

Н.П. ШАБАЛОВ

# НЕОНАТОЛОГИЯ

---

## ТОМ 2

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебного пособия для образовательных учреждений, реализующих образовательные программы высшего образования по специальности «Педиатрия»

Регистрационный номер рецензии 430 от 2 сентября 2015 года  
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2016

# Глава 14

## СЕПСИС

**Сепсис** — ациклическое инфекционное заболевание (т. е. без лечения приводящее к смерти), в основе патогенеза которого лежат неадекватный синдром системного воспалительного ответа и дисфункция фагоцитарно-макрофагальной системы, как правило, иммунокомпромиссного организма на бактериальную, как правило, условно-патогенную (чаще госпитальную — нозокомиальную) инфекцию. Дефиницию «иммунокомпромиссный» следует понимать не только как иммунодефицитное состояние, но и как возможность избыточного, часто неуправляемого и/или извращенного иммунного ответа макроорганизма при сепсисе.

Для сепсиса характерны:

- инфекционный токсикоз;
- генерализованное повреждение эндотелия сосудистого русла, стойкие нарушения микроциркуляции;
- расстройства системы гемостаза с компенсированным или декомпенсированным ДВС-синдромом и дальнейшей полиорганной недостаточностью.

Термин «*синдром системного воспалительного ответа*» (ССВО) — systemic inflammatory response syndrome (SIRS) — введен в клиническую практику в 1991 г. на конференции Американской коллегии торакальных хирургов (АССР) и Общества медицины критических состояний (SCCM). Критериями наличия ССВО у взрослых по предложению конференции являются:

- температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С;
- тахикардия свыше 90 ударов в минуту;
- тахипноэ свыше 20 дыханий в минуту;
- количество лейкоцитов больше  $12 \times 10^9/\text{л}$  или меньше  $4 \times 10^9/\text{л}$ , а число молодых форм превышает 10%.

*Варианты течения сепсиса* по мнению участников конференции:

- сепсис — SIRS (ССВО) + инфекция;
- тяжелый сепсис — сепсис с органной дисфункцией, гипоперфузией или гипотензией;
- септический шок — сепсис с артериальной гипотензией, несмотря на адекватное волеическое возмещение.

Целесообразность включения в определение сепсиса понятия ССВО была аргументирована обнаружением в крови больного сепсисом избытка провоспалительных цитокинов (см. ниже), хотя была также очевидна и неспецифичность ССВО. Последний может наблюдаться при любом экстремальном состоянии:

шоке, ожогах, тяжелых гипоксии, гиповолемии, травмах. R.C. Bone, предложивший в 1991 г. понятие SIRS, ввел в 1996 г. термин «компенсаторный противовоспалительный ответ» — compensatory antiinflammatory response syndrome (CARS) — и обосновал представление о септическом процессе как о динамическом взаимодействии SIRS и CARS. Превазирование SIRS-компонента проявляется кардиоваскулярной компрометацией (септический шок, коллапс, стимулированный апоптоз). Превазирование CARS-компонента ведет к супрессии иммунной системы, что выражается в анергии и/или повышенной чувствительности к инфекции. По образному выражению С. Moggi и соавт. (1996), при сепсисе наблюдается «*цитокиновый шторм*», т. е. неконтролируемая продукция цитокинов и того, и другого профиля.

В 2001 г. Международная конференция по дефиниции сепсиса (Levy M.M. et al., 2003), пересматривая критерии 1991 г., пришла к следующим заключениям:

- существующие концепции сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока выглядят здоровыми и должны оставаться такими, какими описаны 10 лет назад;
- существующие определения не позволяют точно выявлять стадии ответа макроорганизма на инфекцию;
- признаки и симптомы сепсиса значительно изменились по сравнению с теми, что были первоначально установлены в 1991 году;
- список этих признаков и симптомов для диагностики сепсиса представлен (см. ниже);
- будущее лежит в развитии системы стадийности, которая будет характеризовать прогрессирование сепсиса. Новая система PIRO предположительно будет характеризовать и определять стадии ответа организма хозяина на инфекцию.

**Концепция PIRO:**

- predisposition (предрасположенность) — возраст, генетические факторы, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия и др.;
- infection (инфекция) — локализация очага инфекции, возбудитель инфекции;
- response (реакция) — клинические проявления инфекционного процесса (температура тела, число сердечных сокращений — ЧСС, уровень лейкоцитоза, концентрация С-реактивного белка, прокальцитонина и др.);
- organ dysfunction (органная дисфункция) — для оценки степени органной дисфункции используют разные шкалы.

