

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра Педиатрии ИПО
(наименование кафедры)

Рецензия к.м.н., доцент Анциферова Е.В.
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2 года обучения по специальности неонатология
Паршина Никиты Андреевича
(ФИО ординатора)

Тема реферата Неонатальный сепсис

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	5
2.	Актуальность	5
3.	Соответствие текста реферата его теме	5
4.	Владение терминологией	5
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	4
6.	Логичность доказательной базы	4
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	4
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	5
9.	Наличие общего вывода по теме	5
10.	Итоговая оценка	5

Дата: 31.05.2021

Подпись рецензента


(подпись)

Анциферова Е.В.
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора


(подпись)

Паршина Н.А.
(ФИО ординатора)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., доц. Анциферова Е.В.

Реферат

На тему: «Неонатальный сепсис»

Выполнил: врач-ординатор Паршин Н.А.

г. Красноярск, 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Этиология.....	10
Патофизиологические концепции развития сепсиса.....	14
Клиническая картина. Диагностика. Шкалы pSOFA и nSOFA, адаптированные к детскому возрасту и периоду новорожденности	16
Дифференциальная диагностика	30
Лечение.....	32
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	39
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	40

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ - адренкортикотропный гормон

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВЖК - внутрижелудочковое кровоизлияние

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДВС-синдром - диссеминированного внутрисосудистого свертывания синдром

ИВЛ - искусственная вентиляция лёгких

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИЛ-10 – интерлейкин-10

НСГ - нейросонография

НЭК - некротизирующий энтероколит

ОНМТ - очень низкая масса тела при рождении

ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОЦК - объём циркулирующей крови

ПП - парентеральное питание

ПЦР - полимеразная цепная реакция

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СМЖ - спинномозговая жидкость

СРБ - С-реактивный белок

СТГ - соматотропный гормон

ТТГ - тиреотропный гормон

ЦНС - центральная нервная система

ЭНМТ - экстремально низкая масса тела при рождении

ЮНИСЕФ - международная организация, действующая под эгидой Организации Объединённых Наций

CARS (compensatory antiinflammatory reaction syndrome) - синдром компенсаторной противовоспалительной реакции

EMA - Европейское медицинское агентство

LONS (late onset neonatal sepsis)- поздний неонатальный сепсис

MARS (mixed antagonists response syndrome) - синдром смешанной про- и противовоспалительной реакции

MRSA (methicillin-resistant Staphylococcus aureus) - Метициллинрезистентный золотистый стафилококк

nSOFA - (neonatal sequential organ failure assessment) - шкала оценки полиорганной недостаточности адаптированная для недоношенных новорожденных

pSOFA (pediatric sequential organ failure assessment) - шкала оценки полиорганной недостаточности адаптированная для детей

SIRS (systemic inflammatory response syndrome) - ССБП - синдром системной воспалительной реакции

SOFA (sequential organ failure assessment) – шкала оценки полиорганной недостаточности

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис определен как событие, которое отвечает консенсусным критериям Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency – ЕМА) для проведения клинических испытаний по педиатрическому и неонатальному сепсису (наличие доказанного или предполагаемого очага инфекции и назначение антибиотиков, гипер/гипотермия $> 38,5^{\circ}\text{C}$ и $\leq 36,0^{\circ}\text{C}$, одышка, тахикардия или брадикардия, лейкоцитоз или лейкопения с наличием незрелых форм нейтрофилов $> 20\%$, С-реактивный белок ≥ 10 мг/л или прокальцитонин ≥ 2 нг/л) [14].

Неонатальный сепсис — это генерализованное инфекционное заболевание с ациклическим течением, вызванное условно-патогенной бактериальной микрофлорой, в основе которого лежит дисфункция иммунной системы организма с развитием очага (очагов) гнойного воспаления или бактериемии, системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности у детей первого месяца жизни [3].

По данным ВОЗ и ЮНИСЕФ, в 2013 г. более 20% неонатальных смертей во всем мире произошли по причине сепсиса [8]. Среди доношенных доля неонатального сепсиса 3% и 16% у новорожденных детей, родившихся с очень низкой массой тела [20,19].

