Результаты этиотропной терапии сепсиса значительно лучше, нежели эмпирической. При соблюдении строгих требований к правильному забору материала и использовании современных методик частота выделения микроорганизмов из биосубстрата заметно повышается.

Выделение микроорганизма из крови (в норме стерильной жидкости) весьма важно для этиологического диагноза. При выделении типичных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибы, диагностическую значимость имеет даже одна положительная гемокультура. Однако при выделении микроорганизмов, которые являются кожными сапрофитами и могут контаминировать пробу (*Staphylococcus epidermidis*, другие коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды), для подтверждения истинной бактериемии требуется две положительные гемокультуры.

*Для проведения адекватной микробиологической диагностики сепсиса следует строго соблюдать следующие правила:*

1. Кровь для исследования необходимо забирать до назначения антибиотиков. В условиях невозможности отмены антибиотиков при сепсисе, взятие крови следует выполнять непосредственно перед очередным введением препарата.

2. Необходимым минимумом забора является две пробы, взятые из вен разных верхних конечностей с интервалом 30 минут. Оптимальным является забор трех проб крови, что существенно повышает возможность выявления возбудителя. Большее количество проб не имеет преимуществ перед трехкратным забором в плане частоты выявления бактериемии. Забор крови на высоте лихорадки не повышает чувствительности метода (категория доказательности С).

3. Кровь для исследования необходимо забирать только из периферической вены. Не показано преимуществ забора крови из артерии (категория доказательности С).

4. Оптимальным является использование стандартных коммерческих флаконов с готовыми питательными средами, а не флаконы с питательными средами, закрытые ватно-марлевыми флаконами, приготовленными в лаборатории.

5. Забор крови из периферической вены следует проводить с тщательным соблюдением асептики. Кожу в месте венепункции обрабатывают раствором йода или повидон-йода концентрическими движениями от центра к периферии в течение минимум 1 минуты. Непосредственно перед забором кожу обрабатывают 70% спиртом. При проведении венепункции используют стерильные перчатки. Крышку флакона со средой обрабатывают спиртом. Для каждой пробы забирают 10 мл крови.

Достоверный диагноз сепсиса основывается на следующих признаках: клинические проявления инфекции или выделение возбудителя, наличие ССВР, лабораторные маркеры системного воспаления (специфичным является повышение в крови уровня прокальцитонина, С-реактивного протеина, а также интерлейкинов (1,6,8,10 и фактора некроза опухоли).

#### **Лечение сепсиса**

Тактика лечения сепсиса включает в себя первичную и базисную интенсивную терапию. Первичная интенсивная терапия включает в себя:



**Таблица 6**

**Рекомендации по антибактериальной терапии сепсиса с неустановленным первичным очагом**

Условие возникновения	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Сепсис, манифестировавший во внебольничных условиях <sup>1</sup>	Амоксициллин/клавуланат +/- аминогликозид Цефтриаксон +/- метронидазол Цефотаксим +/- метронидазол Ампициллин/сульбактам +/- аминогликозид	Ципрофлоксацин +/- метронидазол Офлоксацин +/- метронидазол Пефлоксацин +/- метронидазол Левифлоксацин +/- метронидазол Моксифлоксацин
Сепсис, манифестировавший в условиях стационара, АРАСНЕ <15, без ПОН	Цефепим +/- метронидазол Цефоперазон/сульбактам	Имипенем Меропенем Цефтазидим +/- метронидазол Ципрофлоксацин +/- метронидазол
Сепсис манифестировавший в условиях стационара, АРАСНЕ >15 и/или ПОН <sup>2</sup>	Имипенем Меропенем	Цефепим +/- метронидазол Цефоперазон/сульбактам Ципрофлоксацин +/- метронидазол

1. При тяжелом сепсисе с ПОН или критическом состоянии пациента наибольший клинический эффект ожидается при назначении карбапенема (имипенем, меропенем, эртапенем) или цефепима с метронидазолом или новых фторхинолонов (левифлоксацин, моксифлоксацин).

