

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра педиатрии

Л. В. КРИВИЦКАЯ, Ж. П. КРАВЧУК,
И. Н. СТРУПОВЕЦ

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ. СЕПСИС НОВОРОЖДЕННЫХ

**Учебно-методическое пособие
для студентов 4–6 курсов лечебного,
медико-диагностического факультетов**

**Гомель
ГГМУ
2010**

УДК: 618.33+616.94-053.31

ББК: 57.162.1+57.303

К: 82

Рецензенты:

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой инфекционных болезней гематологии
Гомельского государственного медицинского университета

Е. Л. Красавцев;

главный акушер-гинеколог управления здравоохранения

Гомельского облисполкома **П. И. Новиков**

Кривицкая Л. В.

К 82 **Внутриутробные инфекции. Сепсис новорожденных: учеб.-метод. пособие для студентов 4–6 курсов лечебного, медико-диагностического факультетов / Л. В. Кривицкая, Ж. П. Кравчук, И. Н. Струповец — Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2009. — 64 с. ISBN 978-985-506-297-5**

В учебно-методическом пособии представлены современные взгляды на этиопатогенез, клиническую картину, методы диагностики и лечения внутриутробных инфекций и сепсиса новорожденных.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом УО «Гомельский государственный медицинский университет» 16 ноября 2009 г., протокол № 11

УДК: 618.33+616.94-053.31
ББК: 57.162.1+57.303

ISBN 978-985-506-297-5

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2010

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВЖК	— внутрижелудочковое кровоизлияние.
ВУИ	— внутриутробные инфекции.
ГБН	— гемолитическая болезнь новорожденных.
ДВС-синдром	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание.
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт.
ЗВУР	— задержка внутриутробного развития.
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких.
ИДС	— иммунодефицитное состояние.
ИФА	— иммуноферментный анализ.
ИЦН	— истмико-цервикальная недостаточность.
ЛПС	— липополисахарид.
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция.
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии.
ПЦР	— полимеразно-цепная реакция.
РНИФ	— реакция непрямой иммунной флюоресценции.
РПГА	— реакция прямой гемагглюцинации.
РСК	— реакция связывания комплемента.
СДР	— синдром дыхательных расстройств.
СПОН	— синдром полиорганной недостаточности.
ССВО	— синдром системного воспалительного ответа.
ХИ	— хламидийная инфекция.
ЦМВИ	— цитомегаловирусная инфекция.
ЦНС	— центральная нервная система.

Актуальность темы и причины, способствующие развитию внутриутробной инфекции

Инфекционная патология является ведущей причиной как заболеваемости, так и смертности новорожденных. Согласно ряду исследований, инфекционные заболевания выявляют у 50–60 % доношенных и у 70 % недоношенных детей. По результатам вскрытий новорожденных у 37,5 % умерших детей инфекционная патология была основной причиной смерти, сопровождала или осложняла течение основного заболевания.

Под термином «внутриутробная инфекция» понимают заболевания, при которых заражение эмбриона, плода происходит во время беременности или родов, и источником инфекции является мать.

Высокая инфицированность взрослого населения вирусами, бактериями и простейшими определяет значительную распространённость внутриутробных инфекций (ВУИ). Патологическое воздействие микроорганизмов на плод во время беременности и(или) родов приводит к разнообразным нарушениям, в том числе гибели плода, формированию различных органических пороков, развитию тяжелого инфекционного воспаления или латентно текущему процессу с элементами персистенции в постнатальном периоде. Внутриутробная патология является ведущей причиной неонатальной заболеваемости и смертности, инвалидности и смертности у детей в старших возрастных группах.

При заражении плода до 5–6 месяца беременности обычно развивается генерализованный процесс с преобладанием поражения ЦНС, печени и почек. При более позднем инфицировании пороки развития не возникают, за исключением гидроцефалии, гидронефроза и гипоплазии органов вследствие сужения или закрытия воспалительным процессом существующих в норме каналов и отверстий развивающихся органов. При заражении плода непосредственно перед рождением или в процессе родов развиваются инфекционные заболевания: пневмония, пиелонефрит, острые желудочно-кишечные заболевания, отит, конъюнктивит и др. Для фетопатии любой этиологии, в том числе инфекционной, характерны снижение массы тела плода, тканевые пороки развития, незрелость ЦНС, легких, почек, дистрофические нарушения в клетках паренхиматозных органов.

Внутриутробное и раннее постнатальное инфицирование нередко сопровождается развитием сепсиса, что во многом определяет социальную значимость проблемы, поскольку летальность в этих случаях достигает 20–90 %.

Реакция новорожденного на воздействие инфекционного агента определяется физиологической незрелостью всех компонентов, обеспечивающих как неспецифическую защиту организма, так и его специфическую реактивность.

Кожа и слизистые оболочки являются одним из важнейших барьеров на пути возбудителя инфекционного заболевания. Они обеспечивают не только механическую, но и бактерицидную защиту и, тем самым, способствуют быстрому и эффективному удалению возбудителя. У новорожденных детей ко-

жа недостаточно обеспечивает защиту от инфекции, поскольку она тонкая, поверхностный слой отличается сухостью и рыхлостью, обменные процессы и местный иммунитет несовершенны. В связи с этим, кожные покровы не способны создавать клеточный барьер вокруг очага инфекции, вследствие чего, на месте входных ворот преобладают деструктивно-некротические изменения. В процессе родоразрешения возможны повреждения кожи, которые являются дополнительным источником проникновения инфекционных патогенов при доношенной и недоношенной беременности.

Лимфатические узлы у новорожденных недостаточно дифференцированы, у них рыхлая капсула, слабо развиты фолликулы, трабекулы, строма, вместе с тем, они хорошо васкуляризированы, и, как следствие, бактерии, поступающие с током лимфы, плохо задерживаются в синусах, слабо захватываются макрофагами, чем и объясняется легкость развития генерализованных и септических форм инфекции.

Иммунная защита организма плода и новорожденного формируется в процессе эмбриогенеза и в постнатальном периоде: центральные органы иммунитета, иммунокомпетентные клетки, системы интерферонов, комплемента, макрофагов, главная система гистосовместимости. Хотя к моменту рождения ребенок обладает сформированной лимфатической тканью, тимусом и костным мозгом, для новорожденных характерно иммунодефицитное состояние.

В период новорожденности снижено содержание основных компонентов системы комплемента и ослаблены процессы их активации снижена продукция интерлейкинов и интерферонов, в связи с чем может происходить ослабление противовирусного иммунитета. Фагоцитоз, как правило, незавершенный, продукция фактора, тормозящего миграцию макрофагов, понижена. У новорожденных отмечается низкая активность цитотоксических лимфоцитов. Антитела Ig G, передаваемые через плаценту и грудное молоко, формируют пассивный иммунитет у ребенка.

В период новорожденности возможно снижение фагоцитарной активности лейкоцитов по отношению к синегнойной и кишечной палочке, золотистому стафилококку. Снижение секреторного Ig A у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными приводит к менее выраженному действию макроорганизма против возбудителей внутриутробных инфекций. Вследствие незрелости иммунной системы у новорожденных развитие инфекции может привести к генерализации инфекционного процесса.

Внутриутробное инфицирование и факторы его развития

Под термином «*внутриутробное инфицирование*» плода и новорожденного понимают перенос инфекционного агента (вирусы, бактерии, простейшие, грибы) от матери к плоду через плаценту (трансплацентарный путь), восходящим путем, а также интранатально — при прохождении через родовые пути на фоне изменения иммунологической реактивности но-

ворожденного. Часто употребляют термин «TORCH-инфекция» — *Toxoplasma* (токсоплазма), *Rubella* (краснуха), *Cytomegalovirus* (цитомегаловирус), *Herpes* (герпес), *Other* (другие).

Они могут быть ante- или интранатальными. Их следует отличать от постнатальных (госпитальных) инфекций новорожденных. Проявлением «TORCH-инфекции» у новорожденных являются врожденные пороки сердца, катаракта, хориоретинит, микрофтальмия, микро- или гидроцефалия, церебральная кальцификация, тромбоцитопеническая пурпура, желтуха, гепатоспленомегалия.

Общими чертами, характерными для вирусных и некоторых бактериальных инфекций, вызывающих внутриутробное поражение, являются:

1) большая часть заболеваний беременных, приводящих к ВУИ, протекает в субклинической или латентной, бессимптомной форме;

2) для хронических инфекционных заболеваний беременных женщин характерна персистенция возбудителей в организме с активацией процесса при любом нарушении гомеостаза организма — под влиянием стресса, изменения характера питания, неблагоприятных экологических факторов и т.д. При активации во время беременности латентной инфекции имеют место менее интенсивное инфицирование плаценты и менее серьезное поражение плода благодаря наличию у матери специфических IgG;

3) ВУИ, чаще всего, не имея во время беременности характерных для того или иного заболевания клинических проявлений, приводят к осложненному ее течению, угрозе прерывания, развитию позднего гестоза, заболеванию мочевой системы, самопроизвольному аборту, неразвивающейся беременности, хронической гипоксии плода, задержке внутриутробного развития плода, многоводию, преждевременным родам, аномалиям развития плода, антенатальной гибели, рождению больного ребенка;

4) возбудители ВУИ обычно вызывают заболевания, которые трудно клинически диагностировать. Для их выявления требуются чувствительные серологические пробы;

5) врожденные инфекции, вызванные TORCH-агентами, вызывают раннее образование специфических IgM-антител у плода;

6) для TORCH-агентов характерен тропизм к определенным органам и системам, преимущественно, к ЦНС, сердцу, мононуклеарной системе, к органам зрения.

По данным литературы, преобладающими возбудителями антенатальных ВУИ считаются микоплазмы и вирусы (цитомегаловирус, простой герпес, вирус краснухи, энтеровирусы, грипп, РС-вирус и др.), а интранатальных — хламидии и микробная инфекция (стрептококки группы В, кишечная палочка, клебсиелла, стафилококк, протей, цитробактер и др.). Микоплазмы в классификации микроорганизмов занимают промежуточное положение между риккетсиями и вирусами. Одной из основных отличительных осо-

бенностей микоплазм является отсутствие ригидной клеточной стенки со всеми ее компонентами, что при внутриклеточном паразитизме обуславливает устойчивость к терапевтическим агентам, воздействующим на поверхностные структуры микробных клеток. Хламидии занимают промежуточное положение между грамотрицательными бактериями и вирусами и способны к внутриклеточному паразитированию. Грамотрицательные факультативно анаэробные бактерии обладают низкой вирулентностью, поэтому вызвать развитие инфекционного процесса могут только при массивном накоплении в очаге инфекции. В момент заражения у плода нет ни нормальной микрофлоры, обладающей антагонистическими свойствами в отношении условно-патогенных бактерий, ни пассивного иммунитета по отношению к этим микроорганизмам, что и определяет развитие инфекционного процесса.

В последние годы возросла роль стрептококков группы В в развитии патологии плода и новорожденного, поскольку в практику широко внедряются антибиотики аминогликозиды, к которым данные микроорганизмы обладают природной устойчивостью. Обсемененность ими цервикального канала, равная или свыше 10^5 КОЭ/мл, опасна для плода.

В настоящее время среди бактерий выделены и другие виды возбудителей ВУИ у плода, ранее не встречавшиеся при перинатальных инфекциях. Таковыми являются *Haemophilus influenzae*, α -гемолитические стрептококки, стрептококки группы D, неспорообразующие анаэробы.

В последние годы среди женщин возросла частота развития влагалищного кандидоза. Грибковая инфекция может не только обусловить оральные и кожные проявления кандидоза у новорожденных, но и вызвать тяжелую патологию плода на разных стадиях его развития.

Респираторные вирусы могут явиться причиной внутриутробного поражения плода. Врожденную инфекцию чаще вызывают вирусы гриппа и аденовирусы, существенно реже — вирусы парагриппа и респираторно-синцитиальный и реовирусы.

Современные исследования показали, что наиболее часто внутриутробное заражение плода вызывают именно вирусные инфекции матери. Спектр видов вирусов, обусловленных врожденной патологией, постоянно расширяется. Кроме вирусов краснухи, простого герпеса, цитомегаловируса, ее могут вызвать вирусы ветряной оспы, гепатита В и С, гриппа, аденовирусы, парво- и энтеровирусы, а также некоторые другие.

Важно отметить, что особенностью этиологической структуры заболеваний в акушерстве и перинатологии в настоящее время являются различные ассоциации — вирусно-бактериальные, вирусно-вирусные, бактериально-бактериальные, бактериально-грибковые и т. д.

Для плода особенно опасны возбудители инфекционных заболеваний, с которыми мать впервые встретилась во время беременности, так как в этот период первичный иммунный ответ снижен, тогда как вторичный —

нормален. Поэтому принципиально важным является выявление либо до беременности, либо на ее ранних сроках женщин, серонегативных, так как они — группа высокого риска развития ВУИ у плода.

Факторами риска развития внутриутробного инфицирования в антенатальном периоде являются:

1) отягощенный акушерский анамнез — выкидыши, мертворождения, предыдущие преждевременные роды, смерть предыдущих детей в неонатальном периоде, аборт;

2) патологическое течение беременности — гестозы, угроза прерывания беременности, многоводие, истмико-цервикальная недостаточность и ее хирургическая коррекция, анемия беременных, обострение хронических инфекционных и соматических заболеваний, ОРВИ во второй половине беременности;

3) генитальная патология — урогенитальная инфекция, кольпит, эндоцервициты;

4) патология со стороны плаценты;

5) перенесенные инфекционные заболевания во время беременности.

В интранатальном периоде к факторам риска развития инфекции относятся:

1) осложненное течение родов — инфекционные заболевания в родах (урогенитальная инфекция, бессимптомная бактерияурия, цистит, обострение хронических очагов инфекции, ОРВИ, пиелонефрит), лихорадка, дородовое излитие околоплодных вод (более 6 ч), многократные влагалищные исследования, затяжные роды;

2) рождение ребенка в асфиксии, с аспирацией, проведение реанимационных мероприятий;

3) инфекционный процесс у матери в послеродовом периоде;

4) переохлаждение ребенка;

5) нарушение санитарно-эпидемического режима и ухода.

Антенатально инфекция попадает к плоду гематогенно (трансплацентарным, трансдецидуальным — из гнойных очагов между стенкой и децидуальной оболочкой) или через инфицированные околоплодные воды, которые могут быть инфицированы восходящим (из влагалища) или нисходящим путем (через маточные трубы из очага в брюшной полости). Учитывая ведущую роль трансплацентарного пути распространения антенатальных ВУИ, можно думать о барьерной функции плаценты как об определяющем факторе. Известно, что фетоплацентарная недостаточность резко увеличивает риск развития генерализованной ВУИ. Среди причин, приводящих к инфицированию амниона, плода и новорожденного, наибольшее внимание заслуживают урогенитальные инфекции у беременных (кольпиты, цервициты, дисбиоз генитального тракта, пиелонефрит и др.).

Антимикробная активность околоплодных вод кратковременна. Минимальное бактериальное обсеменение их происходит при раскрытии шейки матки до 4 см, максимальное при раскрытии до 6 см и более. Микробное обсеменение околоплодных вод при целых оболочках, а также при раннем разрыве плодного пузыря создает условия для возникновения в плаценте и в со-

судах пуповины воспалительных очагов. В связи с этим, возникает опасность проникновения возбудителя к плоду гематогенным путем.

Характер и тяжесть инфекционного процесса у плода определяется стадией его внутриутробного развития в момент инфицирования. Особенностью воспалительной реакции в период эмбриогенеза является наличие лишь альтеративного компонента, чем и объясняется появление врожденных пороков развития в ответ на воздействие инфекционного агента. В раннем фетальном периоде уже имеется и пролиферативный компонент, а в поздний фетальный период отмечают уже все три компонента воспалительной реакции (альтеративный, пролиферативный и сосудистый). Вследствие чего, исходы ВУИ могут быть различными: формирование пороков развития, гибель плода, развитие внутриутробной инфекции, невынашивание беременности или задержка развития плода.

У новорожденных реализация внутриутробного инфицирования в инфекционный процесс зависит от его стадии и характера, состояния иммунитета, для которого в таких случаях свойственен низкий уровень как специфических, так и неспецифических факторов.

При инфицировании плода незадолго до рождения проявления инфекционного процесса зависят от стадии болезни:

- если на момент родов заболевание находится в начальной фазе, то инфекция манифестирует в первые 3 суток раннего неонатального периода;
- если роды произошли в конечную стадию болезни, чаще развивается синдром дезадаптации в раннем неонатальном периоде и возможно формирование хронического процесса на фоне развития вялотекущей латентной инфекции.

Клинические синдромы внутриутробной инфекции

К сожалению, многие ВИУ в период новорожденности не имеют специфической клинической картины. Показаниями для обследования на ВИУ служат неспецифические симптомы инфекционного процесса. У новорожденных клиническими проявлениями инфекционного процесса могут быть:

- *общие симптомы* — снижение аппетита, большая первоначальная потеря массы тела (10 % и более) и медленное ее восстановление, повторное падение массы тела, плоская весовая кривая, гипотрофия, вялость, склерема, бледность кожи с сероватым колоритом, желтуха, геморрагический, отечный синдром;
- *респираторные нарушения* — тахипноэ или одышка, апноэ, цианоз, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания;
- *желудочно-кишечная симптоматика* — срыгивания, рвота, увеличение размеров живота, диарея, пастозность передней брюшной стенки, увеличение печени и селезенки;
- *кардиоваскулярные расстройства* — тахикардия, приглушенность сердечных тонов, расширение границ сердца, бледность и мраморность кожи, похолодание конечностей, снижение тургора подкожной клетчатки, отеки, пастозность, артериальная гипотензия;
- *признаки поражения ЦНС* — снижение мышечного тонуса и рефлексов, а также двигательной активности и сосательного рефлекса, судороги, гипервозбудимость;

• *гематологические отклонения* — анемия, тромбоцитопения, изменения количества лейкоцитов, гипокоагуляция и т.д.

Признаки заболевания вследствие внутриутробного инфицирования плода проявляются в течение первых 3 суток жизни. Следует иметь в виду, что при интранатальном заражении возможен более длительный инкубационный период заболевания. Большие трудности в дифференциальной диагностике возникают из-за сходства симптомов инфекционного токсикоза и дезадаптации, обусловленной перинатальной гипоксией, особенно у недоношенных новорожденных.

Диагностика ВУИ основывается на совокупности результатов анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных исследований. Для комплексного анализа клинических и анамнестических данных можно воспользоваться таблицей дифференциальной диагностики ВУИ. Диагностические коэффициенты, соответствующие найденным у больного, необходимо суммировать. При 21 балле и более вероятность ВУИ очень велика и необходимы лабораторные исследования. При 20–13 баллах диагноз ВУИ сомнителен, 12 баллах и меньше — диагноз ВУИ маловероятен (таблица 1).

Таблица 1 — Вычислительная таблица дифференциальной диагностики внутриутробной инфекции у новорожденных в раннем неонатальном периоде (Таточенко А.К., 2007)

№ п/п	Диагностический признак	Диагностический коэффициент	Информативность признака
1	Инфекции мочеполовой системы (острые и хронические) у матери	4,8	0,5
2	ОРЗ и другие инфекции у матери во второй половине беременности	4,1	0,43
3	Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у матери (мертворождения, выкидыш, смерть ребенка в перинатальном периоде)	4,0	0,65
4	Угроза прерывания беременности в поздние сроки	7,0	0,75
5	Кесарево сечение	– 4,3	0,51
6	Акушерские манипуляции в родах	– 3,4	0,52
7	Оценка по шкале Апгар 0/4 балла на 1-й минуте	– 4,5	1,01
8	Сохранение низкой оценки по шкале Апгар на 5-й минуте или снижение ее	6,2	0,5
9	Недоношенность	4,6	0,71
10	Задержка внутриутробного развития	5,2	0,5
11	Ухудшение состояния в первые часы жизни	5,0	0,78
12	Бледно-серый колорит кожи	9,0	1,7
13	Повышение температуры тела в первые сутки жизни	4,6	0,59
14	Склередема	12,0	1,89
15	Гипербилирубинемия выше 205 мкмоль/л в раннем неонатальном периоде при отсутствии иммунологической несовместимости матери и ребенка	10,0	2,59
16	Подозрение на кишечную непроходимость	6,0	1,23
17	Экзантема при рождении и на первые сутки	3,7	0,46
18	Синдром возбуждения ЦНС в первые часы после рождения	– 4,3	1,1
19	Двигательные расстройства и мышечная дистония	3,8	0,62
20	Отечный синдром	5,7	1,04
21	Прогрессирующий гидроцефальный синдром	7,1	0,4
22	Расстройства дыхания при рождении и в первые три дня жизни	6,0	0,93
23	Геморрагический синдром	5,3	1,16
24	Гепатоспленомегалия	7,2	2,07
25	Анемия	5,6	1,4
26	Тромбоцитопения менее $150 \cdot 10^9$	3,5	0,48
27	Моноцитоз более 15 %	7,0	1,15

Риск развития инфекции у новорожденных может быть определен также с помощью балльной оценки, представленной в таблице 2.