**Общие симптомы сепсиса у взрослых** (согласно Международной конференции по дефиниции сепсиса) (Levy M.M. et al., 2003):

- лихорадка (температура выше 38,0 °С);
- гипотермия (температура менее 36,0 °С);
- частота сердечных сокращений более 90 в минуту или более двух квадратных отклонений от возрастной нормы;
- тахипноэ;

- изменение ментального статуса;
- значительный отек или задержка жидкости более 20 мл/кг в течение 24 ч;
- гипергликемия (глюкоза плазмы крови более 7,7 ммоль/л) при отсутствии диабета.

**Показатели воспаления при сепсисе у взрослых** (согласно Международной конференции по дефиниции сепсиса) (Levy M.M. et al., 2003):

- лейкоцитоз (число лейкоцитов более 12 000 в 1 мкл);
- лейкопения (число лейкоцитов менее 4000 в 1 мкл);
- более 10% лейкоцитов представлены незрелыми клетками;
- уровень С-реактивного белка в плазме крови превышает нормальные значения на 2 квадратичных отклонения;
- уровень прокальцитонина в плазме крови превышает нормальные значения на 2 квадратичных отклонения.

**Для неонатологов сепсис представляет исключительно сложную проблему в связи с максимальной его частотой именно в неонатальном периоде, что обусловлено:**

1. Недостаточностью (точнее, несформированностью по сравнению с взрослыми и детьми более старшего возраста) к моменту рождения неспецифических барьерных механизмов как слизистых оболочек, так и иммунитета и низкими резервными его возможностями в период адаптации к внеутробной жизни, в частности становления биоценоза.

2. Физиологическими особенностями иммунного статуса новорожденных, расцениваемыми как временное биологически целесообразное иммунодефицитное состояние, связанное с периодом внутриутробной жизни, родовым стрессом и переходным периодом из условий внутриутробного развития к внеутробному (см. главу 4). Физиологический неонатальный иммунодефицит усиливается при малых сроках гестации, дефиците питания и нарушении здоровья беременной, хронической антенатальной гипоксии и т. д.

Особенности статуса новорожденных, обуславливающие повышенную чувствительность к инфекции:

- 1) сниженный хемотаксис;
- 2) низкая бактерицидность фагоцитов вследствие незавершенности фагоцитоза;
- 3) низкий уровень пропердина;
- 4) низкий уровень С3;
- 5) слабая экспрессия молекул HLA 2 класса — незрелость механизмов презентации, в том числе дендритными клетками;
- 6) низкое содержание Т-хелперов;
- 7) «наивные» Т-хелперы новорожденных фенотипически менее зрелые, чем у взрослых;
- 8) незрелость дендритных клеток и врожденных иммунных механизмов, которые их активируют, включая Toll-подобные рецепторы и другие врожденные рецепторные молекулы, вносящие свой вклад в сниженный Т-клеточный иммунитет новорожденного;

- 9) склонность к дифференцировке в направлении Т-хелперов фенотипа 2, продуцирующих цитокины IL-4, IL-13;
- 10) низкая продукция IL-12, IL-15 в ответ на стимуляцию — одна из причин малой продукции IL-2 и  $\gamma$ -IF;
- 11) низкая продукция IL-2 и  $\gamma$ -IF Т-клетками, пониженная клеточная цитотоксичность вследствие недостаточной продукции перфорина;
- 12) низкая продукция TNF $\alpha$ , GM-CSF, M-CSF;
- 13) функция NK (natural killer) подавлена (неидентифицированной популяцией клеток);
- 14) низкие уровни IgM, IgA;
- 15) слабая экспрессия CD21 на неонатальных В-лимфоцитах, ответственных за неответчаемость на полисахаридные детерминанты (т. е. за повышенную чувствительность к инфекциям, вызываемым капсульными бактериями).

3. *Особенностями рождения и раннего постнатального периода жизни*, представляющими собой цепь экстремальных воздействий (родовой стресс — болевой, оксидантный, холодовой, антигенный и др.), каждое звено которой сопровождается соответствующим профилем гормонов и цитокинов, в связи с чем происходит непрерывная смена механизмов адаптации на всех уровнях регуляции. Сам акт рождения ведет к гиперцитокинемии (мы все родились с элементами ССВО — см. главу 4 и табл. 14.1).