2. При высоком риске MRSA следует обсудить целесообразность присоединения ванкомицина или линезолида к любому режиму терапии

**Таблица 7**

**Рекомендации по антибактериальной терапии сепсиса с установленным первичным очагом**

Локализация первичного очага	Характер инфекции	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Брюшная полость	Внебольничная	Амоксициллин/клавуланат +/- аминогликозид (гентамицин, нетилмицин) Цефотаксим + метронидазол Цефтриаксон + метронидазол	Ампициллин/сульбактам +/- аминогликозид (гентамицин, нетилмицин) Левифлоксацин + метронидазол Моксифлоксацин Офлоксацин + метронидазол Пефлоксацин + метронидазол Тикарциллин/клавуланат Цефуросим + метронидазол +/- аминогликозид (гентамицин, нетилмицин) Эртапенем
	Нозокомиальная АРАСНЕ <15, без ПОН	Цефепим + метронидазол Цефоперазон/сульбактам	Имипенем Левифлоксацин + метронидазол Меропенем Цефтазидим + метронидазол Ципрофлоксацин + метронидазол
	Нозокомиальная АРАСНЕ >15 и/или ПОН	Имипенем Меропенем	Цефепим + метронидазол Цефоперазон/сульбактам +/- амикацин Ципрофлоксацин + метронидазол +/- амикацин
Легкие	Нозокомиальная пневмония вне ОРИТ	Левифлоксацин Цефотаксим Цефтриаксон	Имипенем Меропенем Офлоксацин Цефепим Эртапенем
	Нозокомиальная пневмония в ОРИТ, АРАСНЕ <15, без ПОН	Цефепим Цефтазидим + амикацин	Имипенем Меропенем Цефоперазон/сульбактам +/- амикацин Ципрофлоксацин +/- амикацин
	Нозокомиальная пневмония в ОРИТ, АРАСНЕ >15 и/или ПОН1	Имипенем Меропенем	Цефепим +/- амикацин

Кожа, мягкие ткани, кости	III уровень поражения (кожа, подкожная клетчатка, фасции, мышцы)	Амоксициллин/клавуланат Левифлоксацин +/- клиндамицин или метронидазол	Имипенем Меропенем Цефепим + клиндамицин или метронидазол Цефотаксим/цефтриаксон + клиндамицин или метронидазол Ципрофлоксацин/офлоксацин + клиндамицин или метронидазол Эртапенем
Кожа, мягкие ткани, кости	С вовлечением костей	Имипенем Меропенем Цефепим + метронидазол или клиндамицин	Левифлоксацин + метронидазол Цефотаксим/цефтриаксон + клиндамицин или метронидазол Цефоперазон/сульбактам Ципрофлоксацин/офлоксацин + клиндамицин или метронидазол
	Некротизирующие инфекции	Имипенем Меропенем	Цефепим + клиндамицин Цефотаксим/цефтриаксон + клиндамицин
	Укусы	Амоксициллин/клавуланат	Доксициклин
	На фоне трофических нарушений	Предложить однозначные рекомендации по лечению данной группы инфекций не представляется возможным, в связи с крайним разнообразием клинических форм и этиологии. Для выбора режима антибактериальной терапии необходима консультация специалистов по антибактериальной терапии.	
Почки	Внебольничный	Офлоксацин Цефотаксим Цефтриаксон	Левифлоксацин Моксифлоксацин Ципрофлоксацин
	Нозокомиальный <sup>2</sup>	Левифлоксацин Офлоксацин Ципрофлоксацин	Имипенем Меропенем Цефепим
После спленэктомии		Цефотаксим Цефтриаксон	Амоксициллин/клавуланат Имипенем Левифлоксацин Меропенем Цефепим
ЦНС	Внебольничные инфекции, в том числе открытые травмы черепа и позвоночника	Цефотаксим Цефтриаксон	Меропенем Хлорамфеникол
	Нозокомиальные инфекции <sup>1</sup>	Меропенем Цефепим	Пефлоксацин Хлорамфеникол
Катетер-ассоциированный		Ванкомицин Линезолид	Оксациллин + гентамицин Цефазолин + гентамицин Рифампицин + ципрофлоксацин (ко-тримоксазол) Фузидиевая кислота + ципрофлоксацин (ко-тримоксазол)

- мероприятия по стабилизации состояния пациента,
- выполнение диагностических мероприятий,
- выполнение манипуляций, необходимых для проведения интенсивной терапии.

Базисная интенсивная терапия включает в себя ряд задач, решаемых параллельно.