Таблица 2 — Риск развития инфекции у новорожденных (Таточенко А.К., 2007)

Симптомы	Баллы		
	0	1	2
Длительность безводного периода (ч.)	< 12	12–24	> 24
Температура тела у матери	36–37	37–38	> 38
Характер околоплодных вод	Светлые	Окрашенные меконием или кровью	Мутные или с запахом
Оценка по шкале Апгар	8–10	5–7	< 5
Масса тела ребенка в граммах	> 2500	1500–2500	< 1500
Хронические очаги инфекции или острые инфекционные заболевания, перенесенные в течение месяца перед родами или выявленные у матери в течение первых суток после родов	—	—	Развитие острых инфекционных заболеваний или обострение хронических очагов инфекции

Определенная сумма баллов соответствует конкретной степени риска развития инфекционного заболевания:

- 0 баллов — минимум риска;
- 1–2 балла — умеренная степень риска;
- 3 балла и более — высокая степень риска.

Токсоплазмоз

Плод инфицируется трансплацентарно. Токсоплазма проникает через плаценту в 40–50% случаев инфицирования матери во время беременности при отсутствии лечения. Мать обычно является клинически здоровой. Ребенок может родиться мертвым, больным; первые признаки болезни могут появиться в течение первых недель, месяцев после рождения.

Риск инфицирования плода при первичном заражении токсоплазмозом составляет от 30 до 50%. Риск врожденного токсоплазмоза и его тяжесть зависят от срока беременности: чем раньше произошло заражение, тем выше риск заболевания, более выраженными могут быть его проявления. Если женщина заразилась токсоплазмозом до беременности, врожденный токсоплазмоз у ее будущего ребенка маловероятен. Большинство инфицированных детей не имеют клинических проявлений ни во время, ни после рождения. Первые клинические признаки могут появляться через несколько месяцев после рождения (таблица 3).

Таблица 3 — Классификация врожденного токсоплазмоза (А. И. Титова)

Возраст больных	Форма	Течение
Новорожденные дети и дети первых месяцев жизни (от 0 до 3 мес.)	Генерализованная	Острое
	Менингоэнцефалическая	Острое и подострое
	Энцефалическая	Подострое и хроническое
	Резидуальная	
Дети грудного и раннего возраста (от 4–5 мес. до 3 лет)	Энцефалическая	Подострое и хроническое
	Резидуальная	
Дети дошкольного и школьного возраста	Энцефалическая	Хроническое
	Резидуальная	

При остром токсоплазмозе состояние ребенка с первых дней болезни тяжелое. Выражены симптомы интоксикации. На коже обильная пятнисто-папулезная или геморрагическая сыпь, реже бывают кровоизлияния в слизистые оболочки и склеры. Часто отмечается желтуха, характерно увеличение печени и селезенки, всех групп лимфатических узлов, возможны диспепсические расстройства, миокардит, пневмония. В особо тяжелых случаях болезнь сопровождается энцефалитом или менингоэнцефалитом. Клиническими проявлениями тяжелого врожденного токсоплазмоза являются: гидроцефалия, задержка психического развития, ретинохориоидит, кальцификация головного мозга.

Подострое течение встречается намного чаще, чем острое. В основном дети рождаются с задержкой внутриутробного развития, а также симптомами инфекционного токсикоза (пастозность, снижение аппетита). Более чем у 85 % детей с бессимптомным течением инфекции развиваются заболевания сетчатки. Глазная инфекция как следствие рецидивов токсоплазмоза сохраняется вплоть до взрослого возраста и может привести к значительному снижению зрения. Наблюдаются также позднее психическое развитие и дефекты слуха.

Классическая тетрада симптомов врожденного токсоплазмоза сейчас встречается редко:

- хориоретинит;
- гидро- или микроцефалия;
- судороги;
- мозговые очаги поражения, которые определяются рентгенологически и пренатально.

Резидуальная форма у новорожденных и детей первых месяцев жизни отмечается в тех случаях, когда ребенок рождается с дефектами развития как следствие эмбриопатии (ВПС, расщелина неба и губы, недоразвитие конечностей, микро- или анофтальм, катаракта, микроцефалия), но без явлений продолжающегося патологического процесса.

Крайне редко ребенок может инфицироваться вследствие контакта с инфицированными выделениями влагалища во время родов. При этом клинические проявления развиваются через несколько месяцев после рождения.

Поздние проявления — задержка психического развития и эпилептические припадки. Лечение беременной снижает риск врожденного токсоплазмоза на 60%.

Для лабораторной **диагностики** токсоплазмоза применяют, чаще всего, серологические методы: РСК, РНИФ, ИФА.

Серологическое обследование малыша усложняется при наличии у ребенка пассивно приобретенного материнского IgG. Период полураспада IgG составляет около 30 суток. Титр материнских антител, выявленных в крови малыша после родов, прогрессивно снижается, полностью антитела исчезают из крови малыша в возрасте 10 мес. Наличие специфических IgG-антител в течение более чем 10 мес. после рождения свидетельствует о врожденной инфекции.

В некоторых случаях материнские антитела угнетают иммунную реакцию новорожденного, однако после их выведения иммунная система малыша начинает активно функционировать. В результате этого, во время серийного обследования проб крови ребенка может быть обнаружена медленная выработка специфических IgM-антител одновременно с повышением уровня IgG-антител. Пробы сыворотки всех потенциально инфицированных малышей рекомендуется обследовать с 2-месячными интервалами до тех пор, пока не будет установлен стабильный иммунологический статус.

Наличие специфических IgM свидетельствует о врожденной инфекции, однако только у 1/3 новорожденных с врожденной инфекцией вырабатываются IgM в уровнях, которые можно обнаружить. У IgG-позитивного и вместе с тем IgM-негативного малыша можно исключить врожденную инфекцию, если во время ретроспективного обследования сывороток крови матери не обнаружено IgM-специфических антител к *T. gondii*.

В последнее время в диагностике токсоплазмоза используют полимерно-цепную реакцию (ПЦР).

Выявления *T. gondii* в крови новорожденного имеет диагностическое значение.

Лечение токсоплазмоза должно быть комплексным, с включением этиотропных, иммуностимулирующих, патогенетических и симптоматических средств. При лечении этиотропными средствами назначают препараты пириметамин (хлоридин, дараприм, тиндурин) в комбинации с сульфаниламидами. Хлоридин (дараприм, тиндурин) назначают в суточной дозе 1,0 мг/кг в два приема после еды в течение 7–10 дней с перерывом в 10 дней (3 курса) в комбинации с сульфаниламидами короткого действия (бактрим, сульфадемызин) в дозе 50–100 мг/кг/сут. в 3–4 приема; далагил — 5 мг/кг (курс 10 дней); метронидазол — 5–8 мг/кг (курс 4–5 дней).

Можно использовать комбинированные препараты — фансидар или метакельфин (в таблетке содержатся сульфадоксин и пириметамин), дозу рассчитывают по пириметамину — 1 мг/кг/сут.

Второе место по эффективности занимают макролиды: эритромицин в суточной дозе 30–50 мг/кг, спирамицин (ровамицин) 100 мг/кг/сут., в 3 приема курсом 10 дней, сумамед 5 мг/кг 1 раз в сутки, рулид 5–8 мг/кг в сутки курсом 7–10 дней. При наличии резидуальных явлений специфическое лечение нецелесообразно.

Для предотвращения побочного действия хлоридина назначают фолиновую кислоту — два раза в неделю по 5 мг в день. При активном воспалительном процессе до его стихания назначают кортикостероиды (преднизолон) в дозе 1,5–2 мг/кг в 2 приема. Обязательно назначают поливитамины (С, В₁, В₂, Р, никотиновая кислота).

Краснуха

Тератогенная опасность краснухи в 1-й месяц беременности составляет 35–50%, во 2-й месяц — 25%, в 3-й — 7–10%. Позже тератогенное влияние вируса встречается значительно реже: на 4-м месяце — у 1,4–5,7%, на 5-м и

позже — лишь у 0,4–1,7%. Однако опасны случаи поражения плода между 16 и 20-й неделями беременности. Краснушная инфекция в ранний период беременности в 10–40% случаев может привести к спонтанным абортam, в 20% — к мертворождениям, 10–25% детей, рожденных живыми, умирают в неонатальном периоде. В настоящее время краснуха является управляемой инфекцией.

Клиническими признаками врожденной краснухи является классическая триада дефектов, которая состоит из катаракты, пороков сердца и нейросенсорной глухоты. Однако описано и много других аномалий (таблица 4).

Таблица 4 — Клинические признаки врожденной краснухи (Jennifer M. Best, 2000)

Признаки, которые встречаются часто	Признаки, которые встречаются редко
<ul style="list-style-type: none"> • Поражение костной ткани • Катаракта • Нарушение речичентрального происхождения • Крипторхизм • Сахарный диабет • Гепатоспленомегалия • Паховая грыжа 	<ul style="list-style-type: none"> • Помутнение роговицы • Аномалии дерматоглифики • Генерализованная лимфадено-патия • Глоукома • Недостаточность гормона роста • Гемолитическая анемия • Гепатит
<ul style="list-style-type: none"> • Низкая масса тела при рождении • Менингоэнцефалит • Задержка психического развития • Микроцефалия • Микрофтальм • Незаращение боталлова протока • Периферический стеноз бронхиального дерева • Стеноз клапанов легочной артерии • Задержка психомоторных реакций • Ретинопатия • Нейросенсорная глухота • Тромбоцитопеническая пурпура • Дефект межжелудочковой перегородки 	<ul style="list-style-type: none"> • Гипотиреоз • «Болезнь позднего развития» • Патология миокарда • Выраженная миоопия • Пневмонит ▪ Патология щитовидной железы

Общепринятой классификации клинических форм краснухи нет. Выделяют следующие клинические формы краснухи.

1. Приобретенная краснуха:

- типичная: легкая, средней тяжести, тяжелая;
- типичная (без сыпи);
- инаппаратная (субклиническая).

2. Врожденная краснуха:

- с поражением нервной системы;
- с врожденными пороками сердца;
- с поражением слуха;
- с поражением глаз;
- смешанные формы.

3. Резидуальные явления врожденной краснухи.

В зависимости от поражения выделяют следующие нарушения органов и систем:

1. Офтальмологические нарушения: катаракта; микрофтальмия; глаукома; хориоретинит; пигментная ретинопатия; кореальные пятна.

2. Кардиальные нарушения: стеноз легочной артерии; стеноз аортального клапана; дефект межпредсердной перегородки; дефект межжелудочковой перегородки; открытый артериальный проток; тетрада Фалло.

3. Неврологические нарушения: микроцефалия; менингоэнцефалит; умственная отсталость; судороги.

4. Нарушения слуха — одно- или двухсторонняя нейросенсорная глухота — в 30–50%.

5. Дерматологические нарушения — петехиальная сыпь.

6. Эндокринные нарушения: поражения поджелудочной железы; сахарный диабет; гипертиреозидизм; тиреоидит.

7. Другие нарушения: гепатомегалия; спленомегалия; лимфаденопатия; интерстициальная пневмония; гипоплазия тимуса; поражение костей; тромбоцитопения.

В дальнейшем — тяжелые соматические нарушения, которые приводят к летальному концу в течение первого года жизни.

Лабораторная диагностика заболевания — выделение и идентификация вируса, определение титра специфических антител, РСК, РПГА, латекс-тест, иммуноферментный и радиоиммунный анализы, ПЦР.

Лечение. Активного лечения не существует. Специфическая терапия врожденной краснухи отсутствует. Назначение иммуноглобулина не предотвращает инфекцию и вирусемию. Вакцинацию против краснухи детям в возрасте до 1 года не проводят.

Если первичная материнская инфекция встречается в течение первых 5 месяцев беременности, с матерью следует обсудить вопрос об аборте. Больше половины новорожденных с врожденной краснухой могут не иметь клинических симптомов при рождении. Если известно, что инфекция возникла после 20-й нед. беременности, появление любых аномалий маловероятно, и родителей нужно успокоить. Однако на протяжении детства следует регулярно контролировать слух. Тщательное отдаленное наблюдение нужно осуществлять в том случае, если заражение, вероятно, произошло в ранние сроки беременности или если время инфицирования неизвестно. Это касается как грудных детей, у которых диагностирован выраженный врожденный синдром краснухи, так и тех, кто не имеет клинических симптомов.

Пассивную иммунизацию специфическими иммуноглобулинами можно применять при контакте с краснухой при беременности во II и III триместрах, но ее эффективность будет достаточной только при введении препарата до появления сыпи. Человеческий иммуноглобулин вводят по 25 мл, предварительно разведя его в 100 мл 5% раствора глюкозы. Курс лечения составляет от 3 до 5 инфузий. Пассивная иммунизация не может полностью предотвратить рождение детей с врожденными аномалиями развития, характерными для краснухи, поэтому предпочтение должно отдаваться активной иммунизации.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — вирусное заболевание, проявляющееся полиморфной клинической симптоматикой с поражением слюнных желез, висцеральных органов, ЦНС и образованием гигантских клеток с типичными внутриядерными и цитоплазматическими включениями.

Врожденная цитомегалия является одной из наиболее часто встречающихся форм врожденной инфекции, поражая от 0,2 до 2,5 % новорожденных. Вирус и антитела к нему обнаруживаются примерно у 1–100 % новорожденных и детей первых 2–3 месяцев жизни. Клинические проявления ее манифестируют только на фоне иммунодефицитных состояний. Она может протекать как бессимптомно, так и в тяжелой форме, нередко с летальным исходом.

Высокая частота встречаемости внутриутробного инфицирования цитомегаловирусом обусловлена эпидемиологическими особенностями (широкое распространение среди человеческой популяции — 40–100 %, генетическая вариабельность штаммов ЦМВ, разнообразие путей передачи инфекции), изменениями адаптационных иммунных механизмов во время беременности, незрелостью иммунной системы плода и новорожденного.

Внутриутробная ЦМВИ развивается в результате пре- или интранатального инфицирования.

Источником внутриутробного инфицирования практически всегда является мать, переносящая во время беременности ЦМВИ. Пренатальное инфицирование плода в подавляющем большинстве случаев осуществляется трансплацентарным путем (в таком случае цитомегаловирус локализуется в плаценте) и восходящим — 90%. Интранатальное инфицирование (5%) является следствием поступления вируса в организм за счет аспирации либо заглатывания инфицированных околоплодных вод и/или инфицированных секретов родовых путей матери. Активация ЦМВИ у беременных происходит, как правило, во II и III триместрах. Поражение плода может произойти и при реактивации латентной инфекции. Новорожденные могут инфицироваться через молоко матери, другими факторами передачи инфекции могут являться моча, слюна матери. Выделение вируса с мочой при врожденной инфекции может длиться 2–4 года.

Наибольшую опасность для плода представляет именно острая первичная ЦМВИ у ранее серонегативной матери.

Если инфицирование наступает незадолго до рождения или интранатально, то ребенок рождается с генерализованной формой или генерализация развивается вскоре после рождения. При этом клинические проявления характеризуются преимущественным поражением какого-либо органа мишени (печени, головного мозга, почек, легких, поджелудочной железы). По существу генерализованная форма является локализованной.

Течение генерализованной формы обычно острое (до 3 мес.), но может быть затяжным (до 6 мес), преимущественно, с наличием бактериальных осложнений.

Течение процесса при локализованной форме может иметь различную остроту в зависимости от времени инфицирования и иммунологического состояния матери и плода. Различают острое (до 3 мес), затяжное (до 6 мес) и хроническое (более 6 мес) течение.

В 1991 г. К. В. Орехов с соавторами предложил классификацию врожденной ЦМВИ, построенную по патогенетическому принципу и отражающую период внутриутробного инфицирования (таблица 5).

Таблица 5 — Классификация врожденной ЦМВИ

Тип	Течение
I. Генерализованная форма 1. Типичная 2. Типичная с неполной клинической симптоматикой	Острое Затяжное Хроническое
II. Локализованная форма 1. Церебральная 2. Печеночная 3. Легочная 4. Почечная 5. Смешанная	
III. Резидуальная форма	Латентное
IV. Бессимптомная форма	

Особенностью генерализованных форм ЦМВИ является наличие клинической симптоматики с первых часов или дней жизни, вовлечение в процесс многих органов и систем.

Для клиники генерализованной типичной острой формы ЦМВИ характерны тяжелое течение с выраженными симптомами токсикоза, желтухи, гепатолиенального синдрома, поражения легких (двусторонняя пневмония, которая носит волнообразный характер течения), почек (пороки развития, гломеруллопатии, нефроз), ЖКТ (срыгивания, рвота, метеоризм, неустойчивый стул), ЦНС (угнетение рефлексов, расстройства актов сосания и глотания, косоглазие, нистагм, асимметрия мимической мускулатуры, в последующем мышечная гипотония сменяется гипертонусом, кратковременными судорогами), геморрагических явлений (точечная или мелкопятнистая обильная петехиальная сыпь, иногда возникают экхимозы, мелена, гематурия, кровотечение из пупка, рвота «кофейной гущи»). Геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией. Другим гематологическим изменением при ЦМВИ является выраженная анемия, в периферической крови обнаруживаются эритробласты, реже — нормобласты), а также «плоская» или отрицательная весовая кривая, в последующем — развитие гипотрофии 2–3-й степени. Развитие ЦМВ-энцефалита на фоне генерализованного процесса — наблюдается в 3–25 % случаев.

При инфицировании в интранатальном периоде либо сразу после рождения от матери или обслуживающего персонала, либо при переливании плазмы или крови от доноров-носителей цитомегаловируса характер заболевания во многом зависит от особенностей преморбидного состояния новоро-

жденного (зрелость, доношенность, перинатальные поражения, характер периода адаптации и вскармливания, сопутствующие заболевания и т. д.). ЦМВИ в таких случаях протекает на фоне изолированного поражения слюнных желез или висцеральных органов и носит локализованную форму.

Одним из частых клинических признаков локализованной формы ЦМВИ является интерстициальная пневмония с вовлечением в процесс мелких бронхов и бронхиол и развитием перибронхита. При этом с первых дней или недель жизни отмечаются кашель, интенсивность которого усиливается вследствие нарастания одышки. Физикальные данные скудные. Температура тела в первые дни остается нормальной, затем носит субфебрильный характер. Тяжесть состояния обусловлена быстрым нарастанием синдрома дыхательных расстройств и синдрома интоксикации. Помимо легочной, быстро развивается сердечная недостаточность.

Поражение печени является частым признаком внутриутробной ЦМВИ локализованной формы. Клинически врожденный гепатит проявляется появлением желтухи в первые дни жизни, которая носит одноволновое течение и сопровождается слабовыраженными проявлениями интоксикации и гепатоспленомегалией. В первые недели жизни изменение цвета мочи и кала не наблюдается. С 3–4-й недели жизни у большинства детей отмечаются признаки холестаза. Желтуха сохраняется от 3 недель до 2 месяцев.

Поражение ЦНС является наиболее частым и прогностически неблагоприятным синдромом. Признаки поражения ЦНС в начале, как правило, не проявляются, но через 1–2 месяца после рождения возникают беспокойство или вялость, адинамия, гипертензионно-гидроцефальный или судорожный синдром, сонливость, срыгивания, рвота, потеря массы тела, а на 2–3-м месяце — симптомы гидро- и микроцефалии, позднее спастические параличи, в дальнейшем — отставание в физическом и психомоторном развитии. В тяжелых случаях развиваются общемозговые и очаговые признаки поражения ЦНС — нарушение сознания, пирамидные знаки, гемипарезы, иногда бульбарные явления с нарушением дыхания, глотания, усиленной соливацией.

Хроническая форма врожденной ЦМВИ развивается у части детей, перенесших острую форму заболевания. Основными клиническими признаками ее являются микроцефалия, поражение печени по типу хронического гепатита, но с редким исходом в цирроз печени, а также пневмосклероз и фиброз легких.

В 1996 г. В. А. Матвеев предложил новую классификацию ЦМВИ у детей: форма инфекции — врожденная (при внутриутробном инфицировании); перинатальная (при инфицировании интранатально или в течение первого месяца жизни); приобретенная (при инфицировании в возрасте старше одного месяца).