4. *Сочетанием, как правило, клинической картины инфекции с проявлениями постгипоксического синдрома* и неврологическими расстройствами различного генеза, затрудняющими оценку интоксикации, вызванной инфекционным процессом.

5. *Отсутствием общепринятых* (рандомизированных по принципам доказательной медицины) *международных критериев ранней диагностики как самого сепсиса, так и ДВС-синдрома у новорожденных.*

**Частота.** Инфекции — распространенные причины заболеваемости и смертности новорожденных. До 2% новорожденных инфицируются внутриутробно (преимущественно в родах), 10% — на первом месяце жизни (Столл Б.Дж., 2009).

Частота первичного сепсиса составляет 1–5 на 1000 живорожденных. Заболеваемость гораздо выше у новорожденных с ОНМТ с ранним началом — 15–19 пациентов на 1000 человек и с поздним началом внутрибольничного сепсиса (21%) по данным Национального института здоровья ребенка и развития новорожденных США (Гомелла Т.Л. и др., 2014). Согласно Г.А. Самсыгиной (2014) частота неонатального сепсиса в России в 2013 г. была аналогичной: ранний неонатальный сепсис регистрировали в разных регионах с частотой 1,0–3,5 на 1000 живорожденных, поздний — 29–46 на 1000 при сроке гестации менее 28 нед, 10 — при сроке 29–32 нед и 2 на 1000 живорожденных при сроке гестации более 32 нед.

Р. Ferrieri и L.D. Wallen (2012) пишут, что по данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention — Центр по контролю болезней и их предотвращению США) частота выявления раннего неонатального сепсиса колеблется от 1 до 5 на 1000 живорожденных и снизилась от инфицирования стрептокок-

ком В в 3 раза на фоне антибиотикопрофилактики в родах матерям группы высокого риска, но частота поздно начинающегося сепсиса остается неизменной — 0,3–0,36 на 1000 живорожденных.

В Санкт-Петербурге в 2013 г. заболеваемость неонатальным сепсисом составила 1,5 на 1000 живорожденных.

**Этиология.** Различают две группы больных сепсисом — с ранним и поздним началом (табл. 14.1).

**Таблица 14.1.** Характеристика двух вариантов сепсиса новорожденных (Klein J.O., Marsy M., 1995)

| Характеристика                          | Рано начинающийся сепсис  | Поздно начинающийся сепсис  |
|---|---|---|
| Время начала, дни жизни                 | 4-й и ранее   | 5-й и позднее   |
| Осложнения течения беременности и родов | +   | +   |
| Источник микроорганизмов                | Родовые пути матери   | Родовые пути матери, постнатальная окружающая среда                 |
| Типичное клиническое течение            | Молниеносное вовлечение многих органов и систем. Пневмония — наиболее часто | Медленно прогрессирующие фокальные очаги. Менингит — наиболее часто |
| Летальность, %                          | 10–20   | 5–10  |

В табл. 14.2 и 14.3 приведены наиболее частые возбудители инфекционных процессов у новорожденных. При этом в отдельную графу выделены возбудители нозокомиальных инфекционных процессов (от греч. *nosokomeo* — «ухаживать за больным»), развивающихся обычно позднее 5-го дня жизни.

**Таблица 14.2.** Важнейшие микроорганизмы, ответственные за возникновение инфекционных процессов у новорожденных (Клигман Р.М., Клапп Д.У., 1991)

| Микроорганизмы                      | Раннее начало | Позднее начало | Нозокомиальные инфекционные процессы |
|-------------------------------------|---------------|----------------|--------------------------------------|
| <b>Бактерии</b>                     |               |                |                                      |
| Стрептококки группы В               | Да            | Да             | Нет                                  |
| Стрептококки группы D (энтерококки) | Да            | Нет            | Да                                   |
| Кишечная палочка                    | Да            | Да             | Да                                   |
| Клебсиелла пневмонии                | Да            | Да             | Да                                   |
| Листерия                            | Да            | Да             | Нет                                  |
| Синегнойная палочка                 | Нет           | Нет            | Да                                   |
| Стафилококк эпидермальный           | Нет           | Нет            | Да                                   |