#### Мероприятия по организации лечения сепсиса:

- При подозрении на сепсис пациент переводится в реанимационное отделение.
- Ставится в известность руководство отделением и больницей.
- Заказываются и доставляются необходимые медикаменты, инфузионные среды, вызывается лаборатория.

При первой возможности собирается консилиум, в который включаются заведующие отделениями, заместитель главного врача по лечебной работе.

Принимаются меры для вызова главных специалистов — реаниматолога, хирурга, акушера-гинеколога, терапевта, клинического фармаколога.

Обязательные манипуляции: катетеризация центральной и периферической вен, катетеризация мочевого пузыря (при септическом шоке), при явлениях кишечной непроходимости — постановка назогастрального зонда.

Принципиальные положения интенсивной терапии. Эффективная интенсивная терапия (ИТ) сепсиса возможна только при условии полноценной хирургической санации очага инфекции и адекватной антимикробной терапии (табл. 6, 7, 8). Неадекватная стартовая антимикробная и интенсивная терапия — основные факторы риска летального исхода у больных с сепсисом.

Основная цель интенсивной терапии — оптимизация транспорта кислорода в условиях его повышенного потребления, характерного для тяжелого сепсиса и септического шока. Это направление лечения реализуется посредством гемодинамиче-



**Таблица 8**  
**Рекомендации по этиотропной терапия сепсиса**

Микроорганизмы	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Грамположительные микроорганизмы		
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Оксациллин, Цефазолин	Амоксициллин/клавуланат Цефуросим, Левофлоксацин Моксифлоксацин
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Ванкомицин, Линезолид	Рифампицин + ко-тримоксазол (ципрофлоксацин) Фузидиевая кислота + ко-тримоксазол (ципрофлоксацин)
<i>Streptococcus viridans</i>	Ампициллин, Бензилпенициллин	Ванкомицин, Цефотаксим, Цефтриаксон
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефотаксим, Цефтриаксон, Цефепим	Ампициллин, Бензилпенициллин Ванкомицин, Имипенем, Левофлоксацин, Меропенем, Моксифлоксацин
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ампициллин + гентамицин	Ванкомицин +/- гентамицин Линезолид
<i>Enterococcus faecium</i>	Линезолид	Ванкомицин + гентамицин
Грамотрицательные микроорганизмы		
<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> ,	Амоксициллин/клавуланат Цефотаксим, Цефтриаксон	Имипенем, Меропенем, Фторхинолон1 Цефепим
<i>K.pneumoniae</i> <i>P.vulgaris</i> ,	Имипенем, Меропенем	Амикацин, Цефепим Цефоперазон/сульбактам, Цефотаксим, Цефтриаксон, Ципрофлоксацин
<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter</i> <i>spp.</i> , <i>Serratia spp.</i>	Имипенем, Меропенем Цефепим	Амикацин, Цефотаксим, Цефтриаксон Ципрофлоксацин
<i>Acinetobacter spp.</i>	Имипенем, Меропенем Цефоперазон/сульбактам	Ампициллин/сульбактам Цефтазидим + амикацин Ципрофлоксацин + амикацин
<i>P.aeruginosa</i>	Меропенем, Цефтазидим +/- амикацин Цефепим +/- амикацин	Имипенем Цефоперазон/сульбактам +/- амикацин Ципрофлоксацин +/- амикацин
<i>Burkholderia cepacia</i>	Меропенем, Ципрофлоксацин	Цефтазидим, Цефоперазон, Ко-тримоксазол
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Тикарциллин/клавуланат Доксидецилин
<i>Candida spp.</i>	Флуконазол, Амфотерицин В	Каспофунгин

ской и респираторной поддержки. Следует отметить, что необходимость респираторной поддержки совершенно не означает обязательность применения ИВЛ!

Обязательно назначение лечения сепсиса профильными специалистами исключительно в рамках компетентности своей специальности!

Для достижения целей интенсивной терапии сепсиса необходимо реализовать следующие задачи: гемодинамическая поддержка, санация инфекционного очага, антибактериальная терапия, респираторная поддержка, антимицитарная терапия, метаболическая терапия, элиминация эндотоксинов, иммунозаместительная терапия, коррекция нарушений гемостаза, нутритивная поддержка, профилактика образования стресс-язв в ЖКТ.

Для гемодинамической поддержки используются: инфузионно-трансфузионная терапия, вазопрессоры/инотропы, глюкокортикоиды.