Критериями при диагностике врожденной ЦМВИ служат симптомы или маркеры инфекции, выявляющиеся в течение первых двух недель

жизни; перинатальной — симптомы заболевания либо маркеры инфекции, впервые обнаруживающиеся после 14-го дня и до 4-х месяцев жизни; приобретенной — симптомы заболевания или маркеры инфекции, впервые выявляющиеся после 4-х месяцев жизни.

Различают следующие варианты течения врожденной и перинатальной ЦМВИ: субклинический, гематологический, органный, генерализованный (при поражении трех органов и более). Приобретенную подразделяют на субклиническую, моноклеозоподобную, гематологическую (нейтропенический, тромбоцитопенический, анемический, панцитопенический синдромы), органный и генерализованную. Течение ЦМВИ может быть легкой, среднетяжелой и тяжелой. Инфекция бывает первичной или в виде рецидива.

К поздним проявлениям скрытого цитомегаловирусного синдрома относятся психические и неврологические нарушения, в том числе задержка умственного развития, двигательные нарушения, нейросенсорная глухота и потеря слуха.

Диагностика. Врожденную ЦМВИ следует заподозрить у каждого грудного ребенка с типичными симптомами инфекционного заболевания или если есть сведения о наличии у матери сероконверсии или моноклеозоподобного заболевания во время беременности. Диагноз врожденной ЦМВИ устанавливают путем идентификации вируса в клинических пробах, полученных от инфицированных новорожденных в течение первых 8 недель после родов. Вирус можно выделить из мочи или слюны, поскольку ЦМВ концентрируется там в высоких титрах. В последнее время большое практическое значение приобретают методы ИФА, а также ПЦР и ДНК-гибридизация, с помощью которых выявляют геном ЦМВ.

Лечение. Радикальных методов лечения ЦМВИ не существует. Однако сравнительно эффективна и безопасна терапия с использованием специфического антицитомегаловирусного 10 % раствора иммуноглобулина — цитотекта (Германия). При манифестных формах заболевания его назначают в/венно (со скоростью 5–7 мл/ч, доза 2 мл/кг/сут, ежедневно или через день; на курс 3–5 введений или по 4 мл/кг/сут введение в 1, 5 и 9-й день терапии). В дальнейшем дозу снижают до 2 мл/кг/сут, и вводят ее до тех пор, пока не наступит обратное развитие клинических симптомов заболевания. Сандоглобулин (IgG), разовая доза составляет 0,4–1 г/кг ежедневно в течение 1–4 дней. Применяют также пентаглобин — IgM (в/венно 3–5 мл/кг в течение 3 дней подряд), противовирусные препараты (цитозинарабинозид, аденинарабинозид, иоддезоксисуридин, ганцикловир в дозе 10 мг/кг (15 мг/кг) в сутки в/венно в 2 приема, вводить в течение часа, курс 14–21 день; далее — внутрь по 5 мг/кг в течение 5 дней в неделю). Фоскарнет по 40–60 мг/кг каждые 8 часов в течение 10–14 дней, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

На фоне указанного лечения проводится посиндромная и посимптомная терапия.

Герпетическая инфекция

Герпетическая инфекция у новорожденных может быть проявлением внутриутробного (врожденная), интра- и постнатального инфицирования.

Врожденная герпетическая инфекция характеризуется широким полиморфизмом и выявляется при рождении либо в первые 24–48 часов жизни новорожденного. Инкубационный период колеблется от 2 до 30 дней.

Внутриутробное инфицирование характеризуется триадой симптомов: кожные везикулы или корочки; хориоретинит или кератоконъюнктивит; микро- или гидроцефалия.

Клиническая картина характеризуется синдромными патогномичными поражениями:

- кожи и слизистых оболочек;
- ЦНС (повышение внутричерепного давления, гипотония, гипорефлексия, апноэ, нарушение терморегуляции, двигательная гиперреактивность, судорожный синдром);
- легких (цианоз, одышка, пневмония);
- печени (гепатоспленомегалия, желтуха, повышение уровня трансаминаз, прогрессирующая гипербилирубинемия);
- ДВС-синдромом (кровотечения).

Различают три клинические формы герпетической инфекции:

- локализованную слизисто-кожную;
- генерализованную;
- менингоэнцефалит, который морфологически не отличается от приобретенного.

Слизисто-кожная форма врожденной герпетической инфекции характеризуется поражением кожных покровов лица, шеи, туловища, конечностей, в том числе ладоней, подошв. Элементы сыпи обычно подсыпают в течение 2–6 недель и не носят характера признаков системной воспалительной реакции. При поражении слизистых оболочек в процесс вовлекаются практически все — полости рта, носа, глотки, трахеи, бронхов, желудочно-кишечного тракта, конъюнктив и т. д. Рецидивы могут возникать в течение первых 6-ти месяцев и позднее.

Генерализованная герпетическая инфекция наблюдается в основном у новорожденных, но может быть у детей старшего возраста, которые страдают экземой, а также при иммунодефицитных состояниях, онкологических заболеваниях, лечении иммунодепрессантами. Герпетическая сыпь на коже и слизистых оболочках встречается в 10–15% случаев. Поражаются не менее чем две системы организма. Поражение печени является одним из ведущих признаков генерализованной герпетической инфекции. Неонатальный гепатит характеризуется гепатомегалией, желтухой с преобладанием прямой фракции билирубина, увеличением трансаминаз, щелочной фосфатазы. При развитии инфекционно-токсического шока у новорожденных отмечается картина геморрагического и ДВС-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний.

Около трети новорожденных имеют только энцефалитный компонент болезни. При этом преобладают поражения нервной системы некротического менингоэнцефалита. Герпетический энцефалит новорожденных характеризуется диффузным поражением мозга с преимущественным вовлечением в процесс лобных, теменных и височных долей с участками некроза и кистозными полостями, формированием субэпендимальных кист.

Для **диагностики** врожденной ГВИ большое значение имеют анамнестические, клинические и лабораторные данные, полученные с помощью биологического метода диагностики, иммуноферментного, радиоиммунного методов, реакции нейтрализации вируса и ПЦР. При этом материалом исследования служат кровь, спинномозговая жидкость.

В **лечении** врожденной герпетической инфекции широко используют такие химиопрепараты, как ацикловир (зовиракс) в дозе 30–60 мг/кг/сут. в 3–4 приема, в/венно медленно, в течение 1 часа, суточная доза при назначении внутрь — 90 мг/кг, изопринозин (50 мг/кг/сут.), видарабин (15–30 мг/кг/сут.) 1 раз в день за 12 часов, в/венно, курс 2–3 недели. Курс лечения 8–10 дней. Целесообразно также назначать виферон-1 (ректально, 2 раза в день, курсом 5 дней), 2–3 курса с 5-дневным перерывом (детям с массой тела менее 1500 г препарат вводят ректально 3 раза в сутки). Специфический противогерпетический иммуноглобулин назначается в дозе 0,5 мл/кг 3 раза в день. Он также используется для предотвращения развития герпетической инфекции новорожденных в течение 3-х дней после рождения. Интерферон применяют 1 раз в день в/м в дозе до 10 млн ЕД 5–6 дней. Из неспецифических методов лечения используют аэрозольное введение РНК-азы или ДНК-азы (1 мг/кг на 5 мл изотонического раствора № 3), а также ингибиторы протеаз контрикал (500 ЕД/кг 3 раза в сутки, в/венно капельно) или гордокс (4–6 тыс ЕД/кг). При локализованных поражениях кожи и слизистых оболочек рекомендуется местно применять мази: 0,25 % оксолиновую, 0,5 % флореналевую, 0,25–0,5% теброфеновую, 0,25–0,5 % риодоксоловую, а также цитозар, ацикловир. Эффективен интерферон в виде мази, примочек.

Микоплазменная инфекция

У человека обнаруживается 8 видов микоплазм: *Mycoplasma hominis*, *Myc. pneumoniae*, *Myc. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Myc. orale*, *Myc. fermentans*, *Myc. salivarium*, Т-микоплазмы. Наиболее патогенны для человека *Mycoplasma hominis*, *Myc. pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*. Частота выделения последней у беременных составляет 50–70 %, *Myc. hominis* — 20–25%. Во время беременности высеваемость уреамикоплазм возрастает в 1,5–2 раза, что объясняется изменением иммунного и гормонального статуса женщины.

Классификация внутриутробного микоплазмоза проводится по следующим критериям: клиническая форма (локализованная, генерализованная, резидуальная), течение инфекционного процесса (острое, подострое, латентное).

Генерализованная форма врожденной микоплазменной инфекции протекает с поражением многих органов и систем ребенка: печени, легких, почек, ЦНС. Возможно развитие врожденных пороков этих органов.

Состояние младенцев, пораженных уреамикоплазменной инфекцией, чаще бывает тяжелым. Заболевание у них носит генерализованную форму и проявляется поражением глаз, печени, почек, кожных покровов, лимфатических узлов, ЦНС, с развитием интерстициальной пневмонии, геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии и остеомиелита.

Поражение ЦНС проявляется в виде менингита, менингоэнцефалита, полирадикулоневрита по типу болезни Гейне-Барре, энцефалопатии, отставании в психомоторном развитии. Одним из первых проявлений внутриутробного микоплазмоза у части детей является острая гидроцефалия, развивающаяся на первой неделе жизни.

Для пневмоний, вызванных *Myc. pneumoniae*, характерны:

- 1) сопутствующие катаральные воспалительные изменения слизистой дыхательных путей (фарингит, трахеит, бронхит);
- 2) быстрое нарастание токсикоза;
- 3) сравнительно более выраженное поражение правого легкого;
- 4) отсутствие тяжелой дыхательной недостаточности.

Клинически заболевание проявляется выраженным катаром верхних дыхательных путей, повышенной температурой (38–40°C, сохраняется длительно, но затем критически падает до нормальной), потерей аппетита, вялостью, рвотой, геморрагическим синдромом, отеками, бледностью или желтушностью кожных покровов. При этом аускультативно выслушиваются разнокалиберные хрипы, кашель носит сухой упорный характер, который не очень беспокоит больного, но удерживается до 30–60 дней, а иногда и больше. На рентгенограмме фиксируются очаговый характер инфильтрации легких с усилением легочного рисунка, расширение корней легких. При внутриутробном микоплазмозе, вызванном *Myc. hominis*, клиническая картина пневмонии принципиально аналогична таковой пневмонии, вызванной *Myc. pneumoniae*.

В **диагностике** микоплазменной инфекции большое значение имеют анамнестические данные (выкидыши, рождение детей с пороками развития), клинические проявления и результаты лабораторных исследований (световая, гистологическая, цитологическая диагностика, ПЦР, иммуноферментный и бактериологический анализы, прямая и непрямая иммунофлюоресценция, ДНК-диагностика, РСК и плазмобластическая реакция, специфична для микоплазменной инфекции).

В лечении новорожденных применяют эритромицин (40–50 мг/кг/сут); спирамицин (100–150 мг/кг/сут в 3 приема, лучше капельное введение, курс 5–10 дней); азитромицин (5–10 мг/кг 1 раз в сутки, курс 3 дня) при одновременной посиндромной и симптоматической терапии с нормализацией биоценоза.

Хламидийная инфекция (ХИ)

Частота выявления урогенитального хламидиоза у беременных женщин колеблется в пределах от 10 до 50%, а частота инфицирования беременных женщин составляет от 3–40 до 70%. Риск заражения ребенка от матери, страдающей острой хламидийной инфекцией, 50–60 %, а во время родов — 40 %. Однако внутриутробное инфицирование хламидиями диагностируется лишь у 6–7 % новорожденных. Роль хламидий в мертворождении составляет 5,5–14,4 %, в перинатальной смертности — 36,1 %.

Возбудители хламидиозов выделены в четыре вида: *Chl. trachomatis*, *Chl. pneumoniae*, *Chl. psittaci* и *Chl. pecorum*.

В патологии человека наибольшее значение имеет *Chl. trachomatis*, включающая 15 серотипов, вызывающих трахому, конъюнктивиты, урогенитальную патологию (уретриты, цервициты и др.), пневмонии новорожденных и младенцев, паховый лимфогранулематоз (болезнь Никола-Фавра).

Chl. pneumoniae является возбудителем респираторной патологии у детей раннего возраста. При этом ведущими формами заболевания являются мелкоочаговая и интерстициальная пневмонии.

Ребенок может инфицироваться во время родов контактным или восходящим путями. Заподозрить хламидийную инфекцию у новорожденных можно, если в анамнезе есть указания:

- на наличие или выявление как острой, так и хронической урогенитальной патологии у родителей;
- наличие патологии беременности — самопроизвольные выкидыши, угроза прерывания, гестоз, многоводие, преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды, фетоплацентарная недостаточность, ЗВУР, недостаточное питание плода;
- на развитие во время беременности острого вульвита, кольпита с тяжелым течением.

Для хламидийной инфекции характерны следующие клинические формы: генерализованная с полиорганным поражением, внутриутробная пневмония (20 %), менингоэнцефалит, респираторный дистресс-синдром у недоношенных детей на фоне выраженной кислородозависимости с последующим развитием БЛД, гастроэнтеропатия, конъюнктивит, вульвовагинит, локальные проявления (везикулез, омфалит, ринит).

Конъюнктивит — одна из наиболее часто встречающихся форм хламидийной инфекции у новорожденных, частота которой, по данным ВОЗ, 14:1000. Он характеризуется торпидным, вялым течением, развивается почти сразу после рождения или на 2-й неделе жизни, а иногда даже спустя 5–6 недель, отличается торпидным, вялым течением. Проявляется диффузной гиперемией конъюнктивы с псевдомембранозными образованиями, склеиванием век после сна, но без обильного гнойного отделяемого. Заболевание длится примерно 3–4 недели и не вызывает ухудшения зрения.

В настоящее время стали чаще встречаться пневмонии хламидийной этиологии (8–10:1000 новорожденных). Респираторное поражение является результатом прямого действия хламидий на легочную ткань. Дети, рожденные с антенатальной пневмонией, имеют оценку по шкале Апгар ниже 6 баллов. Клинические признаки внутриутробной хламидийной пневмонии проявляются в различные сроки после рождения — в течение от 4–12 часов до 4–5-го дня жизни, иногда до нескольких месяцев. Заболевание начинается постепенно, с сухого непродуктивного кашля, который постепенно усиливается и приобретает приступообразный коклюшеподобный характер. Общее состояние страдает незначительно. Постепенно нарастает одышка. При аускультации выслушиваются крепитирующие хрипы над всей поверхностью обоих легких. Обращает на себя внимание несоответствие между клиническими проявлениями пневмонии (одышка, цианоз), относительно нетяжелым общим состоянием и минимально выраженными симптомами интоксикации. Кроме того, у большинства больных детей с рождения или в первые сутки жизни выявляются гепатоспленомегалия, у 50 % — отечный синдром II–III степени, серый колорит кожных покровов.

Позднее проявление клинических симптомов поражения легких может быть связано с длительным латентным периодом и активацией инфекции под влиянием различных факторов (переохлаждение, перегревание, вакцинация БЦЖ, искусственное вскармливание и др.) при сниженной иммунной защите.

У всех больных детей с первых дней жизни в мазках соскобов из верхних дыхательных путей и в легочном аспирате выявляется хламидийный антиген.

Заболевание нередко протекает очень тяжело, и не исключен летальный исход.

У недоношенных детей ХИ протекает на фоне тяжелого токсикоза. Пик проявления инфекционного токсикоза приходится на 5–7-й день жизни. При этом отмечают бледность и «мраморный» рисунок кожи с выраженным желтушным синдромом, угнетение ЦНС, вздутие живота, срыгивания. У половины детей выявляется ранняя лимфаденопатия, реже — кратковременная мелкоочечная сыпь.

Отмечается диссоциация между выраженностью одышки и относительно скудными физикальными и рентгенологическими данными. У заболевшего ребенка появляется сухой приступообразный кашель, но без реприз. Дыхание в легких пуэрильное или несколько ослаблено, выслушиваются рассеянные крепитирующие хрипы с обеих сторон, возможно появление непостоянных разноколиберных влажных хрипов. На 2–3-й неделе к заболеванию присоединяется приступообразный влажный кашель с отхождением тягучей мокроты. Кроме того, характерно длительное сохранение фетальных сосудистых шунтов и нарастание сердечно-легочной недостаточности. В наиболее тяжелых случаях присоединяется геморрагическая болезнь новорожденных, или ДВС-синдром. Пневмония носит интерсти-

циальный характер, что объясняется биологией возбудителя и сходством особенностей его жизнедеятельности с вирусами.

Диагностика хламидийной инфекции новорожденных представляет значительные трудности, поскольку клиническая картина заболевания на первых этапах развития зачастую расценивается как следствие перенесенной ребенком гипоксии и(или) родовой черепно-мозговой, или спинальной травмы.

Диагностика ХИ складывается из результатов сопоставления инфекционного анамнеза со стороны матери, обнаружения элементарных телец в соскобе из родовых путей, наличия клинических проявлений конъюнктивита, пневмонии, а также данных лабораторных и инструментальных исследований. Основывается она на прямом выявлении возбудителя в исследуемых образцах различными методами. Однако метод окраски по Романовскому-Гимзе в данном случае используется крайне редко из-за низкой чувствительности и специфичности теста. Диагностически значимым служит титр антител (1:64) при использовании метода иммуноферментного анализа (ELISA), а также прямой иммунофлюоресценции. Самым чувствительным методом диагностики для хламидийных инфекций у детей периода новорожденности является ПЦР. Надежным подтверждающим тестом диагноза является серодиагностика. Ее проводят одновременно с выявлением возбудителя. Основывается она на следующих реакциях: РСК, микроиммунофлюоресценции и ИФА. В настоящее время в тест-системах в качестве антигена широко используется родоспецифический рекомбинантный фрагмент ЛПС, специфичный для хламидий (r-ELISA; Medac, Germany).

Лечение ХИ представляет большую сложность, поскольку возбудитель трудно поддается воздействию. Поэтому при терапии ХИ необходимо назначать длительное применение сочетаний антибиотиков в максимальной дозировке с целью полной санации организма, а также комплекс лечебных средств с включением этиотропных, мембраностабилизирующих, иммуномодулирующих препаратов, витаминов, эубиотиков.

К препаратам, применяемым в неонатологии и обладающим антихламидийной активностью, относятся такие макролиды, как эритромицин, лучше аскорбинат эритромицина (20–50 мг/кг/сут), спирамицин (100 мг/кг/сут), введение этих препаратов разделено на 3 или лучше капельные инфузии курсом от 10 до 14 дней, азитромицин (5–10 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней курсовая доза 30 мг/кг). Цефалоспорины 1 и 2-го поколений проявляют низкую активность в отношении *Chlamydia trachomatis*. Рекомендуются также ингаляционный метод введения антибиотика с помощью ультразвукового ингалятора. Наряду с антибактериальной терапией проводятся дезинтоксикационная и десенсибилизирующая терапия, массаж, физиотерапия. При низком уровне интерферона применяют иммуномодулятор (индуктор интерферона) — реаферон или виферон (100000–150000 МЕ/на 1 кг массы тела на прием). Они вводятся 2 раза через 12 часов на физиологическом растворе интравектально (курс 5 дней). Одновременно назначают витамин Е (10 % раствор орально с

молоком 2–3 раза в сутки, 50 мг/кг). При лечении конъюнктивита используют глазные капли (колбиоцин), тетрациклиновую, эубеталовую или 1 % эритромициновую мази в сочетании с 20 % раствором альбуцида (по 1 капле 3–4 раза в день), а также раствор фурацилина для промывания глаз.

Неонатальный сепсис

Определение. Сепсис представляет собой генерализованную форму гнойно-воспалительной инфекции, вызванную условно патогенной бактериальной микрофлорой, основой патогенеза которой является бурное развитие системной (генерализованной) воспалительной реакции организма в ответ на первичный септический очаг (Самсыгина Г.А.).