При пневмококковом сепсисе в качестве препаратов начальной терапии следует рассматривать цефалоспорины III поколения, учитывая возрастающую частоту штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину. В последние годы регистрируются также штаммы *S. pneumoniae*, устойчивые к цефалоспорином III-IV поколений и, крайне редко, к карбапенемам, поэтому при планировании антибиотикотерапии следует резервировать ванкомицин, к которому резистентности не отмечено.

Среди грамотрицательных бактерий в этиологии внутрибольничного сепсиса преобладают энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*). Наибольшие проблемы возникают при выделении штаммов энтеробактерий, характеризующихся множественной резистентностью, причем частота таких штаммов в стационаре в последние годы существенно увеличилась.

Основным механизмом резистентности *Klebsiella pneumoniae* (реже *E. coli*) к  $\beta$ -лактамам является продукция  $\beta$ -лактамаз рас-

Таблица 9

Схемы антибактериальной терапии при высоком риске развития неонатального сепсиса

Стартовая терапия	Цефалоспорины 3-го поколения + аминогликозид; карбапенем (монотерапия)
Терапия резерва (или после уточнения возбудителя)	Цефалоспорины 4-го поколения (цефепим) + резервный аминогликозид (амикацин); ванкомицин (монотерапия); защищенные пенициллины + аминогликозид
Антибиотики глубокого резерва	Имипинем/циластатин; линезолид (при MRS-инфекции)
Терапия по жизненным показаниям	Фторхинолон (ципрофлоксацин)

широкого спектра (БЛРС), гидролизующих незащищенные пенициллины, цефалоспорины I-III поколения и частично IV поколения. Клинически важным является документированный факт снижения клинической эффективности цефалоспоринов I, II и III поколений, а также фторхинолонов и аминогликозидов при выделении штаммов-продуцентов БЛРС. Наиболее надежным режимом терапии сепсиса, вызванного *Klebsiella spp.*, в настоящее время следует признать назначение карбапенемов на раннем этапе лечения. При нетяжелой инфекции в качестве альтернативы возможно назначение цефепима, показавшего хорошую эффективность при инфекциях, вызванных БЛРС-продуцентами.

#### Путь введения антимикробных средств

При сепсисе предпочтительным является внутривенное введение антибактериальных средств. Убедительных данных в пользу внутриартериального или эндолимфатического введения антибиотиков не имеется.

Продолжительность антибактериальной терапии. Антибактериальная терапия сепсиса проводится до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезновения основных симптомов инфекции. Сохранение только одного признака бактериальной инфекции (лихорадка или лейкоцитоз) не является абсолютным показанием для продолжения антибактериальной терапии. Обычные сроки антибактериальной терапии хирургических инфекций различной локализации (кожи и мягких тканей, перитонит) составляют от 5 до 10 дней.

**Сепсис новорожденных.** В последние десятилетия проблема сепсиса новорожденных вновь приобретает актуальность. Частота сепсиса у новорожденных увеличилась и составляет 0,1-0,2% у доношенных и 1-1,5% у недоношенных малышей [1, 2, 3, 5, 15].

По данным Г.А. Самсыгиной (2005), Г.В. Яцык и др. (2009), факторами высокого риска бактериального инфицирования плода и новорожденного являются: инфекционно-воспалительные заболевания у беременной (пиелонефрит, аднексит, кольпит), инфекции у роженицы (эндометрит, мастит), безводный период в родах > 6 часов, внебольничные роды, признаки инфицирования амниона («грязные» воды, наложения на плаценте).

Факторами высокого риска генерализации бактериальной инфекции (факторы макроорганизма) являются: тяжелая интранатальная асфиксия на фоне хронической внутриутробной гипоксии, родовые травмы, пороки развития и наследственные заболевания, внутриутробные вирусные и паразитарные инфекции, недоношенность < 32 недель гестационного возраста, масса тела при рождении < 1500 г.

Особенно высокий риск развития септического процесса наблюдается в группе детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Так, у детей с массой 500-750 г частота сепсиса может достигать 30-33%, что связано еще и с увеличением выживаемости этих детей за пределами раннего неонатального периода [3].

Ятрогенными факторами высокого риска генерализации бактериальной инфекции у новорожденных являются: ИВЛ

аппаратная (интубация трахеи) > 3 дней, катетеризация периферических вен > 3 раз, длительность внутривенных инфузий > 10 дней, хирургические вмешательства.