Системная воспалительная реакция (СВР), или синдром системного воспалительного ответа, ССВО, SIRS) в свою очередь, представляет собой общебиологическую неспецифическую иммуноцитологическую реакцию организма человека в ответ на действие повреждающего эндогенного или экзогенного фактора. В случае развития сепсиса ССВО развивается в ответ на первичный гнойно-воспалительный очаг. Для ССВО характерно нарастание, главным образом, продукции провоспалительных и, в меньшей степени, противовоспалительных цитокинов практически всеми клетками человеческого организма, в том числе и иммунокомпетентными. Такая направленность медиаторного ответа на раздражитель обозначается как ССВО с преимущественно провоспалительной направленностью. Наряду с ней может наблюдаться ССВО с преимущественно противовоспалительной направленностью медиаторного ответа. Наконец, одной из наиболее тяжелых и наименее курируемых является смешанная антагонистическая реакция, или дисрегуляция ССВО, так называемый «медиаторный хаос», «медиаторный шторм». Бурное, неадекватное действие повреждающего фактора, развитие ССВО в конечном итоге способствует индуцированному апоптозу и в некоторых случаях некрозу клеток, что и определяет повреждающее действие ССВО на организм.

Необходимо подчеркнуть, что ССВО, будучи неспецифической общебиологической реакцией организма человека, лежит в основе всех тяжелых как инфекционных, так и неинфекционных патологических состояний (травма, ишемия, аутоиммунный процесс и др.).

Актуальность проблемы неонатального сепсиса определяется высокой смертностью новорожденных детей с инфекционно-септическим процессом, разнообразием клинических проявлений и нередкими затруднениями в диагностике и лечении заболевания, отсутствием общепринятой концепции анализа клинических и патологоанатомических данных, а также новыми научными данными о механизме воспалительных реакций, синдромах системного воспалительного ответа и первичной фагоцитарной недостаточности.

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 со взрослыми и детьми более старшего возраста) к моменту рождения неспецифических барьерных механизмов как слизистых оболочек, так и иммунитета (незавершенность фагоцитоза, особенности системы комплемента, тромбоцитарной, фибринолитической и других протеолитических систем плазмы) и низких их резервных возможностей в период становления биоценоза.

2. Дисбалансом, недостаточной контролируемостью выброса цитокинов и других медиаторов, поскольку сам акт рождения ведет к гиперцитокинемии (в какой-то мере мы все родились с элементами ССВО). Например, уровень интерлейкина 6 в пуповинной крови в 20 раз выше, чем в крови взрослых.

3. 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.

4. Особенности 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.

5. Индивидуальной реактивностью организма новорожденного, обусловленной сроком гестации, особенностями антенатального периода развития, возможными дефицитами питания матери, хронической антенатальной гипоксией и т.д.

6. Сочетанием, как правило, клиники инфекции с проявлениями постгипоксического синдрома и неврологическими расстройствами различного генеза, затрудняющими оценку интоксикации, вызванной инфекционным процессом.

7. Отсутствием общепринятых четких критериев ранней диагностики как самого сепсиса, так и ДВС-синдрома, септического шока у новорожденных.

Частота и эпидемиология сепсиса

В отечественной литературе отсутствуют достоверные данные о частоте сепсиса среди детей, что в значительной степени обусловлено отсутствием общепринятых диагностических критериев диагноза. По зарубежным данным, частота сепсиса среди новорожденных составляет 0,1–0,8 %. Особую проблему представляют недоношенные и рожденные в срок новорожденные, а также дети более старшего возраста, находящиеся в реанимационных отделениях. Среди этого контингента больных частота развития сепсиса в среднем составляет 14 % (от 8,6 % среди доношенных детей, до 25% среди недоношенных с гестационным возрастом от 28 до 31 нед.) (Шабалов Н. П.).

В структуре смертности новорожденных и детей раннего возраста, по данным Российской Федерации, сепсис, как причина смерти, в течение нескольких десятилетий занимает 4–5-е места, составляя в среднем 4–5 на 1000 живорожденных. Среди детей более старшего возраста сепсис занимает в структуре смертности 7–10-е места. Показатели летальности от сеп-

сиса также довольно стабильны и составляют 30–40 % среди всех случаев этого тяжелого заболевания (Шабалов Н. П.).

Классификация сепсиса

В педиатрической практике имеется определенная взаимосвязь между временем и условиями возникновения инфекции (до рождения ребенка, после рождения, внебольничная, госпитальная, на фоне иммунодефицита или гестационной незрелости), локализацией входных ворот (первичного септического очага) и этиологией и клиническими особенностями заболевания. Поэтому эти параметры целесообразно учитывать при классифицировании заболевания (таблица 6).

Таблица 6 — Рабочая классификация сепсиса у детей (Самсыгина Г. А., 2003)

Время и условия развития	Входные ворота (локализация первичного септического очага)	Клинические формы	Проявления полиорганной недостаточности
Сепсис новорожденных: • ранний • поздний Внебольничный сепсис Госпитальный (нозокомиальный) сепсис Сепсис на фоне иммунодефицитных состояний (нейтропения, лекарственная иммуносупрессия, гестационная незрелость, СПИД, первичные иммунодефициты)	Пупочный Легочный Кишечный Кожный Ринофарингеальный Риноконъюнктивальный Отогенный Урогенный Абдоминальный Посткатетеризационный	Септицемия Септикопиемия	<ul style="list-style-type: none"> • Септический шок • Острая легочная недостаточность • Острая сердечная недостаточность • Острая почечная недостаточность • Острая кишечная непроходимость • Острая надпочечниковая недостаточность • Отек мозга Вторичная иммунная дисфункция и др.

Пример клинического диагноза: поздний неонатальный пупочный сепсис стафилококковой этиологии, септикопиемия (гнойный омфалит, энтероколит, флегмона правого предплечья), СПОН (ДВС-синдром, отек мозга).

Особо выделяют *сепсис новорожденных*, причем это находит отражение в МКБ X (Р36. Бактериальный сепсис новорожденного). В случае клинического развития сепсиса новорожденных в первые 72 ч жизни ребенка принято говорить о *врожденном раннем (или рано развившемся) сепсисе новорожденных* (по МКБ X — врожденная септицемия). Его особенностью является внутриутробное, преимущественно, антенатальное, инфицирование и отсутствие у ребенка первичного очага инфекции.

При клинической манифестации сепсиса на 4–7-й день и позже принято говорить о *позднем сепсисе новорожденных*. Его особенностью является интранатальное внутриутробное или раннее постнатальное инфицирование. Первичный очаг инфекции, как правило, присутствует в клинической картине заболевания. Сепсис новорожденных в возрасте 2–4 недель жизни представляет собой в основном результат постнатального инфицирования и развивается по тем же закономерностям, что и в более старшем возрасте.

Сепсис в детском возрасте в зависимости от условий возникновения делится на *внебольничный и госпитальный (нозокомиальный)*. Кроме того,

в настоящее время целесообразно выделять *сепсис, развившийся на фоне иммунодефицитных состояний* (ИДС). Такое деление определяет спектр наиболее вероятных возбудителей сепсиса.

Кроме того, на спектр возбудителей сепсиса оказывает влияние локализация входных ворот.

Учитывая то, что физиологической особенностью новорожденных и детей раннего возраста является склонность к генерализации реакций организма на чрезмерное воздействие повреждающих факторов, в частности, инфекции, сепсис в этом возрастном периоде жизни практически всегда протекает с *полиорганной недостаточностью* (ПОН). Учитывая особенности иммунного и клеточного реагирования на инфекционный процесс у гестационно незрелых (недоношенных) новорожденных, а также у детей с ИДС (врожденными или медикаментозно индуцированными), необходимо признать, что наряду с *септикопиемической формой* болезни в детском возрасте имеет объективные основания для существования и *септицемической формы*, которая признается МКБ X. *Септицемия* характеризуется присутствием микробов и их токсинов в кровеносном русле при наличии клинической картины сепсиса без формирования пиемических очагов.

Кроме того, в силу тяжести прогноза и необходимости проведения определенной программы терапии, целесообразно среди синдромов ПОН выделить особое симптомокомплекс — *септического (инфекционно-токсического) шока*. Под септическим шоком понимают развитие в условиях инфекционного заболевания прогрессирующей артериальной гипотонии, не связанной с гиповолемией. Следует отметить, что, несмотря на название, септический шок не является прерогативой только сепсиса и может встречаться при тяжелом перитоните, пневмонии и др. Поэтому терминологически более правильно обозначать его как инфекционно-токсический шок.

Этиология сепсиса

Сепсис представляет собой генерализованное инфекционное заболевание бактериальной природы, причем он обусловлен исключительно условно патогенной микрофлорой. В ряде случаев, особенно при ИДС макроорганизма, сепсис может быть составной частью генерализованной смешанной инфекции — бактериально-вирусной, бактериально-грибковой, вирусно-бактериально-грибковой.

Причиной сепсиса у детей могут быть свыше 40 видов условно патогенных микроорганизмов. С течением времени наблюдается определенная эволюция этиологической структуры заболевания, тесно связанная с изменением объема и характера медицинской активности и изменением преморбидного фона пациентов высокого риска (возрастание числа недоношенных новорожденных, в том числе детей с экстремально низкой массой тела, увеличение числа пациентов с иммуносупрессией, возрастание объема и изменение характера инвазивных медицинских вмешательств и др.).

В течение последних 10 лет роль грамположительных и грамотрицательных условно патогенных микроорганизмов в этиологии сепсиса стала

практически равнозначной. Это связано с возрастанием по сравнению с 80-ми — началом 90-х годов прошлого столетия роли таких бактерий, как *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* Как правило, эти возбудители становятся причиной внебольничного сепсиса и госпитально-го сепсиса, развившегося в условиях терапевтических отделений.

В структуре грамотрицательных возбудителей сепсиса в настоящее время также произошли некоторые изменения. Возрастает роль неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.*). Как правило, эти бактерии выступают в роли возбудителя сепсиса у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и парентеральном питании, а также у онкогематологических и хирургических больных.

Как уже говорилось, локализация первичного септического очага существенно влияет на этиологию процесса. Например, в этиологии пупочного сепсиса ведущую роль играют стафилококки и кишечная палочка, а в этиологии кожного и риноконъюнктивального — стафилококки и β -гемолитические стрептококки группы А. Отмечается определенная избирательность спектра возбудителей при посткатетеризационном и абдоминальном госпитальном сепсисе. Данные о наиболее вероятных возбудителях сепсиса в зависимости от входных ворот инфекции приведены в таблице 7.

На характер этиологического агента при сепсисе новорожденных, как отмечалось выше, большое влияние оказывает время инфицирования плода и ребенка — внутриутробное антенатальное, внутриутробное интранатальное или постнатальное (таблица 8).

Таблица 7 — Наиболее вероятные возбудители сепсиса у детей в зависимости от локализации первичного очага инфекции (Самсыгина Г. А., 2003)

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Пупочная рана	<i>S. aureus et epidermidis E. coli</i>
Легкие, в т. ч. ИВЛ-ассоциированный сепсис	<i>S. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>H. influenzae mun b</i> <i>S. aureus et epidermidis</i> <i>Ps. aeruginosae (npu ИВЛ)</i> <i>Acinetobacter spp. (npu ИВЛ)</i>
Желудочно-кишечный тракт	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i>
Брюшная полость (хирургический)	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Ps. aeruginosae</i> Анаэробы
Кожа	<i>S. epidermidis et aureus</i>
Риноконъюнктивальная область	<i>S. pyogenes et viridans</i>
Ротоносоглотка	<i>S. epidermidis et aureus</i>
Среднее ухо	<i>S. pyogenes et viridans</i> <i>E. coli</i> <i>H. influenzae</i>
Мочевые пути	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i>
Внутривенный катетер	<i>S. aureus et epidermidis</i>

Таблица 8 — Наиболее вероятная этиология сепсиса новорожденных в зависимости от времени их инфицирования (Самсыгина Г. А., 2003)

Время инфицирования	Наиболее вероятные возбудители
Ранний врожденный сепсис	<i>L. monocytogenes</i> ; <i>S. agalactiae</i> ; <i>E. coli</i>
Поздний врожденный сепсис	<i>S. agalactiae</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>S. aureus</i>
Приобретенный сепсис новорожденных	<i>E. coli</i> ; <i>S. aureus et epidermidis</i> ; <i>Klebsiella spp.</i> ; <i>S. pyogenes</i>

Предрасполагающие факторы возникновения сепсиса у новорожденных:

1. Факторы, нарушающие (снижающие) противoinфекционные свойства естественных барьеров — многодневная катетеризация пупочной и центральных вен, интубация трахеи, ИВЛ; тяжелые острые респираторные вирусные заболевания при смешанном инфицировании; врожденные дефекты и обширные аллергические или другие поражения кожи (ожоги, травматизация кожи в родах или при больших хирургических вмешательствах, обширной обработке хлоргексидином, 95% спиртом и др.); снижение колонизационной резистентности кишечника при отсутствии энтерального питания, дисбактериозах кишечника.

2. Факторы, угнетающие иммунологическую реактивность новорожденного — дефекты питания беременной (дефицитное по микронутриентам), осложненное течение антенатального периода и родов, приводящее к асфиксии, внутричерепной родовой травме; вирусные заболевания, развившиеся как до, так и на фоне бактериальных инфекций; наследственные иммунодефицитные состояния; галактоземия и другие наследственные аномалии обмена веществ.

3. Факторы, увеличивающие риск массивной бактериальной обсемененности ребенка и риск инфицирования госпитальной флорой — бактериальный вагиноз у матери, безводный промежуток более 12 ч (особенно при наличии у матери хронических очагов инфекции в мочеполовой сфере); неблагоприятная санитарно-эпидемиологическая обстановка в родильном доме или больнице, не предотвращающая, в частности, возможность перекрестного инфицирования, бактериальной колонизации при инструментальных манипуляциях, «групповой» гнойно-септической заболеваемости; тяжелые бактериальные инфекционные процессы у матери в момент или после родов.

Недоношенность предрасполагает к развитию сепсиса вследствие сочетания первых двух групп факторов. Особенно чувствителен к инфекционным агентам ребенок в момент рождения и в первые дни жизни, что связано с избытком глюкокортикоидов в его крови, транзиторным дисбиозом, формированием иммунологического барьера слизистых оболочек и кожи, физиологичными для этого периода голоданием и катаболической направленностью обмена белков.

Наиболее существенные анте- и интранатальные факторы высокого риска развития неонатального сепсиса:

1. Многочисленные аборты в анамнезе.
2. Гестоз у матери, продолжавшийся более 4 недель.
3. Хронические очаги инфекции, прежде всего, в урогенитальной сфере, желудочно-кишечном тракте, аутоиммунные заболевания и эндокринопатии у матери.

4. Наличие у матери в родовых путях стрептококка группы В или его антигенов.
5. Клинически выявленный бактериальный вагиноз у матери.
6. Безводный промежуток более 12 ч.
7. Клинически выраженные бактериальные инфекционные процессы у матери непосредственно до родов и в родах, в частности хориоамнионит, эндометрит после родов.
8. Рождение ребенка с очень низкой массой тела (менее 1500 г).
9. Асфиксия при рождении или другая патология, потребовавшая реанимационных пособий и(или) длительного (более 3 дней) воздержания от энтерального питания.
10. Хирургические операции, особенно с обширным травмированием тканей.
11. Врожденные пороки развития с повреждением кожных покровов, ожоги.
12. СДР I типа и отек легких.
13. Респираторный дистресс-синдром у доношенного новорожденного в случае отсутствия улучшения или при ухудшении состояния на фоне 6-часовой рациональной ИВЛ (т.е. скорее всего — хронические очаги инфекции, прежде всего, в урогенитальной сфере, желудочно-кишечном тракте, аутоиммунные заболевания и эндокринопатии у матери).
14. Респираторный дистресс-синдром взрослого типа.
15. Многодневная катетеризация пупочной и центральных вен, дефицитное питание матери во время беременности.
16. Внутриутробные инфекции.
17. Наследственные иммунодефициты; смерть предыдущих детей в семье от инфекций до 3 мес. жизни.
18. Сочетанные пороки развития или более 5 стигм эмбриогенеза.
19. Длительные и массивные курсы антибактериальной терапии у матери в последний месяц беременности.
20. Массивные и длительные курсы антибиотикотерапии у ребенка, использование схем деэскалационной антибиотикотерапии в первую неделю жизни.

Патогенетические особенности сепсиса

Входными воротами инфекции, приводящей к сепсису, у новорожденных могут быть: пупочная ранка, травмированные кожные покровы и слизистые оболочки (на месте инъекций, катетеризации, интубаций, зондов и др.), кишечник, редко — легкие и очень редко — среднее ухо, мочевыводящие пути, глаза. Когда входные ворота инфекции не установлены, диагностируют криптогенный сепсис.

Источниками инфекции могут быть мать, персонал, другой больной ребенок.

Пути передачи инфекции — родовые пути матери, руки персонала, инструментарий, аппаратура, предметы ухода.

Г. Н. Сперанский выделял следующие основные звенья патогенеза сепсиса: входные ворота, местный воспалительный очаг, бактериемия, сен-

сбилизация и перестройка иммунологической реактивности организма, септицемия, септикопиемия.

Основопологающим моментом патогенеза сепсиса новорожденных являются пути инфицирования, которые имеют существенные различия при врожденном и постнатальном вариантах заболевания. При врожденном сепсисе инфицирование новорожденного осуществляется до или в ходе родов посредством трансмембранозного распространения урогенитальной микрофлоры через околоплодную жидкость в легкие и желудочно-кишечный тракт. При постнатальном сепсисе входными воротами являются пупочные сосуды, кожные покровы, наружные слизистые оболочки, легкие и желудочно-кишечный тракт. Отмеченные различия вносят существенные коррективы в трактовку наблюдений сепсиса, особенно в случае летального исхода заболевания, и потому требуют соответствующего клинко-морфологического обоснования.

Патогенез восходящего инфицирования околоплодной среды

Ведущая роль в механизме восходящего распространения вагинальной микрофлоры принадлежит патологии шейки матки. В нормальных условиях цервикальный канал беременной женщины находится в спазмированном состоянии, что в сочетании с секрецией бактериостатических факторов (лизоцима, ферритина, иммуноглобулинов и др.) и выраженной лимфоцитарной инфильтрацией эндоцервикса формирует антибактериальный барьер. Защитные свойства шейки матки ослабевают при рубцовой деформации, хроническом цервиците, эндоцервикозе, эндометриозе, врожденной цервикальной гипотонии, обуславливающих развитие истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН).

При отсутствии ИЦН трансмембранозное инфицирование околоплодной среды условно-патогенными бактериями происходит в ходе срочных родов и находится в прямой зависимости от продолжительности первого периода и в обратной от длительности безводного периода. Отмеченное обстоятельство обусловлено тем, что по мере физиологического расширения внутреннего зева шейки матки при сохраненном плодном пузыре происходит контакт растянутых плодных оболочек с микрофлорой цервикального канала. Степень патогенности этой микрофлоры определяет вероятность трансмембранозного инфицирования околоплодной среды и развития воспалительных изменений в плодных оболочках, плаценте и пуповине. В результате проникновения микробов в околоплодную жидкость при целом плодном пузыре разворачивается закономерная цепь ответных реакций со стороны материнского организма и плода, которые последовательно развиваются в плодных оболочках, плаценте и пуповине.

Первые признаки воспаления, как правило, возникают в плодных оболочках и выражаются миграцией лейкоцитов из децидуальных капилляров и венул. При нарастании концентрации микробов в околоплодной жидкости лейкоцитарная реакция прогрессирует и, в конечном итоге, распространяется на все

слои плодной оболочки. В подобных случаях в связи с застойной гиперемией децидуальных сосудов нередко нарушается фильтрация околоплодной жидкости, что находит клиническое отражение в развитии острого многоводия.

В случае прогрессирующего размножения бактерий в амниотической жидкости возникает угроза инфицирования плода через зараженные околоплодные воды, которые проникают в легкие плода, а также заглатываются и попадают в желудок и двенадцатиперстную кишку. В воспалительном процессе участвуют фетальные полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ), моноциты и лимфоциты, которые мигрируют через отечную стенку пупочных сосудов, инфильтрируют вартонов студень и могут достигать амниотического покрова пупочного канатика. Развитию экссудативного фуникулита нередко предшествует лейкоцитарная реакция магистральных сосудов, расположенных в хориальной пластине плаценты, более чутко реагирующих на появление инфекционных факторов в околоплодной жидкости в связи с неразвитой адвентициальной оболочкой и отсутствием вартонова студня.

Основными клиническими проявлениями восходящего бактериального инфицирования последа служат: многоводие, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременная отслойка плаценты и острое нарушение пуповинного кровообращения. В связи с этим обнаружение морфологических признаков хориодецидуита является серьезным фактором риска в отношении возможного бактериального инфицирования новорожденных, однако наибольшую опасность представляет фуникулит, который, как правило, сопровождается нарушением фетоплацентарного кровообращения и поэтому служит одной из ведущих причин внутриутробной гибели плодов и неонатальной смертности.