Диагностика сепсиса новорожденных. На первом месте является клиника, выраженность клинических признаков системно-воспалительной реакции и полиорганной недостаточности. Клиническими признаками полиорганной недостаточности у новорожденных являются:

- ЦНС: угнетение, возбуждение, судороги.
- Органы дыхания: тахипноэ, апноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки.
- Сердечно-сосудистая система: тахи-/брадикардия, гипо-/гипертензия, глухость сердечных тонов, нитевидный пульс.
- Кожа: бледность, серый/желтушный оттенок, сыпь, отечность, склерема, мраморность, цианоз, некроз, симптом «белого пятна».
- ЖКТ: отказ от сосания, парез кишечника, диарея, патологическая потеря массы, гепатоспленомегалия.
- Мочевыделительная система: олиго-/анурия.
- Система гемостаза: кровоточивость, тромбозы.

Быстро или постепенно нарастающий токсикоз характерен не только для сепсиса, но и для массивных локальных гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных (менингоэнцефалит, остеоартрит, перитонит, деструктивная пневмония, флегмона). У недоношенных новорожденных, как правило, перечисленные процессы равнозначны с сепсисом (в плане лабораторных данных и лечения); они могут быть как первичным септическим очагом, так и вторичным — пиемическим.

В спектре функциональных диагностических критериев сепсиса следует в первую очередь учитывать объективные показатели органной недостаточности (рис. 1).

Лабораторные признаки полиорганной недостаточности: воспалительные изменения в ликворе, гипоксия, гиперкарбия, ацидоз, изменение кривой сатурации кислорода и ЦВД, гипербилирубинемия, гипертрансфераземия, гипергликемия, гипогликемия, гиперазотемия.

В оценке системной воспалительной реакции у новорожденных ведущими являются лабораторные показатели: лейкоцитоз > 15x10<sup>9</sup>/л, лейкопения < 5x10<sup>9</sup>/л, нейтрофилез > 6x10<sup>9</sup>/л, нейтропения < 1,5x10<sup>9</sup>/л, юные формы нейтрофилов > 1,5x10<sup>9</sup>/л, токсическая зернистость нейтрофилов, нейтрофильный индекс > 0,2, уровень СР-белка > 6 мг/л, уровень прокальцитонина > 2 нг/мл, уровень интерлейкина-8 > 100 пг/мл

Терапия сепсиса новорожденных предполагает сочетание основного — этиотропного — лечения с патогенетической коррекцией метаболических, иммунных и органических нарушений (табл. 9).

При проведении антибактериальной терапии необходимо осуществлять бактериологический мониторинг и при смене ведущего возбудителя своевременно заменять антибиотик с учетом резистентности микроорганизмов [6, 7].

Использование внутривенных иммуноглобулинов в рамках иммунозаместительной терапии тяжелого сепсиса и СШ является в настоящее время единственным доказанным методом иммунокоррекции при сепсисе, повышающим выживаемость.



**Таблица 10**  
**Патогенетическая терапия септического шока**

Цель	Препараты
Восполнение объема, борьба с дисциркуляторными нарушениями	Стартовые растворы в объеме 1-2 л за 20-30 минут. Прекращается при повышении венозного давления выше 14 см водного столба
Инотропная поддержка и антигипотензивная терапия	Дофамин 10 мкг/кг/мин При неэффективности: Изопроterenол 1-5 мкг/мин, добутамин 2-20мкг/кг/мин При неэффективности норадреналин 1-8 мкг/мин
Борьба с ацидозом	Введение 4% соды, буферных р-ров
Стабилизация гемодинамики борьба с ДВС	Преднизолон 10-30 мг/кг/сут
Борьба с ДВС	Однoгруппная свежезамороженная (не в качестве стартового р-ра ингибиторы протеолиза (контрикал 2000 ЕД/кг/сут, трентал
Дезинтоксикационная терапия	Инфузии 10% глюкозы, реополиглокин, гемодез, при стабилизации АД — возможен плазмаферез

Применение иммунокорректирующих средств при сепсисе новорожденных [5, 15]:

А. Препараты с доказанной клинической эффективностью и безопасностью.

Иммунозаместительная терапия: иммуноглобулины для внутривенного введения (зарубежные или отечественные); интерферон человеческий лейкоцитарный.

Рекомбинантные интерфероны («Виферон»).

Б. Препараты, апробированные в клиниках для новорожденных

1. Индукторы макрофагально-моноцитарных клеток («Ликопид»).

Рекомбинантные цитокины («Ронколейкин»).

Наиболее оправданно использование с иммунозаместительной целью при сепсисе внутривенных препаратов иммуноглобулинов (интраглобулин, причем при грамотрицательном сепсисе или при септическом шоке показано использование препаратов иммуноглобулина с повышенными титрами IgM — Пентаглобин). При наслоении бактериального сепсиса на ЦМВ-инфекцию — специфического иммуноглобулина (Цитотект, Неоцитотект).

Важнейшим компонентом терапии неонатального сепсиса является патогенетическая терапия септического шока (табл. 10), коррекция гемодинамических и метаболических расстройств, гипо- или гиперкоагуляции, лечение сопутствующих заболеваний (перинатального поражения ЦНС, транзиторного гипотиреоза и т.п.), дисбиоза (противогрибковые препараты, пробиотики и пребиотики).

Биологически активные вещества и продукты метаболизма, участвующие в развитии генерализованного воспаления, являются мишенью для применения методов детоксикации.

Плазмаобмен (плазмаферез, плазмафильтрация) рассматривается как эффективный метод коррекции генерализованного воспаления.

Для удаления веществ с молекулярной массой от  $5 \times 10^3$  до  $5 \times 10^4$  применяется гемофильтрация, основанная на конвекционном способе массопереноса. Гемофильтрация является единственным методом элиминации большой группы биологически активных веществ и метаболитов. Помимо коррекции азотемии, в процессе гемофильтрации элиминируются анафилактоксины С3а, С5а, провоспалительные цитокины (TNF-а, IL-1b, IL-6, IL-8), b2-микроглобулин, миоглобин, паратгормон, лизоцим (м.м. 6000 Д), а-амилаза (м.м. 36000-51000 Д), креатинфосфакиназа, щелочная фосфатаза, трансаминазы, и др. Действие гемофильтрации распространяется на плазменные белки, включая иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, аминокислоты.

Немаловажную роль играет обеспечение лечебно-охранительного режима с обезболиванием инвазивных манипуляций и организация рационального вскармливания ребенка (приоритет грудного вскармливания с фортификаторами для глубоконедоношенных детей), при необходимости — частичное или полное парентеральное питание). В периоде стихания клинических проявлений сепсиса начинается осторожное использование лечебного массажа, сухой иммерсии, упражнений в воде.

Ранняя диагностика и ранняя комплексная терапия сепсиса новорожденных позволяет существенно улучшить как ближайший, так и отдаленный прогнозы при этом заболевании.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В. Объединенные диагностические критерии сепсиса у новорожденных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2005; 4: 5-6: 113-115.
2. Баранов А.А. Детские болезни. М. Гэотар, 2008. 720 с.
3. Баранов А.А. Руководство по педиатрии (том Неонатология). Под ред. АА. Баранова. М.: 2007. 600 с
4. Баранов А.А. Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 848 с.
5. Володин И.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Сепсис новорожденных и доказательная медицинская практика - новый подход и повышение качества помощи. Педиатрия 2003; 5: 56-59.
6. Козлов В.К., Современная концепция сепсиса. Основные понятия и определения. Журнал микробиология, 2005
7. В.А. Руднов. Сепсис: современный взгляд на проблему. Екатеринбург, Независимое издание для практикующих врачей, 2005. С. 120-132
8. Савельев В.С. Сепсис в начале XXI века: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Методические рекомендации Российской Ассоциации специалистов по хирургической инфекции. Москва, 2004. 192 с.
9. Самсыгина Г.А. Антибактериальная терапия сепсиса у детей. Лекции по педиатрии. М., 2005. 524 с
10. Самсыгина Г.А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии. Педиатрия 2003; 5: 35-45.
11. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 448 с.
12. Шабалов И.П. Неонатология, т. 2. М.: 1997. 600 с.
13. Шабалов И.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных. Педиатрия 2003; 5: 45-56.
14. С.А.Шляпников Проблемы классификации, диагностики и лечения сепсиса.
15. Яцык Г.В., Сепсис новорожденных. В кн. «Руководство по педиатрии. Неонатология». М.: Династия, 2007. С. 337-352.