Среди живорожденных доношенных детей морфологическая верификация восходящего бактериального инфицирования последа отмечается у 25%, из них у 8–12% выявляются признаки фуникулита. Как правило, они соответствуют начальным проявлениям воспалительного процесса, что сохраняет относительную жизнеспособность новорожденных. В то же время именно эти младенцы составляют группу высокого риска в отношении врожденной пневмонии и неонатального сепсиса.

Патогенез послеродового инфицирования новорожденных

Послеродовое инфицирование новорожденного, преимущественно, условно-патогенными бактериями с формированием первичного очага септической инфекции в любом случае имеет эпидемиологическую связь с различными нарушениями санитарной обстановки родильного дома и должно быть отнесено к разряду госпитальных инфекций, за исключением редких случаев внебольничных родов.

Одним из наиболее частых клинических проявлений «экзогенной» инфекционной патологии является омфалит новорожденных. Другие более редкие, но вполне вероятные пути проникновения микробов в организм

новорожденного включают в себя дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы, катетеризированные вены. В любом случае в области входных ворот отмечается развитие острого воспалительного процесса с явным преобладанием экссудативных реакций, степень выраженности которых коррелирует с патогенными свойствами бактериальных агентов и тяжестью альтеративно-деструктивных процессов.

Существует абсолютная клиническая необходимость четкого разграничения врожденного и приобретенного неонатального сепсиса в связи с существенными эпидемиологическими различиями между этими патогенетическими вариантами заболевания. В дифференциальной диагностике следует основываться на сроках развития септического процесса (ранние или поздние), наличии и морфологических особенностях первичного очага воспаления.

Роль особенностей микробов. Эндотоксины грамотрицательных бактерий (липополисахариды, липопротеин А) способны поражать микроциркуляторное русло как за счет повреждения сосудистого эндотелия (из-за чрезмерного лактатацидоза, активации перекисного процесса, дефицита АТФ) с обнажением при этом рецепторов адгезии (Е-селектины), так и нарушения реологических свойств крови (активированные нейтрофилы, тромбоциты, обилие иммунных комплексов способствуют повышенной агрегабельности, вязкости и меньшей текучести крови). Они неспецифически стимулируют систему мононуклеарных фагоцитов с соответствующим спектром цитокинов и одновременно вызывают поликлональную активацию В-лимфоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов, итогом чего является ССВО — узловое звено современного понимания септического процесса. Чувствительность новорожденных к эндотоксинам бактерий повышена из-за низкого уровня в крови белка, связывающего эндотоксины (1/10 по сравнению с детьми школьного возраста и взрослыми). ДВС-синдром — закономернейшее проявление септического шока, но у детей с сепсисом он не всегда бывает декомпенсированным.

Стафилококковый энтеротоксин является суперантигеном, неспецифически стимулирующим Т-хелперы и, таким образом, гиперпродукцию интерлейкина 2 с последующим развитием интоксикации и даже клиникой комы.

Иммунитет больного. В настоящее время подчеркивается наличие тесной корреляции между тяжестью течения сепсиса и высоким уровнем в крови монокинов — интерлейкинов 1 и 6, туморнекротизирующего фактора (ТНФ, фактор некроза опухолей). Избыток интерлейкина 1 ответственен за лихорадку, расстройства пищеварения, ТНФ — за гиповолемию, метаболические нарушения, типичные для сепсиса, наиболее ранним из которых является снижение аэробного потребления тканями глюкозы и повышение продукции лактата, потерь азота, накопление в крови молекул средней массы (среднецепочечные жирные кислоты, среднемолекулярные пептиды и др.).

Дефект фагоцитоза и(или) нейтропения — одно из наиболее типичных проявлений неонатального сепсиса. Дефект фагоцитарной функции ней-

трофилов связан не только с обменными нарушениями, но и с дефицитом в крови некоторых гуморальных факторов, в частности фибронектина.

Наследственные и приобретенные (например, в результате внутриутробных вирусных инфекций — герпеса, цитомегалии и др.) иммунодефициты — фактор высокого риска развития сепсиса.

Вместе с тем, подавление иммунитета, специфическая иммунологическая толерантность могут возникать и при чрезмерном количестве микробов в крови — критической массе. Это, в частности, возможно при недостаточном соблюдении правил асептики и антисептики при агрессивном лечении ребенка. Септической считается бактериемия, превышающая 10^5 колоний в 1 мл крови (у новорожденных многие авторы снижают эту величину до 10^3 в 1 мл крови). При достижении критической массы микробов в крови не только подавляется иммунитет, но и повреждаются тканевые барьеры, эндотелий сосудов, возникает *лактатацидоз* даже при отсутствии гипоксии и ухудшения кровотока в тканях (т.е. без снижения их перфузии). Нарушение функции фагоцитов (макрофагов и микрофагов), эндотелия сосудов приводит к уменьшению активности удаления комплексов антиген+антитела+комплемент (циркулирующих иммунных комплексов — ЦИК) из крови. Большое количество ЦИК в крови, содержащих избыток антигена по сравнению с комплементом, также может повреждать ткани — возникает порочный круг.

Вероятно, имеется и генотипическое предрасположение к развитию сепсиса, на что указывает повышенная по сравнению с распространением в популяции, частота среди больных лиц с группой крови А (II), определенных HLA-антигенов.

Различают, по крайней мере, две стадии синдрома системного воспалительного ответа.

В первой стадии из-за эффекта избытка цитокинов, катехоламинов и других биогенных аминов, микробных токсинов (обычно эндотоксинов) повышается анаэробное потребление сосудистым эндотелием и тканями глюкозы, возникает лактат-ацидоз (вначале компенсированный, т.е. при неизменной рН крови), повышается периферическое сосудистое сопротивление, артериальное давление, но, в частности и из-за быстрого появления прекапиллярного сосудистого шунтирования, снижается капиллярная перфузия тканей. Это приводит к одышке, тахикардии при нормальном или повышенном центральном венозном давлении и минутном объеме сердца. В дальнейшем происходит повреждение эндотелия стенки капилляров токсинами, циркулирующими иммунными комплексами, тканевая гипоксия сопровождается скоплением крови в капиллярах и выходом жидкой части в ткани, отеком, гиповолемией, нарушением утилизации глюкозы тканями и гипергликемией. Одновременно активируются агрегация тромбоцитов, внутрисосудистое свертывание крови, ухудшаются реологические свойства, что вместе с гиповолемией и вызывает тяжелую микроциркуляторную недостаточность. Клинически в начальном периоде, несмотря

на снижение АД, кожа имеет обычную окраску и температуру на ощупь. В это время типичны гипокапния, т.е. гипервентиляция при метаболическом ацидозе, олигурия, возбуждение, беспокойство, гиперкинезы, тремор, вздутие живота.

Во второй стадии ССВО при прогрессирующем ухудшении периферической гемодинамики развиваются признаки органной недостаточности (таблица 9).

Таблица 9 — Клинические и лабораторные критерии органной недостаточности при сепсисе у новорожденных (Самсыгина Г. А., 2003)

Функциональная система 1	Критерии органной недостаточности	
	клинические 2	лабораторные 3
Респираторная	Тахипноэ Одышка Бледность или цианоз Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания Экспираторные шумы («хрюканье») Потребность в ИВЛ, ВВЛ, дополнительном кислороде	$P_{aO_2} < 70$ мм рт. ст. $TcSato_2$ (транскутанная оксигенация) $< 90\%$ $P_{aCO_2} > 45$ мм рт. ст. $AaDO_2$ (альвеоларно-артериальный градиент кислорода) более 300
ЦНС	Отсутствие коммуникабельности (реакции на осмотр) Синдромы угнетения (усиливающаяся вялость, апатия, заторможенность, снижение мышечного тонуса, кома) или гипервозбудимости (двигательное беспокойство, неэмоциональный болезненный крик, судороги)	УЗИ — признаки отека мозга В крови повышение уровня ВВ-фракции креатинфосфокиназы и других маркеров повреждения нейрона
Сердечно-сосудистая	Артериальная гипотония Гиповолемия Нарастание тахикардии и одышки Расширение границ относительной сердечной тупости Приглушение или глухость тонов сердца и шумы при аускультации Акроцианоз, пастозность или отеки (на спине, животе и др.). Увеличение печени и застойные явления в легких, пятнистая бледность и/или серость кожи (мраморный вид)	Ишемические изменения, расстройства ритма, нарушения реполяризации на ЭКГ В крови повышение уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы, Т-тропонина. При эхокардиографии: увеличение полостей сердца, недостаточность атриовентрикулярного клапана и снижение фракции выброса одного или обоих желудочков до 50% нормы и менее
Печеночная	Желтуха с серовато-зеленоватым оттенком Кожные геморрагии Увеличение печени Задержка жидкости Признаки гипогликемии	Гипербилирубинемия (> 205 мкмоль/л) с увеличением и прямого билирубина. В крови, кроме того, увеличение активности трансаминаз и ЛДГ, щелочной фосфатазы, гипоальбуминемия. Увеличение протромбинового времени. Гипогликемия
Почечная	Олигурия (< 1 мл/кг/ч на фоне адекватной инфузионной терапии) Анурия Задержка жидкости, отеки	В крови увеличение креатинина (> 76 мкмоль/л в первые сутки жизни, > 61 мкмоль/л на 3-й сутки и 46 мкмоль/л у новорожденных 7 дней и старше); азота мочевины ($> 6,0$ ммоль/л); калия ($> 5,5$ ммоль/л)
Гемопозитическая	Бледность кожи и слизистых, кожные геморрагии	Тромбоцитопения Анемия (гипорегенераторная) Смещение MCV (среднего объема эритроцитов) в сторону микроцитоза и, что особенно существенно, несовпадение пика гистограммы со средними значениями MCV Лейкопения и(или) нейтропения, лимфоцитопения Токсическая зернистость нейтрофилов Индекс сдвига $> 0,2$ при наличии «провала» (отсутствие миелоцитов и юных форм при присутствии промиелоцитов) Эозинопения

Окончание таблицы 9

Функциональная система	Критерии органной недостаточности	
	клинические	лабораторные
Гемостаз	Кожные геморрагии Кровотечения из мест инъекции и вообще любые кровотечения Тромбозы	Тромбоцитопения Тромбоцитопатия Удлинение АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) и ПТВ (протромбиновое время)
Желудочно-кишечная	Невозможность энтерального питания Вздутие живота Повторные рвота, диарея Слизь и зелень в стуле Желудочно-кишечное кровотечение	Дисбиоз кала Признаки расстройства пищеварения в копрограмме Бактериологические высевы, в том числе грибов
Иммунитет	Признаки кандидоза Падение массы тела Нозокомиальные инфекции	Лимфоцитопения Анэозинофилия Уровень IgG <2,0 г/л Нарушения соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов
Эндокринная	Нарушенная терморегуляция со склонностью к быстрому охлаждению Брадикардия Вздутый живот, запор Артериальная гипотония Клинические признаки гипогликемии или гипокальциемии	Гипогликемия Гипергликемия Гипокальциемия Гипомагниемия Гипотироксинемия

Клиническая картина. Абсолютных клинических симптомов, характерных лишь для сепсиса, нет. Особенно характерен внешний вид больного — так называемый септический хабитус: быстро истощаемое беспокойство, подстанывания или вялость, адинамия; серо-бледный колорит кожи, часто с желтизной, геморрагиями, гнойничками, участками склеремы; изменение тургора тканей; вздутый живот с отечностью передней брюшной стенки внизу живота и хорошо видимой венозной ее сетью; срыгивания, часто с желчью, рвота, неустойчивый стул, анорексия; заостренные черты «сердитого» или амимичного лица, отсутствие прибавки массы тела; периодические подъемы температуры тела. Несмотря на активную антибактериальную и другую комплексную терапию, симптомы токсикоза держатся или даже нарастают по интенсивности, умеренно увеличиваются в размерах печень и селезенка. Чем раньше от момента рождения начинается сепсис, тем тяжелее он протекает.

При сепсисе ССВО развивается одновременно с формированием первичного очага воспаления. Для ССВО характерно нарастание, главным образом, продукции провоспалительных и, в меньшей степени, противовоспалительных цитокинов, которые могут вырабатываться всеми клетками человеческого организма, но особенно свойственны иммунокомпетентным клеткам.

Различают три типа ССВО: провоспалительный, противовоспалительный и смешанный. Провоспалительный тип СВО соответствует первым стадиям воспалительного процесса, направленного на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента. Противовоспалительный тип ССВО

становится основным в завершающую (регенераторную) стадию, когда исчезает необходимость в экссудативных сосудисто-клеточных реакциях.

Основные клинические проявления адекватного ССВО включают: увеличение температуры тела (гипертермия), увеличение числа сердечных сокращений (тахикардия), учащение числа дыханий (тахипноэ), гипервентиляцию легких, увеличение количества лейкоцитов в периферической крови (лейкоцитоз), увеличение количества незрелых лейкоцитов (метамиелоцитов, миелоцитов, палочкоядерных) в периферической крови.

Регуляция ССВО осуществляется посредством активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая в норме обеспечивает ответную реакцию организма на стресс. В связи с этим, выраженные проявления ССВО сопровождаются усилением секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) в аденогипофизе с соответствующей стимуляцией гормональной активности коры надпочечников и повышением уровня кортизола в крови.

Существенная роль в реализации ССВО принадлежит макрофагальной системе новорожденных, которая принимает активное участие в процессах поддержания гомеостаза организма, воспаления и регенерации, в неспецифической противомикробной защите, в иммуногенезе и в реакциях специфического клеточного иммунитета.

Синдром полиорганной недостаточности

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) — это комплекс клинико-биохимических проявлений выраженного угнетения функции двух и более жизненно важных органов или систем (ЦНС, сердце, почки, печень, надпочечники и др.). По своей патофизиологической сущности СПОН соответствует представлениям о предагональном периоде, пролонгированном посредством активных лечебных мероприятий и нередко заканчивающемся летальным исходом. В соответствии с этим, основные клинические проявления СПОН включают в себя анорексию, кахексию, анемию, артериальную гипотензию, уремию, билирубинемия, ДВС и т. п.

У новорожденных чрезмерная активация гипоталамо-гипофизарной системы при септическом шоке, сопровождающаяся нарушением секреции АКТГ, может приводить к развитию гормональной недостаточности коры надпочечников. Наряду с этим отмечается значительное снижение функциональной активности щитовидной железы, обуславливающее выраженное замедление окислительного метаболизма в клетках организма. Характерно также падение уровня соматотропного гормона, что способствует развитию некротических процессов и нарушает регенераторный потенциал пораженных тканей.

СПОН имеет прямую патогенетическую связь с СВО, поскольку развитие прогрессирующей органной дисфункции, в ряде случаев достигающей органной недостаточности, имеет в своей основе исходную недостаточность или вторичное истощение СВО.

Одной из возможных причин СПОН при наличии прогрессирующих очагов гнойного воспаления служит бактериально-токсический (септический) шок, который нередко заканчивается летальным исходом в связи с неуправляемой активацией свертывающей системы крови (ДВС). При этом в условиях нарастающей депрессии фибринолиза неизбежно возникает тромбоцитопения и коагулопатия потребления с множественными кровоизлияниями в жизненно важные органы — надпочечники, миокард, головной мозг.

При анализе патогенетических особенностей СПОН в наблюдениях неонатальной смерти следует учитывать нередкие предрасполагающие факторы, к которым относятся:

- синдром задержки внутриутробного развития, обусловленный декомпенсированной хронической плацентарной недостаточностью;
- незрелость новорожденного в связи с преждевременными родами, что нередко сочетается с СДР, кровоизлиянием в желудочки головного мозга, родовыми травмами;
- врожденные пороки развития (сердца, ЦНС, мочевыделительной системы и др.).

Новорожденные с указанной патологией особенно предрасположены к развитию тяжелой полиорганной недостаточности, которая может быть обусловлена прогрессированием исходной патологии или внезапно осложняет любое заболевание, возникшее в постнатальном периоде, включая неонатальный сепсис.

Клинические критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО, SIRS):

1. Расстройство температурного гомеостаза (гипертермия $> 38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $< 36,0^{\circ}\text{C}$).
2. Одышка или тахипное более 60 в 1 минуту.
3. Тахикардия (> 160 сокращений в 1 мин.) или брадикардия (< 110 сокращений в мин.).
4. Утрата коммуникабельности, анорексия, синдром угнетения и/или судороги.
5. Олигурия на фоне адекватной инфузионной терапии (диурез менее 1 мл/кг/час в первые три дня жизни и менее 2 мл/кг/час в последующие дни).

Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса

Клиницисты, как отечественные, так и зарубежные, давно обратили внимание, что сепсис у детей протекает по-разному, т. е. является гетерогенным.

На основании анализа анамнестических и клинико-лабораторных данных сформулирована концепция двух вариантов сепсиса новорожденных — гипо- и гиперергического.

При варианте «гипоергическом», как правило, при рождении выявляют патологию, требующую активных, длительных реанимационных вмешательств,

клинические признаки инфекции развиваются постепенно. Детям свойственны вялость и гиподинамия, они склонны к гипотермии и гипотензии (чаще тяжелая, требующая больших доз допамина и добутрекса). Характерно сочетание очагов инфекции при скудных клинических ее признаках, нередко — инфекции мочевыводящих путей. Кожные покровы сероватые с желтизной, петехиями, некрозами. Типичны анорексия, дефицит массы тела, возможны энтероколит и перитонит. Олигурия обычно поздняя, застойные отеки, склерема.

При варианте «гиперергическом» при рождении чаще имеет место острая интранатальная асфиксия средней тяжести. Сепсис характеризуется ранним, острым началом, признаками глубокого угнетения центральной нервной системы вплоть до комы, кратковременными признаками возбуждения ЦНС, возможен энцефалит. Однако артериальная гипотензия требует лишь кратковременной инотропной поддержки. Типична гипертермия. Часто развивается респираторный дистресс-синдром взрослого типа, пневмония. Характерны рвоты и срыгивания, быстрое падение массы тела. Очаги инфекции чаще один или почти одновременно появление нескольких. Инфекции мочевых путей не характерны.

Дифференциально-диагностические критерии двух этих вариантов неонатального сепсиса представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10 — Клиническая характеристика сепсиса новорожденных (Шабалов Н. П., 2004)

Признаки	Гипоергический	Гиперергический
Антенатальный период	Урогенитальные инфекции, дефицитное питание у матери. Длительная внутриутробная гипоксия (>4 нед.). В прошлом — аборт, выкидыши на ранних сроках, ВУИ, профессиональные вредности. Безводный период >12 ч. Околоплодные воды с запахом.	Гестозы (недлительные). Соматическая патология у матери (чаще желудочно-кишечного тракта), ОРВИ. Бактериальный вагиноз у матери. Акушерские пособия в родах, родовая травма. Безводный период >12 ч. Лихорадка в родах у матери
При рождении	Тяжелая асфиксия смешанного генеза. Врожденные пороки развития, ДНК-вирусные ВУИ, ЗВУР (гипопластическая и диспластическая). Очень низкая масса при рождении. Морфофункциональная незрелость	Асфиксия средней тяжести (чаще интранатальная). Низкая или нормальная масса при рождении. Постгеморрагическая анемия (фетоматеринская трансфузия и др.)
Течение периода новорожденности	Охлаждение. Дефицитная энергетическая поддержка и другие дефициты питания. СДР, ВЖК, ВУИ. Декомпенсированные, длительные метаболические нарушения. Полифармакотерапия	Клинические данные за ВУИ. Длительные и массивные курсы антибиотиков. Хирургические операции. ГБН, БЛД. Длительное парентеральное питание. Дефекты ухода за катетером
Начало инфекционного процесса	Чаще конец первой недели жизни	Чаще в первые дни жизни, но возможно в любом возрасте
Наиболее частые возбудители	Синегнойная палочка, клебсиелла, акинетобактер, эпидермальный коагулазоотрицательный стафилококк, грибы	Стрептококки группы В, листерия, эшерихии, золотистый стафилококк, гемофильная палочка, серрации
Источник инфекции	Окружающая среда, оборудование, руки персонала, родовые пути матери	Родовые пути матери, руки персонала, оборудование
Входные ворота	Дефекты барьеров кожи и слизистых оболочек (эрозии, язвы, инъекции, катетеризации и др.), кишечник, легкие — при длительной ИВЛ	Чаще криптогенный, но возможны те же пути, что и при гипоергическом варианте. Желудочно-кишечный тракт при шоке и длительном парентеральном питании
Течение сепсиса	Подострое, вялое, начало постепенное	Острое, начало бурное
Летальность	30–50 %	10–20 %

Таблица 11 — Клиническая характеристика различных вариантов сепсиса новорожденных (Шабалов Н. П., 2004)

Признаки	Гипоергический	Гиперергический
Очаги инфекции	Характерно сочетание, появляются последовательно, но часто клинически скудны	Чаще один или почти одновременное появление нескольких
Кожные покровы	Бледные, сероватые с желтизной, геморрагиями (петехии, экхимозы), некрозами, отечный синдром	«Мраморность», пятнистость, специфические сыпи, пятнисто-петехиальные высыпания
Органы пищеварения	Анорексия, выраженный дефицит массы тела, возможны энтероколит, перитонит	Рвота, срыгивания, вздутие живота, быстрое падение массы тела
Легкие	Пневмония, чаще очаговая двусторонняя, приступы апноэ	Респираторный дистресс-синдром взрослого типа, пневмония доле-вая, иногда деструктивная
Инфекция мочевых путей	Характерна	Не характерна
Менингоэнцефалит	После кровоизлияний и внутриутробных инфекций	Возможен и при отсутствии фо-новых поражений мозга
Утрата коммунибельности	Поздно	Рано
Признаки угнетения ЦНС	Вялость, адинамия	Оглушенность, ступор, кома
Признаки возбуждения ЦНС	Не характерны	Кратковременны
Гиповолемия	Может быть, обычно поздняя	Характерна на ранних этапах болезни
Артериальная гипотензия	Поздняя — тяжелая, требует длительного лечения инотропами (сочетание допамина и до-бутрекса в больших дозах)	Типична ранняя, чаще инотроп-ная кратковременная поддержа-ка (средние дозы допамина и до-бутрекса)
Олигурия	Характерна поздняя	Характерна ранняя
Отеки	Типичны застойные, склерема, могут быть как проявление тран-зиторного гипотиреозидизма	Типична пастозность, отек легких
Судороги	При менингите, метаболических расстройствах	Возможны как следствие отека мозга, повышения ВЧД, менин-гита
ДВС-синдром	Типичен «декомпенсированный», первые стадии чаще не выявляют	Рано, сверхкомпенсированный», волнообразное течение

Общей чертой клинического анализа крови при гипоергическом варианте является панцитопения. Анемия, отмечаемая у 45% детей уже в 1-е сутки жизни, носит гипорегенераторный характер. Уровень Hb обычно низкий — ниже 110 г/л. Лейкопения имеет место у 66% детей на 1-й неделе жизни и у 25% сохраняется и на 3-й неделе. У всех детей в первые сутки жизни имеется нейтропения (у недоношенных периодически менее 2,0 тыс/мкл), нередко имеет место дегенеративный сдвиг нейтрофилов, у 75 % — лимфоцитопения, у 55% — моноцитопения. Эозинопения на 2-й неделе регистрируется у 90% больных. Гипербилирубинемия (240 мкмоль/л) с преобладанием неконъюгированного билирубина отмечается на 1-й неделе, однако, в динамике со 2-й неде-ли существенно нарастает уровень прямого билирубина и трансаминаз.

При гиперергическом варианте также наблюдается анемия, но уровень эритроцитов выше $3,0 \times 10^{12}/л$, а Hb — 110 г/л. Моноцитопении и эозинопе-нии не отмечается. Характерен лейкоцитоз (у 90 %), нейтрофилез (у 85 %)

с регенеративным сдвигом, у части (18%) — лейкомоидная реакция (до 65 тыс в 1 мкл.). У всех имеет место абсолютный моноцитоз и у 80% — эозинофилия. Гипербилирубинемия в первые сутки жизни составляла 97 мкмоль/л, но в динамике существенно возрастает неконъюгированный билирубин, а анемия имеет регенераторный характер.

Гемостаз. У всех детей с сепсисом выявляются лабораторные признаки ДВС синдрома, однако, гемостазиологические показатели значительно отличаются: вариант «гипо» характеризуется всеми признаками коагулопатии потребления без видимой фазы гиперкоагуляции, удлинением всех общекоагуляционных тестов, низким содержанием антитромбина III, плазминогена, высокой концентрацией ПДФ. Количество и функциональная активность тромбоцитов низкая. При варианте «гипер» имеет место колебательный характер гемостатических параметров с выраженной направленностью к гиперкоагуляции (укорочение АЧТВ, ПТВ, ТВ), повышенным содержанием основных антикоагулянтов, плазминогена, более высокой агрегацией тромбоцитов с адреналином.

Таким образом, при гипоергическом сепсисе отсутствует адекватная инфекционному процессу гиперпластическая реакция со стороны органов кроветворения и иммуногенеза, отсутствует или минимально выражен локальный сосудисто-пролиферативный компонент воспаления, адекватная реакция нейроэндокринной системы, а также имеют место тяжелые нарушения обмена веществ, и, прежде всего, энергетического. Характерно преобладание деструктивных изменений в очаге воспаления, угнетение и дегенеративные изменения в органах кроветворения и в клетках периферической крови. Типичный гипоергический сепсис развивается у детей с очень низкой массой тела при рождении, ЗВУР гипопластического и диспластического типов или с первичными наследственными иммунодефицитами, глубокими нейтропениями и лимфоцитопениями различного генеза. У доношенных детей примерами гипоергического варианта сепсиса могут быть кандидасепсис, синегнойный сепсис.

При гиперергическом сепсисе максимально выражена пролиферативная реакция соединительной ткани и крови, доминируют реакции чрезмерной активации продукции провоспалительных цитокинов и каскада плазменных протеаз («протеолитический взрыв») гранулоцитов, тромбоцитов, эндотелия. Этот вариант сепсиса, чаще, развивается у доношенных детей и с массой тела более 1500 г. Гиперергический сепсис часто обусловлен стрептококками В, листериями, эшерихиями; он возникает обычно под влиянием супервирулентных, особых штаммов микробов.

Возможен переход одной формы сепсиса в другую при неадекватной антибактериальной, гормональной и иммунной терапии.

Для **недоношенных детей** типично подострое (вялое, затяжное) течение сепсиса, представляющееся в первые дни и недели жизни как СДР, не-

зрелость: одышка с периодами брадипноэ и апноэ, брадикардия, отсутствие сосательного рефлекса и прибавки массы тела, мышечная гипотония или дистония, вялость, быстрая охлаждаемость, гипорефлексия, срыгивания, рвота, неустойчивый стул, периоды вздутия живота, отечный синдром, бледность или желтушность кожи, склерема, температура тела может быть лишь субфебрильной или даже нормальной. На фоне активной терапии состояние больного на какое-то время может улучшаться и вышеперечисленные симптомы могут стать менее выраженными, а часть из них даже исчезнуть. Однако при окончании интенсивного лечения или наложении вирусной инфекции состояние вновь ухудшается, выявляются признаки инфекционного поражения кишечника по типу некротизирующего энтероколита, пневмонии, пиурии, усиливаются явления токсикоза, вновь нарастает желтуха или сероватая пятнистость кожи, появляется геморрагический синдром. Постепенное появление очагов инфекции в местах «выхода» микробов из крови Г. Н. Сперанский назвал «септическим кольцом». Нередко за несколько часов септический процесс бурно обостряется, проявляются сразу несколько гнойных очагов с поражением легких, костей, кишечника, менингита и др. У недоношенных в это время возможен симптом «скрывшегося пупка», когда через незапно образовавшийся дефект в области пупка выпадают кишечные петли.

Для **стафилококкового сепсиса** типичны локальные гнойные поражения кожи и подкожной клетчатки, пупка (пемфигус, некротическая флегмона, омфалит и др.), легких (деструктивная пневмония), костей (остеомиелит, максиллит), ушей (гнойный отит, мастоидит), глаз и др. с доминированием признаков острого токсикоза, гипертермии, возбуждения. Клиническая симптоматика местных очагов обычно достаточно отчетлива и типична. Например, менингит проявляется лихорадкой, возбуждением, выбуханием родничка, монотонным резким криком с периодическими вскрикиваниями, судорогами, запрокидыванием головы, вздутием живота, рвотой, срыгиваниями, нередко диареей, хотя свойственных более старшим детям «классических» менингеальных симптомов обычно не наблюдается.

Синегнойный сепсис развивается на фоне тяжелых предшествующих заболеваний: вирусных, бактериальных и других инфекций, в том числе внутриутробных, родовой травмы, пороков развития, недоношенности. Основными входными воротами являются легкие (у детей, длительно находившихся на ИВЛ) и места травм кожи сосудистыми катетерами. Клинически синегнойный сепсис характеризуется выраженными симптомами интоксикации с угнетением ЦНС, склонностью к гипотермии и частому развитию склеремы. Самым типичным клиническим симптомом является септическое поражение кожи — эктима гангреноза — своеобразные черные пятна на коже, некрозы. Очень редко, но бывают и обширные некрозы с последующим образованием пузырей и отслоением поверхностных слоев кожи. У всех больных рано отмечается анемия, лейкопения со сдвигом лей-

коцитарной формулы влево, появление дегенеративных форм лейкоцитов и токсическая зернистость, тромбоцитопения. СОЭ нормальная. Нередким является стремительное течение синегнойного сепсиса с развитием летального исхода через 2–5 дней от начала заболевания. При синегнойном и протейном сепсисе от больных исходит *своеобразный запах*, отличающийся от такового при других вариантах сепсиса, в частности, анаэробного.

Возможно *наслоение анаэробной флоры*, в частности, *Clostridia difficile*, вызывающей образование некротизирующего энтероколита, для которого характерно учащение стула, водянистый его характер с зеленью и слизью, периодическое вздутие живота, пастозность в нижних его отделах, срыгивания, ухудшение общего состояния (анорексия, падение массы тела, обезвоживание, гипорефлексия, вялость, отсутствующий взгляд и др.). В дальнейшем появляются рвота с примесью желчи, отечность внизу живота и половых органов, постоянный метеоризм, болевая реакция ребенка при пальпации живота, задержка или урежение стула, который становится менее водянистым, но содержит обилие слизи, нередко кровь. Резкое увеличение вздутия живота и появление после короткого периода усиления беспокойства признаков коллапса (нарастание одышки, бледность, падение артериального давления, мышечная гипотония) должны наводить на мысль о перфорации кишечника и необходимости рентгенографии брюшной полости.

Клебсиеллезный сепсис обычно характеризуется острым или даже молниеносным течением, но без выраженной лихорадки, а нередко и на фоне гипотермии. Типично угнетение ЦНС, гнойные очаги в легких, кишечнике и брюшной полости, которые могут локализоваться, кроме того, и в мозговых оболочках, костях, почках. Характерны склерема, желтушность кожных покровов. Гепато- и спленомегалия встречаются редко. Пневмония обычно начинается с гнойного эндобронхита, но затем появляется обильное количество густой слизисто-гнойной мокроты, требующее повторных санаций трахеобронхиального дерева. Хрипов же при аускультации находят немного. Нередко возникают множественные очаги деструкции легких. Обычно ухудшение состояния больного с началом развития септического шока совпадает с появлением геморрагического синдрома и декомпенсацией ДВС-синдрома. Рано возникают тромбозы почечных сосудов. Возможны нарушения сердечного ритма по типу суправентрикулярной и желудочковой формы пароксизмальной тахикардии. Входные ворота — чаще места катетеризации сосудов, легкие, реже — пупочная ранка, кишечник.

Колл-сепсис. В период разгара сепсис характеризуется лихорадкой или нестабильностью температуры тела, желтухой, гепатомегалией с развитием токсического гепатита, рвотой, вздутием живота, диареей, приступами апноэ, цианозом на фоне либо признаков повышенной возбудимости, либо летаргии. Менингит может иметь малосимптомное течение без признаков четких неврологических нарушений.

Кампилобактерный сепсис — наиболее типичные проявления кровавый стул, лихорадка, диарея.

Гемофильный сепсис обычно является следствием заражения в родовых путях матери некапсульными штаммами микроба. Характерны лихорадка, менингит, пневмония с гнойным плевритом, гнойный отит. Возможны остеомиелиты, эндокардит, перитонит, септические тромбофлебиты.

Системный, диссеминированный кандидоз (кандидасепсис), по данным Дж.Балей (1991), развивается у 2–4% детей с очень низкой массой тела при рождении, причем у 30% из них правильный диагноз устанавливается лишь на секционном столе. По его данным, средний возраст развития кандидозного сепсиса у таких детей — около 5 недель, т.е. после длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, получения длительных курсов антибиотиков широкого спектра действия. Начальные симптомы кандидасепсиса напоминают бактериальный сепсис, но отрицательные результаты бактериологического обследования заставляют думать о кандидозе и провести микологическое обследование, которое и позволяет поставить диагноз. Клиника у отдельных детей очень вариабельна, но обычно включает в разных комбинациях респираторные нарушения, приступы апноэ и брадикардии, гипотензию, растяжение живота, нестабильность температуры тела с перемежающейся лихорадкой, генерализованную эритему или желтуху, гипергликемию и глюкозурию, неустойчивый стул, положительную реакцию Грегерсена. В клинической картине могут доминировать вышеописанные симптомы поражения какого-либо из внутренних органов.

У доношенных новорожденных кандидасепсис встречается редко. В основном, это дети с врожденными пороками развития, по поводу которых проведены хирургические операции (спинномозговые грыжи, большие крестцово-копчиковые тератомы, незавершенный поворот кишечника, грыжа пупочного канатика и др.), а также находившиеся на длительном парентеральном питании, получившие массивные курсы глюкокортикоидов. В клинике доминируют поражения мозга (менингоэнцефалит), сердечно-сосудистой системы и почек, истощение. Однако нередко выявляют гепатоспленомегалию, умеренную желтуху, диарею, электролитные нарушения. Кожные проявления при системном (диссеминированном) кандидозе у доношенных детей развиваются в 10–15% случаев в виде папулезной эритемы с диаметром папул 2–4 мм, узелковой эритемы — с диаметром узелков 1–2 см, геморрагии с папулами, петехий. У половины детей с кандидасепсисом обнаруживают изменения в осадке мочи и эндофтальмит. Гемограмма характеризуется анемией, увеличенной СОЭ, лейкоцитозом с нейтрофилезом, реже — лейкопенией. Частым проявлением кандидасепсиса является декомпенсированный ДВС-синдром.

Диагностические критерии сепсиса новорожденных

Диагностика сепсиса складывается из нескольких этапов или уровней. Прежде всего, необходимо установить или предположить диагноз сепсиса. Вторым этапом является этиологический диагноз заболевания. И, наконец,

третьим этапом является оценка степени нарушений функций органов и систем и в целом гомеостаза.

Первый уровень диагностики — установление диагноза «сепсис» — представляет наибольшие трудности, так как, несмотря на многолетнее изучение сепсиса, в настоящее время в педиатрической практике нет общепризнанных клинических и лабораторных критериев диагноза, которые удовлетворяли бы требованиям медицины доказательств. Это обстоятельство имеет ряд объективных причин. Среди них следует упомянуть такую особенность раннего (врожденного) сепсиса новорожденных как отсутствие у больного первичного инфекционного очага, находящегося в организме матери или в плаценте. Второй особенностью является развитие выраженных признаков синдрома ССВО у детей при многих тяжелых заболеваниях инфекционной (пневмония, менингит, энтероколит и др.) и неинфекционной природы (например, респираторный дистресс синдром — РДС, наследственные аминокцидурии и др.). Это не позволяет однозначно экстраполировать критерии ССВО и сепсиса, предложенные для взрослой практики, в педиатрию.

На основании современных представлений о диагностике сепсиса заболевание в неонатальном периоде необходимо предполагать в двух ситуациях:

1. При наличии у ребенка первых 3 суток жизни тяжелого инфекционного токсикоза и признаков ССВО, к которым относятся:

- длительная (свыше 3 дней) лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$) или прогрессирующая гипотермия ($<35,5^{\circ}\text{C}$);
- прогрессирующая дыхательная недостаточность при отсутствии признаков пневмонии, РДС 1 типа или аспирации;
- прогрессирующие нарушения гемодинамики, особенно гипотензия, рефрактерная к терапии;
- гиперлейкоцитоз $> 14 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$;
- признаки развивающейся ПОН, инфекционно-токсического шока.

Наличие хотя бы 3 из перечисленных выше признаков является веским основанием для предположения диагноза «сепсис» и немедленного назначения эмпирической антибактериальной терапии, а также проведения всего необходимого объема лечебных мероприятий;

2. У новорожденных старше 3-дневного возраста диагноз сепсис следует предполагать при наличии первичного инфекционно-воспалительного очага (связанного с окружающей средой) и хотя бы 3 из перечисленных выше признаков ССВО. Это также является основанием для немедленного начала антибактериальной терапии и комплекса лечебных мероприятий.

Однако, понимая тот факт, что диагноз сепсис до настоящего времени остается клиническим диагнозом, целесообразно в сроки от 5 до 7 дней ретроспективно подтвердить его или отвергнуть. Исчезновение признаков ССВО параллельно с санацией очага инфекции и, тем более, отсутствие

связи клинических проявлений ССВО с инфекцией говорят против диагноза «сепсис» и требует дальнейшего диагностического поиска.

У новорожденных надо различать клинические и лабораторные критерии ССВО.

Клинические критерии ССВО:

1. Расстройство температурного гомеостаза (гипертермия $> 38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $< 36,0^{\circ}\text{C}$).

2. Одышка или тахипное более 60 в 1 мин.

3. Тахикардия (более 160 сокращений в 1 мин) или брадикардия (менее 110 сокращений в 1 мин).

4. Утрата коммуникабельности, анорексия, синдром угнетения и(или) судороги.

5. Олигурия на фоне адекватной инфузионной терапии (диурез менее 1 мл/кг/ч).

Лабораторные признаки ССВО инфекционного генеза:

1. Внезапно возникший тяжелый метаболический лактатацидоз с гипокапнией (последнее при отсутствии поражения легких).

2. Лейкоцитоз или лейкопения с нейтрофилезом или нейтропенией, лимфоцитопенией.

3. Регенеративный или регенеративно-дегенеративный ядерный сдвиг нейтрофилов при числе палочкоядерных и более молодых форм более 500 в 1 мкл (в первый день жизни — более 2000 в 1 мкл).

4. Токсическая зернистость нейтрофилов.

5. Тромбоцитопения.

6. Анемия.

7. Внезапно возникшее укорочение или удлинение АЧТВ или ПТВ.

8. Повышение уровня С-реактивного протеина или других острофазовых белков.

9. Бактериемия.

10. Гипергликемия более 6,5 ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии (глюкоза 5–6 мг/кг/мин).

11. Гиперкалиемия более 7,0 ммоль/л.

12. СОЭ более 10 мм/ч.

Вторым уровнем диагностики является этиологическая диагностика сепсиса. Она включает микробиологическое исследование гемокультуры и отделяемого из первичного и метастатических пиемических очагов.

Положительные результаты гемокультуры (бактериемия) не являются диагностическим признаком сепсиса, так как могут наблюдаться при любом инфекционном заболевании бактериальной природы. Но выявление бактериемии имеет большое значение в определении этиологии процесса и обосновании рационального выбора антибактериальной терапии.

Результаты микробиологического исследования локусов тела, соприкасающихся с окружающей средой (слизистые оболочки конъюнктивы, но-

са, полости рта, кожные покровы, моча, фекалии), если они не являются первичным гнойно-воспалительным очагом, не могут быть использованы для этиологического диагноза сепсиса. В то же время микробиологическое исследование этих сред показано для оценки степени и характера дисбактериоза, который является одним из постоянных проявлений сепсиса и отражает снижение иммунологической реактивности организма больного.

При диагностике сепсиса применяют дополнительные исследования: бактериологические, иммунологические, общеклинические.

Бактериологические посевы необходимо делать повторно из любого «материала», который может быть получен у больного — крови, мочи, гноя, слизи из зева, стула, цереброспинальной жидкости (если делается люмбальная пункция) и др. Все посевы желательно делать до начала антибиотикотерапии и с обязательным использованием сред для выделения грамотрицательных микробов, грибов, анаэробной флоры. Кровь необходимо высевать не менее 2 раз в количестве не менее 1 мл и отношении кровь: среда для посева — 1:10. Засеянная среда должна быть сразу же помещена в термостат.

Диагноз сепсиса можно считать бактериологически подтвержденным, если из материала, взятого из двух разных мест, высеивается один и тот же микроб или ассоциация микробов.

При околоплодных водах с запахом рекомендуется делать посев желудочного содержимого ребенка в первые полчаса — час жизни, посев из наружного слухового прохода. При срочном решении вопроса об антибиотикотерапии могут помочь бактериоскопия желудочного содержимого ребенка, мокроты или слизи из дыхательных путей.

Для сепсиса характерны: прежде всего, повторные высевы резистентных ко многим антибиотикам микробов из крови и других биологических жидкостей, гноя. Вместе с тем, необходимо помнить, что при дальнейшем даже патологоанатомически подтвержденном сепсисе частота посева микроба из крови не превышает 60 %.

Недоношенных детей с подозрением на сепсис обязательно нужно обследовать на наличие внутриутробных инфекций (как минимум на цитомегаловирусную, герпетическую, микоплазменную, хламидийную и токсоплазменную).

В сыворотке крови в разгар сепсиса обнаруживаются гипопропротеинемия с уменьшением уровня альбуминов и увеличением глобулинов, положительная реакция на С-реактивный белок, повышение активности печеночных ферментов, уровня билирубина, сиаловых кислот. Диагностического значения изменения показателей не имеют, но низкие уровни гамма-глобулинов, иммуноглобулинов А-, М-, G-, В-клеток, резкое увеличение числа лимфоцитов характерны для тяжелого сепсиса. При гиперергическом сепсисе обычно выявляются высокие уровни иммуноглобулинов М, А, В-лимфоцитов. Характерными для сепсиса являются нарушения функции нейтрофилов — незавершенный фагоцитоз, дефекты хемотаксиса, низкий уровень катионных белков, плазменного фибронектина.

Это *третий уровень диагностики*, задачей которой является оценка функциональной активности важнейших систем поддержания гомеостаза. В таблице 12 приведены основные клинические, лабораторные и инструментальные характеристики ПОН, которые сопровождают сепсис новорожденных и определяют его исход. Мониторинг этих показателей необходимо для проведения адекватной терапии больных.

Таблица 12 — Клинические и лабораторные критерии органной недостаточности при сепсисе (Шабалов Н. П., 2004)

Системы органов	Клинические критерии	Лабораторные критерии
Респираторная	Тахипноэ Ортопноэ Цианоз ИВЛ с или без РЕЕР	$PaO_2 < 70$ мм рт. ст, $SaO_2 < 90$ % Изменения КОС
Почечная	Олигурия Анурия Отечный синдром	Повышение креатинина и мочевины
Печеночная	Увеличение размеров печени Желтуха	Гипербилирубинемия (у новорожденных в основном повышение не прямой фракции) Повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, гипопроотеинемия
Сердечно-сосудистая	Тахикардия Гипотензия Расширение границ сердца Тенденция к брадикардии Необходимость гемодинамической поддержки	Изменение ЦВД, ДЗЛА Снижение фракции выброса Снижение сердечного выброса
Гемокоагуляция	Кровотечения Некрозы	Тромбоцитопения Удлинение протромбинового времени или АЧТВ Признаки ДВС синдрома
Желудочно-кишечная	Парез кишечника, рвота, срыгивания, патологический характер стула, невозможность энтерального питания	Дисбиоз при исследовании фекалий
Неврологическая	Угнетение функций ЦНС или возбуждение Судороги	Повышение уровня белка в ликворе при нормальном цитозе
Эндокринная	Надпочечниковая недостаточность. Гипофункция щитовидной железы	Снижение уровня кортизола Снижение T_3 и T_4 при нормальном ТТГ
Иммунная	Спленомегалия Акцидентальная инволюция тимуса Нозокомиальная инфекция	Лейкоцитоз, лейкопения Лимфопения Повышение СРБ Изменение соотношения субпопуляций лимфоцитов Нарушение переваривающей функции фагоцитов Дисиммуноглобулинемия

PaO_2 — парциальное давление кислорода, SaO_2 — насыщение артериальной крови кислородом, ЦВД — центральное венозное давление, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, РЕЕР — положительное давление на выдохе, АСТ — аспарагиновая трансаминаза, АЛТ — аланиновая трансаминаза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, СРБ — С-реактивный белок, КОС — кислотно-основное состояние.

Дифференциальный диагноз сепсиса

Дифференциальный диагноз сепсиса необходимо проводить с тяжелыми гнойно-воспалительными локализованными заболеваниями (гнойный перитонит, гнойный медиастинит, гнойно-деструктивная пневмония, гнойный менингит, гнойный гематогенный остеомиелит, некротический энтероколит новорожденных). В отличие от сепсиса для них присуща тесная зависимость: наличие гнойного очага —> наличие признаков ССВО, санация гнойного очага —> купирование ССВО.

Однако следует отметить, что основные направления лечения и принципы антибактериальной терапии при сепсисе и тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях бактериальной природы идентичны.

Сепсис необходимо дифференцировать с генерализованными (септичскими) формами бактериальных инфекций, вызванных патогенными возбудителями, например сальмонеллезная септицемия и септикопиемия, диссеминированный туберкулез, генерализованный БЦЖ-ит и др., установление диагноза которых определяет характер и объем профилактических противоэпидемических мероприятий и назначение специфической антибактериальной терапии.

Сепсис необходимо дифференцировать с генерализованными формами вирусных инфекций (генерализованная ЦМВ, герпес-вирусная, энтеровирусная инфекция и др.), установление диагноза которых обосновывает назначение специфической противовирусной и иммунокорректирующей терапии, исключая антибиотикотерапию.

Сепсис (особенно у онкогематологических больных и детей первых недель жизни) необходимо дифференцировать с генерализованными микозами, в первую очередь, кандидозом и аспергиллезом, выявление которых обосновывает назначение антимикотиков, ограничение или отмену антибиотиков и определяет выбор иммунокорректирующей терапии.

Наконец, у новорожденных и детей первых недель жизни сепсис необходимо дифференцировать с наследственной патологией обмена аминокислот, для которой характерны все признаки ССВО, но которая не является показанием для проведения противомикробной терапии.

Лечение

Больной ребенок должен быть госпитализирован в отделение реанимации интенсивной терапии перинатального центра II-III уровня.

Кормить ребенка с сепсисом желательно грудью или грудным свежесцеженным молоком. Количество кормлений увеличивают на 1–2. Кормят детей при тяжелом состоянии из бутылочки или через зонд. При отсутствии материнского или донорского молока кормить целесообразно кислыми смесями, содержащими живую молочнокислую флору. Добавление к каждой порции смеси по 10 мг лизоцима уменьшает дисбактериоз кишечника и усиливает колонизационную резистентность.

Организация оптимального ухода предусматривает обязательное участие матери в выхаживании больного, поддержание положительного эмоционального статуса, профилактику перекрестного инфицирования, охлаждения, систематический туалет слизистых оболочек и кожи, регулярное проветривание и обеззараживание воздуха бокса. Резко увеличивает эффективность лечения пребывание больного в стерильных боксах, т.е. гнотобиологическое его ведение.

Сепсис относится к прогрессирующим ациклическим инфекционным заболеваниям и при отсутствии лечения или неадекватной терапии, как правило, заканчивается летальным исходом.

Медикаментозная терапия

Общие принципы. Терапия сепсиса проводится одновременно в двух основных направлениях:

1) воздействие на инфекционное начало заболевания, что включает санацию первичного и метастатических очагов, антибактериальную терапию и коррекцию измененного биоценоза локусов тела ребенка, контактирующих с внешней средой;

2) воздействие на организм больного, которое включает терапию, направленную на восстановление расстройств гомеостаза, включая нарушения иммунного гомеостаза и органные расстройства.

Антибактериальная терапия. Как уже отмечалось, антибактериальная терапия является кардинальным и неотложным направлением, определяющим этиологическую составляющую лечения сепсиса. Антибиотики при подозрении на сепсис в подавляющем большинстве случаев назначаются эмпирически, исходя из предположения о наиболее вероятном спектре возможных возбудителей инфекции у данного больного.

Общие положения выбора антибактериальной терапии следующие:

1) выбор препаратов в начале терапии (до уточнения этиологии заболевания) осуществляют в зависимости от времени (внутриутробный, постнатальный) и условия возникновения (внебольничный, госпитальный, в условиях терапевтического, хирургического отделений или ОРИТ) сепсиса, характера преморбидного фона ребенка и локализации первичного септического очага (приложение 1, 2, 3);

2) препаратами выбора являются антибиотики или комбинация антибактериальных препаратов с бактерицидным типом действия, обладающие активностью в отношении потенциально возможных возбудителей сепсиса, включая возбудителей — ассоциантов (де-эскалационный принцип выбора антибиотикотерапии). При уточнении характера микрофлоры и ее чувствительности лечение корректируют — производят смену препаратов, переход на монотерапию или препарат более узкого целенаправленного спектра действия;

3) альтернативные препараты назначают, когда терапия, проводимая препаратами выбора в течение 48–72 ч, не приводит к улучшению или стабилизации состояния ребенка;

4) у новорожденных и детей первого года жизни при выборе антибиотиков предпочтение отдают препаратам системного действия, проникающим через гематоэнцефалический барьер и создающим достаточную терапевтическую концентрацию в ликворе и веществе мозга;

5) во всех случаях предпочтение отдают препаратам, обладающим наименьшей токсичностью (с учетом характера СПОН) и наименьшей способностью к повышению уровня эндотоксина в крови;

6) во всех случаях предпочтение отдают внутривенному пути введения антибиотиков.

Рациональный выбор антибактериальной терапии в каждом конкретном случае должен осуществляться с учетом постоянно меняющихся региональных и локальных данных, касающихся возбудителей сепсиса, а также их чувствительности к различным антибиотикам».

Динамическое наблюдение больного ребенка в ходе проведения антибактериальной терапии включает в себя следующие мероприятия:

- оценка общей эффективности проводимой антибактериальной терапии;
- оценка санации первичного и контроль появления новых гнойных очагов;
- контроль влияния антибиотикотерапии на биоценоз важнейших локусов тела и его коррекция;
- контроль возможных токсических и нежелательных эффектов, их профилактика и терапия.

Длительность антибактериальной терапии при сепсисе у детей составляет не менее 3 недель, но может достигать 4–8 недель. Основанием для отмены антибактериальных препаратов являются следующие критерии:

- санация первичного очага и отсутствие новых метастатических очагов;
- купирование признаков ССВО;
- стойкая прибавка массы тела у детей первых месяцев жизни;
- нормализация формулы периферической крови и числа тромбоцитов.

Полное восстановление функции органов и систем, исчезновение бледности, спленомегалии и анемии отмечаются в значительно более поздние сроки и требуют проведения комплекса восстановительной терапии, исключая антибактериальную терапию.

При сепсисе, вызванном грамотрицательной микрофлорой, эффективная антибиотикотерапия может быть причиной ухудшения состояния больного за счет повышения концентрации эндотоксина, освобождающегося в результате гибели бактерий. В связи с этим антибиотикотерапию необходимо проводить на фоне адекватных детоксикационных мероприятий, включающих инфузионную терапию и внутривенное введение иммуноглобулина, обогащенного IgM (пентаглобин, актагам, гамма-BB).

Учитывая необходимость длительной и интенсивной антибактериальной терапии и большое значение дисбактериоза в патогенезе инфекционного процесса при сепсисе новорожденных, проведение антибактериальной

терапии целесообразно сочетать с «терапией сопровождения». К ней относится одновременное назначение пробиотиков и антимикотика флуконазола (дифлюкан, медофлюкон, форкан).

Лечебные мероприятия, направленные на восстановление функции важнейших органов и систем организма новорожденного, включают в себя противошоковую, иммунокорректирующую и детоксикационную терапию, восстановление водного и электролитного баланса и другие действия по поддержанию гомеостаза.

Инфузионная терапия

Физиологическая потребность новорожденного в жидкости. Водный баланс организма поддерживается благодаря адекватному поступлению воды в соответствии с ее потерями. Как известно, организм получает воду с пищей и в результате обменных процессов. Потери воды происходят через легкие (путем перспирации), кожу (потение), с калом и мочой. Суточная потребность организма в жидкости зависит от ее потерь. В норме эти потери определяются: температурой и влажностью окружающей среды, температурой тела, массой и поверхностью тела, возрастом.

Инфузионная терапия — комплекс лечебных мероприятий, направленных на сохранение параметров гомеостаза (водно-электролитного и кислотно-основного баланса, параметров сердечно-сосудистой системы) организма и коррекцию его нарушений.

В задачи инфузионной терапии входят:

1. Коррекция нарушений водно-электролитного баланса, возникших внутриутробно или постнатально.

2. Сохранение водно-электролитного гомеостаза посредством компенсации потерь жидкости и электролитов, обеспечение энергетических нужд и течения пластических процессов при невозможности энтерального питания (ранний период после критического состояния, перенесенного в родах, и адаптации глубоко незрелых детей).

3. Коррекция сердечно-сосудистых нарушений, развившихся внутриутробно или постнатально.

Показания для проведения инфузионной терапии у новорожденных:

1. Состояния, сопровождающиеся нарушениями процессов метаболизма и функции жизненно важных органов (тяжелая асфиксия, гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН), ДВС-синдром, сепсис, острая почечная недостаточность (ОПН), декомпенсированная сердечная недостаточность и др.

2. Состояния, сопровождающиеся нарушенной толерантностью к энтеральной нагрузке (язвенно-некротический энтероколит, кишечные инфекции, хирургическая патология ЖКТ и др.).

3. Незрелость органов и систем регуляции водно-электролитного баланса и толерантность к энтеральному питанию у глубоконедоношенных детей.

Естественно, что инфузионную терапию следует рассматривать как этап до введения парентерального или энтерального питания.

При проведении инфузионной терапии **необходимо учитывать следующие анатомо-физиологические особенности новорожденного:**

- Новорожденные дети в связи с низкой способностью к концентрации мочи очень чувствительны к уменьшению объема поступающей жидкости.

- Характерные для новорожденных большая величина отношения площади поверхности тела и респираторного тракта к массе тела.

- Тонкая и богато васкуляризированная кожа, высокое содержание воды на единицу массы тела при частом дыхании обуславливают значительный уровень «неощутимых» потерь жидкости, вызванных испарением ее с поверхности тела и дыхательных путей.

- Почки новорожденного не способны быстро ответить на резкое увеличение водной нагрузки немедленным выведением избытка внеклеточной жидкости.

- Клиренс свободной воды может быть снижен в связи с повышением секреции антидиуретического гормона при интранатальной асфиксии, внутрижелудочковом кровоизлиянии, синдроме дыхательных расстройств, проведении ИВЛ, пневмотораксе. Его уровень тем выше, чем тяжелее состояние ребенка при рождении.

- Несмотря на высокий уровень выведения натрия почками, для недоношенных детей характерна низкая способность к выведению избытка натрия при перегрузке.

- Для новорожденных характерен более высокий уровень калия плазмы крови в первые трое суток жизни, но и способность к экскреции данного электролита тоже низка.

При проведении инфузионной терапии у новорожденных необходимо руководствоваться следующими принципами:

1. Объем жидкости и скорость ее поступления является основным фактором определяющим адекватность инфузионной терапии.

2. Необходимость постепенности (поэтапности) увеличения водной нагрузки и введения в состав инфузионной программы новых компонентов с учетом индивидуальных особенностей постнатального созревания функции сердечно-сосудистой системы и почек или их восстановления при патологических состояниях.

3. Необходимость проведения клинико-лабораторного контроля водно-электролитного баланса для оценки адекватности инфузионной программы.

Факторы, определяющие потребности в жидкости у новорожденного:

1. «Неощутимые» потери жидкости, обусловленные испарением с поверхности тела и дыхательных путей. Величина этих потерь обратно пропорциональна весу при рождении и гестационному возрасту. Как уже указывалось примерно 30 % «неощутимых» потерь происходит в дыхательных путях и 70 % — путем испарения с кожи.

2. Потери жидкости со стулом составляют 5–10 мл/кг/сут. В первые дни жизни они обычно не учитываются, так как потери жидкости с меконием незначительны.

3. Задержка жидкости в тканях в течение роста. Для недоношенных обычно прибавка массы тела — 1–2% в сутки и 60–70 % ее составляет вода. Учитывается, начиная со второй недели жизни.

4. Безопасный для новорожденного объем диуреза определяется пределами концентрационной способности почек. Осмолярность мочи около 300 мосмоль/л близка к среднему уровню, который могут продуцировать почки новорожденного и является показателем безопасной водной нагрузки. Таким образом, как указывает А. П. Зильбер (1984), осмолярность, в том числе и мочи, является лабораторным показателем, требующим контроля.

5. Патологические потери жидкости и электролитов: с желудочным содержимым при срыгивании, ликворея, кровотечения, «хирургические потери» из ран, дренажей и т.д.

У новорожденных детей **выделяют три периода, в каждом из которых объем вводимой жидкости различен.**

Первый период (1–2 сут жизни) может быть назван переходным. Он характеризуется большими потерями жидкости за счет испарения и выведения значительного объема внеклеточной жидкости и электролитов почками. В этот период расчет объема инфузионной терапии определяется следующими обстоятельствами. В первые двое суток жизни почки доношенного новорожденного, получающего внутривенно жидкость и электролиты, должны экскретировать около 15 мосм/кг/сут. (Папаян А. В., Стяжкина И. С., 2002). Объем диуреза 5 мл/кг/сут и неощутимые потери воды 20 мл/кг/сут обуславливают потребность в жидкости, равную 70 мл/кг/сут. При этом расчете пренебрегают потерей жидкости со стулом и задержкой воды в тканях. С учетом отрицательного водного баланса 5–10 мл/кг/сут, истинная потребность в воде составляет 60–65 мл/кг/сут.

Недоношенные дети с массой тела менее 1500 г требуют 80–100 мл/кг/сут) жидкости (60–70 мл — неощутимые потери жидкости +40–50 мл — диурез 10–15 мл для негативного баланса) в первые-вторые сутки жизни.

У глубоконедоношенных и детей с экстремально низкой массой тела при рождении неощутимые потери жидкости еще выше. Их потребности в жидкости могут составлять 150–250 мл/кг/сут, хотя они практически не потеют.

Таким образом, у новорожденных, особенно недоношенных, должен осуществляться тщательный контроль водно-электролитного баланса, поскольку выраженные последствия перегрузки жидкостью трудно исправимы.

С увеличением постнатального возраста и началом энтерального питания повышается экскреция электролитов почками и потери воды со стулом, начинается задержка воды в новых тканях, поэтому с 3–4 суток жизни потребность в жидкости увеличивается.

Второй период характеризуется стабилизацией массы тела. Уменьшаются потери жидкости испарением за счет кератинизации кожных покровов. В этот период обычно производят осторожное введение и(или) расширение энтеральной нагрузки и компонентов парентерального питания. Начинается положительная динамика веса.

Третий период (стабильного роста) начинается со 2–3-й недели жизни. В этот период потребность в жидкости и электролитах у детей различного гестационного возраста одинакова.

Обращаем внимание, что ***при проведении инфузионной терапии должен осуществляться клинико-лабораторный контроль за:***

- 1) массой тела (1-2 раза в сутки);
- 2) количеством поступивших всеми путями жидкости и электролитов;
- 3) потерями жидкости и электролитов с диурезом и стулом;
- 4) уровнем электролитов плазмы крови (1–2 раза в сутки);
- 5) уровнем креатинина и мочевины плазмы крови;
- 6) неощутимыми потерями воды;
- 7) патологическими потерями воды и электролитов (желудочный застой, срыгивания, диарея; дренажи и т. д.);
- 8) функцией почек (относительная плотность и осмолярность мочи).

Иммункорректирующая терапия в начальный период и период разгара — заместительная, т.е. создание пассивного иммунитета — введение препаратов направленного действия при установленном возбудителе. При стафилококковом сепсисе переливают антистафилококковую плазму (10–15 мл/кг ежедневно) или вводят внутримышечно антистафилококковый иммуноглобулин (20 АЕ/кг) в течение 7–10 дней подряд. При грамотрицательной флоре переливают антисинегнойную или антипротейную, антиклебсиеллезную плазмы в дозе 10–15 мл/кг в течение 3–5 дней ежедневно.

При сепсисе, возникшем на фоне вирусной инфекции или осложнившимся ею, положительный эффект оказывает введение специфических иммуноглобулинов (противогриппозного, противогерпетического, антицитомегалического и др.).

При неидентифицированном возбудителе в качестве заместительной иммунотерапии можно использовать нормальный иммуноглобулин внутривенно (только специально выпускаемый для внутривенных введений), если уровень IgG в плазме крови менее 2,0 г/л.

Патогенетическая и симптоматическая терапия зависит от особенностей клинического течения сепсиса. При ДВС-синдроме к терапии подключают дезагреганты (курантил или трентал), ингибиторы протеолиза, а затем плазмо- или гемотрансфузии (**источники** кофактора гепарина антитромбина III, уровень которого в крови при сепсисе снижен).

Поддержание и коррекция нормального микробного биоценоза — необходимый компонент терапии больного сепсисом. В период использования антибиотиков широкого спектра действия назначают внутрь лактобактерин (1–2 дозы 3 раза в день). Селективная бактериальная деконтаминация предполагает назначение внутрь бактериофагов — синегнойного, коли-протейного, стафилококкового или пиофага (по 10 мл 3 раза в день в

течение 2–3 нед.). Разработан антистафилококковый бактериофаг для внутривенного введения (по 1 мл/кг ежедневно в течение 10 дней).

В заключение хотелось бы обратить внимание на необходимость коррекции терапии сообразно динамике клинико-лабораторных данных.

В периоде реконвалесценции может быть продолжена иммунокорректирующая терапия с включением препаратов интерферона (свечи «Виферон», «Кипферон»), стимуляторов интерферогенеза (циклоферон), ликопида. Необходимо провести коррекцию анемии препаратами железа.

Диспансерное наблюдение в поликлинике. После выписки больного из стационара он в течение 3 лет должен находиться под диспансерным наблюдением педиатра, невропатолога, иммунолога и других специалистов в зависимости от характера течения болезни. Профилактические прививки проводят не ранее чем через полгода после выздоровления. Учитывая высокий процент минимальных церебральных дисфункций у детей, перенесших неонатальный сепсис, в течение полугодия показано назначение фенибута, пантогама или аминалона, энцефабола, ноотропила (курсами по 1–1,5 мес.). Полезно также назначение растительных адаптогенов (эхиноцея, лимонник китайский, женьшень). Важны профилактика железодефицитных анемий, рахита, закаливание, массаж и гимнастика.

Профилактика гнойно-септических заболеваний у новорожденных начинается со своевременного выявления и санации бактериального вагиноза, очагов хронического воспаления (особенно в мочеполовой сфере) у беременной женщины, предупреждения у нее острых инфекций, с динамических наблюдений ее в женской консультации, создания условий для благоприятного течения беременности и ранней коррекции нарушений, предупреждения недонашивания беременности.

Соблюдение персоналом в родильных домах и отделениях патологии новорожденных детских больниц разработанных нормативов противоэпидемических мероприятий — важнейшее условие профилактики гнойно-септических заболеваний у новорожденных.

Самым существенным из них является мытье рук медсестрами и врачами антисептическим мылом каждый раз до и после контакта с новорожденным. Можно использовать мыло с хлоргексидином или бетедином. Перед мытьем рук следует завернуть по локоть рукава одежды и халата, снять часы и ювелирные украшения, которые часто обсеменены большим количеством патогенных микроорганизмов. Все процедуры, связанные с взятием крови, внутривенным введением лекарств, установкой внутривенных катетеров и другие манипуляции должны выполняться в одноразовых стерильных перчатках.

Необходимо использовать одноразовые иглы, шприцы, соски, предметы ухода. Диагностическая аппаратура, аппаратура для оказания помощи новорожденному и для мониторинга за его состоянием должна тщательно обрабатываться в соответствии с установленными правилами. Все растворы для инфузионной терапии, бутылочки с питанием должны готовиться и стерилизоваться централизованно и доставляться в палату в разовых упаковках для непосредственного использования у конкретного ребенка.

Прикладывание ребенка к груди матери в течение получаса после рождения — очень важное мероприятие по снижению частоты гнойно-воспалительных заболеваний и у новорожденного, и у родильницы. После рождения начинается неизбежная колонизация микроорганизмами кожных покровов, кишечника, слизистой оболочки рта и дыхательных путей. Как правило, это микроорганизмы, полученные от матери. Поэтому важно совместное пребывание матери и ребенка в родильном доме. Мать должна соблюдать общепризнанные правила гигиены, а медсестра обязана следить за этим и обучать ее рациональным правилам ухода за новорожденным ребенком, его кормлением.

Персонал с ОРВИ, другими острыми инфекционными заболеваниями (в частности, с простым герпесом на губах) к работе не должен допускаться, а при минимальных признаках болезни обязан носить маску и тщательно мыть руки.

Тщательный, честный учет и анализ всей гнойно-воспалительной заболеваемости новорожденных — неперенное условие профилактики в учреждении оказания помощи новорожденному.

Заключение

Постановка диагноза сепсиса новорожденного представляет большие трудности, так как, несмотря на многолетнее изучение данного заболевания, в педиатрической практике до настоящего времени нет общепризнанных клинических и лабораторных критериев диагноза, которые полностью удовлетворяли бы требованиям доказательной медицины. Это обусловлено рядом объективных причин, связанных с неонатальными особенностями инфекционной и соматической патологии. В частности, при раннем сепсисе в организме новорожденных отсутствует демонстративный очаг первичного воспаления, поскольку входными воротами восходящей урогенитальной инфекции служат плодные оболочки. В связи с этим при отсутствии срочного патоморфологического исследования последа у лечащего врача нет возможности получить своевременную информацию о наличии воспалительных изменений плодных оболочек, плаценты и пуповины, которые характерны для восходящего бактериального инфицирования околоплодной среды и являются неотъемлемой частью патогенеза врожденного сепсиса. Кроме этого, проявления дезорганизованных ССВО и СПОН не имеют специфичных для сепсиса клинических и лабораторных показателей; подобные состояния регистрируются при многих тяжелых заболеваниях неинфекционной природы, например, при респираторном дистресс-синдроме, наследственных аминокислотуриях и т. д.

В связи с отмеченными обстоятельствами своевременная клиническая диагностика сепсиса основывается на комплексном обследовании новорожденных с использованием всех доступных физикальных, инструментальных и лабораторных методов.

Приложение А

Программа эмпирической антибактериальной терапии сепсиса у детей
(Самсыгина Г. А., 2003)

Характеристика сепсиса	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>Сепсис новорожденных:</i>		
Ранний	Полусинтетические защищенные пенициллины (амписульбин, амоксиклав) + аминогликозиды	Цефалоспорины 3-го поколения + аминогликозиды
Поздний	Цефалоспорины 3-го поколения + аминогликозиды	Карбоксипенициллины + аминогликозиды Карбапенемы Гликопептиды Аминогликозиды
<i>Внебольничный сепсис:</i>		
Пупочный	Аминопенициллины + аминогликозиды Цефалоспорины 3-го поколения (цефтриаксон, цефотаксим) + аминогликозиды	Карбапенемы Гликопептиды
Кожный	Аминопенициллины + аминогликозиды Цефалоспорины 2-го поколения + аминогликозиды	Гликопептиды Цефалоспорины 4-го поколения
Ринофарингеальный, отогенный	Цефалоспорины 3-го поколения (цефтриаксон, цефотаксим) + аминогликозиды	Карбапенемы Цефалоспорины 4-го поколения
Кишечный	Цефалоспорины 3-го и 4-го поколений + аминогликозиды Ингибиторзащищенные аминопенициллины + аминогликозиды	Карбапенемы Аминогликозиды
Урогенный	Цефалоспорины 3-го и 4-го поколений Аминогликозиды	Карбапенемы
<i>Госпитальный сепсис:</i>		
в т.ч.: абдоминальный	Цефалоспорины 3-го поколения (цефтазидим, цефоперазон сульбактам) + аминогликозиды Ингибиторзащищенные карбоксициллины + аминогликозиды Цефалоспорины 3-го и 4-го поколений с антисинегнойным эффектом + аминогликозиды Ингибиторзащищенные карбоксициллины + аминогликозиды Гликопептиды	Карбапенемы Карбапенемы Метронидазол Линкозамины
посткатетеризационный	Цефалоспорины 3-го поколения (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам) или 4-го поколения + аминогликозиды	Рифампицин
легочный (ИВЛ-ассоциированный)	Ингибиторзащищенные карбоксициллины + аминогликозиды	Карбапенемы
Сепсис на фоне нейтропении	Цефалоспорины 3-го поколения + аминогликозиды + ванкомицин	Карбапенемы Гликопептиды
Сепсис на фоне медикаментозной иммуносупрессии	Цефалоспорины 3-го или 4-го поколений + аминогликозиды + ванкомицин	Карбапенемы Ингибиторзащищенные карбоксициллины

Приложение Б

Антибактериальные препараты, рекомендуемые для лечения сепсиса у детей

Препарат	Дозировка
<i>Аминопенициллины:</i>	
Амписульбин (сультасин)	150 мг/кг массы в 3 введения
Амоксициллина клавуланат	60–120 мг/кг массы в 2–4 введения
<i>Ингибиторзащищенные пенициллины с антисептической активностью:</i>	
Тикарциллина клавуланат	50 мг/кг массы в 3 введения
<i>Цефалоспорины 2-го поколения:</i>	
Цефуроксим натрия	50–100 мг/кг массы в 2 введения
<i>Цефалоспорины 3-го поколения:</i>	
Цефотаксим	50–100 мг/кг массы в 3 введения
Цефтриаксон	50–75 мг/кг массы в 1 введение
<i>Цефалоспорины 3-го поколения с антисептической активностью:</i>	
Цефтазидим	50–100 мг/кг массы в 3 введения
Цефоперазон	50–100 мг/кг массы в 2 введения
Цефоперазона сульбактам (стизон) ¹	50–100 мг/кг массы в 2 введения
<i>Цефалоспорины 4-го поколения²:</i>	
Цефепим	50–100 мг/кг массы в 2 введения
<i>Карбапенемы:</i>	
Имипенем	60 мг/кг массы в 3 введения
Меропенем ³	60 мг/кг массы в 3 введения
<i>Гликопептиды:</i>	
Ванкомицин	40 мг/кг массы в 2 введения
<i>Аминогликозиды⁴:</i>	
Гентамицин	5–7 мг/кг массы в 2 введения
Амикацин	15 мг/кг массы в 2 введения
Нетилмицин	5 мг/кг массы в 2 введения
<i>Линкозамыны:</i>	
Линкомицин	60 мг/кг массы в 3 введения
Клиндамицин	25 мг/кг массы в 3 введения
<i>Препараты других групп:</i>	
Хлорамфеникол	80–100 мг/кг массы в 2 введения
Рифампицин	50–100 мг/кг массы в 2 введения
Метронидазол	30 мг/кг массы в 3 введения

Примечание. ¹ Разрешен у детей старше 2 месяцев; ² разрешен у детей старше 2 месяцев; ³ разрешен у детей с 3 месяцев; ⁴ у недоношенных детей первой недели жизни вводят 1 раз в сутки.

Приложение В

Дозировка основных антибактериальных препаратов у недоношенных новорожденных в зависимости от возраста и массы тела при рождении

Название препарата	Путь введения	Разовая доза, мг/кг / интервал между введением, ч				
		Масса тела <1200 г		Масса тела 1200–2000 г		Масса тела >2000 г
		0–4 дня	0–7 дней	> 7 дней	0–7 дней	>7 дней
<i>Пенициллины:</i>						
Ампициллин	В/в, в/м	25/12	25/ 12	25/6-8	25/8	25/6
<i>Цефалоспорины:</i>						
Цефазолин	В/в, в/м	20/12	20/12	20/12	20/12	20/8
Цефотаксим	В/в, в/м	50/12	50/12	50/8	50/12	50/8
Цефтазидим	В/в, в/м	30–50/12	30–50/8	30–50/8	30–50/8	30–50/8
Цефтриаксон	В/в, в/м	50/24	50/24	50/24	50/24	50/24
<i>Карбапенемы:</i>						
Имипенем	В/в, в/м	25/18–24	25/12	25/12	25/12	25/8
<i>Аминогликозиды:</i>						
Амикацин	В/в, в/м	7,5/18–24	7,5/18–24	7,5/18–24	7,5/12	7,5/8
Гентамицин	В/в, в/м	2,5/18–24	2,5/12–18	2,5/12–18	2,5/12	2,5/8
Нетилмицин	В/в, в/м	2,5/18–24	2,5/12	2,5/8	2,5/12	2,5/8
<i>Гликопептиды:</i>						
Ванкомицин	В/в	15/18–36	15/12–18	15/12–18	15/12	15/8
<i>Линкозамыны:</i>						
Клиндамицин	В/в, в/м	5/12	5/12	5/8	5/8	5/6
<i>Препараты других групп:</i>						
Хлорамфеникол	В/в, в/м	25/24	25/24	25/24	25/24	25/12
Метронидазол	В/в	7,5/48	7,5/24	7,5/12	7,5/12	7,5/12

* Цитируется по книге Антибактериальная терапия. Практическое руководство/ Под ред. Л. С. Страчунского, Ю.Б. Белова, С.Н. Козлова. -М., 2000.-С.163.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адаскевич, В. П.* Заболевания, передаваемые половым путем / В. П. Адаскевич. — Витебск: Изд-во Витебского мед. ин-та, 1996. — 280 с.
2. *Аполихина, И. А.* Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И. А. Аполихина; под ред. В. И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.— 112 с.
3. *Безнощенко, Г. Б.* Внутриутробные инфекции (вопросы диагностики и врачебной тактики) / Г. Б. Безнощенко, Т. И. Долгих, Г. В. Кривчик — М.: Медкнига; Н. Новгород: Изд-во НГМД, 2003. — 88 с.
4. Диагностическая и лечебная тактика при сепсисе и ассоциированных с ним состояниях у детей / А. П. Васильцева [и др.] // Медицинский новости. — 2004. — № 11. — С. 5–7.
5. *Вдовиченко, Ю. П.* Клинико-иммунологические аспекты хламидийной и цитомегаловирусной инфекции в акушерской практике / Ю. П. Вдовиченко, Э. С. Щербинская // Здоровье женщины. — 2001 — № 1. — С. 21–26.
6. *Визель, А. А.* Туберкулез / А. А. Визель, М. Э. Гурьева; под ред. М. И. Перельмана. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2000. — 208 с.
7. *Володин, Н. Н.* Сепсис новорожденных и доказательная медицинская практика – новый подход к повышению качества медпомощи / Н. Н. Володин, А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина // Педиатрия. — 2003. — № 5. — С. 56–69.
8. *Григорьев, К. И.* Внутриутробные и неонатальные инфекции / К. И. Григорьев // Медицинская помощь. — 2004. — № 5. — С. 7–15.
9. *Гриноу Анна.* Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Гриноу Анна, Осборн Джон, Сазерленд Шина. — М.: Медицина, 2000. — 287 с.
10. Инфекции во время беременности. Материалы учебного семинара ВОЗ «Основная дородовая, перинатальная и постнатальная помощь», 2002.

11. *Исаков, Ю. Ф.* Сепсис у детей / Ю. Ф. Исаков, Н. В. Белобородова. — М.: Изд. Мокеев, 2001. — 368 с.
12. *Кира, Е. Ф.* Бактериальный вагиноз / Е. Ф. Кира. — СПб.: ООО «Невалюкс», 2001. — 364 с.
13. Клиника, диагностика и лечение TORCH-инфекций во время беременности: учеб. метод. пособие / О. И. Гусева [и др.]. — Н. Новгород: Изд-во НГМД, 2002. — 46 с.
14. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / под ред. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова, Л. Д. Белоцерковцевой. — М.: Медицина, 2000. — С. 122–139.
15. *Козлова, В. И.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: рук-во для врачей / В. И. Козлова, А. Ф. Пухнер. — 6-е изд., обновл. и доп. — М.: Триада-Х, 2003. — 440 с.
16. *Кузьмин, В. Н.* Акушерская тактика у беременных с герпетической инфекцией: пособие для врачей акушеров-гинекологов, неонатологов и студентов / В. Н. Кузьмин. — М., 2000. — 31 с.
17. *Кузьмин, В. Н.* Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве и перинатологии / В. Н. Кузьмин, В. С. Музыкантова, Е. В. Штыкунова; под ред. академика РАМН, проф. В. Н. Серова. — М., 2000. — 39 с.
18. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве / В. И. Кулаков [и др.]. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 31 с.
19. *Куличковская, И. В.* Внутриутробные инфекции плодов и новорожденных / И. В. Куличковская, В. Ф. Еремин // Медицинские новости. — 2004 — № 6. — С. 17–21
20. *Лаврова, Д. Б.* Этиология и показатели высокого риска внутриутробного инфицирования плода / Д. Б. Лаврова, Г. А. Самсыгина, А. В. Михайлов // Педиатрия. — 1997 — № 3. — С. 94–99.
21. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. Серия «Библиотека врача-дерматовенеролога». Вып. 4. / под ред. Е. В. Соколовского. — СПб.: СОТИС, 2000. — 192 с.
22. *Марков, И. О.* Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза: сб. статей / И. О. Марков — Киев: АртЭк, 2002. — 192 с.
23. *Марченко, Л. А.* Заболевания шейки матки: клинические лекции / Л. А. Марченко. — М.: Медицина, 1997. — С. 3-10.
24. Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем / А. М. Савичева [и др.]. — СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. — 112 с.
25. *Милованов, А. П.* Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей / А. П. Милованов. — М.: Медицина, 1999. — 448 с.
26. Неонатология / под ред. Н. П. Шабалова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕД-пресс-информ. — 2004. — Т. 1. — 608 с.
27. Неонатология / под ред. Н. П. Шабалова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕД-пресс-информ. — 2004. — Т. 2. — 640 с.
28. *Орджоникидзе, Н. В.* Алгоритм обследования беременных с высоким инфекционным риском / Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютюнник // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9, № 6. — С. 215–217.
29. *Орехов, К. В.* Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / К. В. Орехов. — Г.: Медпрактика, 2002. — 252 с.
30. Основы перинатологии: учебник / под ред. Н. П. Шабалова, Ю. В. Цвелева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕД-пресс-информ, 2002. — 576 с.
31. Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: методическое пособие / Т. В. Кузнецова [и др.] — СПб.: «Издательство Н-Л», 2002. — 64 с.
32. Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения: пер. с англ. / под ред. Ч. Р. Уитфилда. — М.: Медицина, 2003. — 808 с.
33. *Савичева, А. М.* Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия / А. М. Савичева, М. А. Башмакова; под ред. Э. К. Айламазяна. — Н. Новгород: Изд-во НГМД, 1998. — 182 с.
34. *Самсыгина, Г. А.* Антибактериальная терапия сепсиса у детей / Г. А. Самсыгина // Пособие для врачей. Комиссия по антибиотикополитике МЗ РФ и РАМН. — М.: Тип. информпресс, 2003. — 12 с.
35. *Самсыгина, Г. А.* Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. — 2003. — № 3. — С. 35–45.
36. *Сотелаев, Н. С.* Клацид в лечении урогенитального хламидиоза / Н. С. Сотелаев, Н. Н. Котепавев // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 1998. — № 1. — С. 3–6.
37. *Таточенко, А. К.* Современные аспекты клиники, диагностики, лечения внутриутробных инфекций у новорожденных: учеб.-метод. пособие / А. К. Таточенко. — 3-е изд., испр. и доп. — Мн.: БГМУ, 2007. — 66 с.
38. *Фризе, К.* Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: пер. с нем. / К. Фризе, В. Кахель — М.: Медицина, 2003. — 424 с.
39. *Цинзерлинг, В. А.* Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): практическое руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова — СПб.: Элби СПб, 2002. — 352с.
40. *Черствый, Э. Д.* Болезни плода, новорожденного и ребенка. Нозология, диагностика, патологическая анатомия: справ, пособие / Э. Д. Черствый, Г. И. Кравцова — Мн.: Выш. шк., 1996. — 512 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Список используемых сокращений	3
Актуальность темы и причины, способствующие развитию внутриутробной инфекции	4
Внутриутробное инфицирование и факторы его развития	5
Клинические синдромы внутриутробной инфекции.....	9
Токсоплазмоз	11
Краснуха	13
Врожденная цитомегаловирусная инфекция	16
Герпетическая инфекция.....	20
Микоплазменная инфекция.....	21
Хламидийная инфекция	23
Неонатальный сепсис	26
Патогенез восходящего инфицирования околоплодной среды.....	33
Патогенез послеродового инфицирования новорожденных	34
Синдром полиорганной недостаточности	39
Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса	40
Диагностические критерии сепсиса новорожденных.....	46
Дифференциальный диагноз сепсиса	51
Приложение	60
Литература	62

Учебное издание

Кривицкая Людмила Васильевна
Кравчук Жанна Павловна
Струповец Инна Николаевна

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ
СЕПСИС НОВОРОЖДЕННЫХ

Учебно-методическое пособие
для студентов 4–6 курсов лечебного, медико-диагностического факультетов

Редактор *О. В. Кухарева*
Компьютерная верстка *А. М. Елисеева*

Подписано в печать 25.03.2010
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 3,72. Уч.-изд. л. 4,07. Тираж 60 экз. Заказ № 46

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5
ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009