В настоящее время в Российской Федерации наблюдается тенденция к росту частоты встречаемости сепсиса у недоношенных новорожденных, особенно у детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ), что связано как со снижением нижней границы времени регистрации мертворождений с 28 до 22 недель, так и с необходимостью длительного использования у данной группы пациентов инвазивных медицинских манипуляций [9]. При этом для недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ характерен поздний неонатальный сепсис [13].

Классификация и особенности раннего и позднего неонатального сепсиса.

По времени и условиям развития выделяют:

- ранний неонатальный сепсис
- поздний неонатальный сепсис

Ранний неонатальный сепсис.

Ранний неонатальный сепсис (early onset neonatal sepsis, EONS) развивается в первые 72 ч после рождения. Причиной является трансплацентарное, восходящее инфицирование материнской условно-патогенной микрофлорой реже при родах, или в раннем неонатальном периоде.

Факторы риска развития раннего неонатального сепсиса:

- Недоношенность
- Задержка внутриутробного развития
- Преждевременный разрыв околоплодных оболочек
- Длительность безводного промежутка более 12 ч.
- Повышение температуры тела
- Наличие очагов инфекции у матери при родах и в раннем послеродовом периоде
- Хориоамнионит
- Осложнённое течение перинатального периода (перинатальная гипоксия, родовая травма).

Заболевание обычно протекает в виде септицемии. Характерно фульминантное развитие клинических симптомов, системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности при отсутствии метастатических гнойных очагов [3].

Поздний неонатальный сепсис.

Поздний неонатальный сепсис (late onset neonatal sepsis, LONS) развивается в период после 72 ч после рождения. Максимум заболеваемости поздним сепсисом приходится на 10–22-й день жизни [11].

Выделяют несколько видов течения LONS:

- Кишечный

- Легочный
- Пупочный
- Катетерный
- Кожный
- Урогенный
- Отогенный

В качестве первичного очага инфекции часто указывается кишечный вариант. Частота встречаемости неонатального сепсиса, связанного с транслокацией микробов через кишечный барьер и развитием некротизирующего энтероколита (НЭК), по данным разных авторов, составляет от 2,2 до 20–30% [21,10].

Часто заболевание протекает в виде септикопиемии с образованием одного или нескольких септикопиемических очагов. Важной особенностью септикопиемии является однотипность возбудителя, выделяемого из очагов воспаления и из крови больного [3].

Источником инфекции может быть как микрофлора матери, так и микрофлора окружающей среды.

Факторы риска позднего неонатального сепсиса:

- Недоношенность
- Гипотрофия
- Нарушение естественных защитных барьеров кожи и слизистых оболочек при проведении реанимационных мероприятий
- Интубации трахеи
- Катетеризации вен
- Неблагоприятная эпидемиологическая обстановка

По течению заболевание может быть:

- Гиперергическое
- Фульминантное

- Гипореактивное - с медленно прогрессирующим развитием клинических симптомов.

Сепсис также классифицируют по этиологическому принципу и входным воротам инфекции.

Этиологию заболевания определяют по результатам микробиологического исследования:

- Сыворотки крови
- Спинномозговой жидкости
- Аспирата из трахеи
- Мочи
- Содержимого гнойно-воспалительных очагов

При отрицательных результатах посевов крови спектр наиболее вероятных возбудителей заболевания следует прогнозировать на основании данных анамнеза, динамики клинического состояния больного на фоне предшествующего курса антибиотиков, эпидемиологической ситуации в отделении, знание которых важно для рационального выбора антибактериальной терапии [3].

При сепсисе целесообразно указывать в клиническом диагнозе этиологию и локализацию входных ворот инфекции, поскольку эта характеристика заболевания имеет определенное эпидемиологическое значение и важна для разработки противоэпидемических и профилактических мероприятий [3].

Синдромы органной недостаточности определяют тяжесть и нередко исход заболевания, требуют проведения определённой программы терапии, и поэтому их также целесообразно выделять в клиническом диагнозе. Среди них в силу тяжести прогноза особого внимания заслуживает симптомокомплекс септического шока (инфекционно-токсического шока) [3].

Этиология

Этиология неонатального сепсиса определяется сроками развития болезни. Основные возбудители раннего неонатального сепсиса — это стрептококки группы В и *Escherichia coli* [3,18]. В США данные возбудители служат причиной раннего неонатального сепсиса в 43% и 29% случаях [18].

При позднем сепсисе новорождённых определённую роль играют стрептококки группы В, но значительно большее число случаев заболевания приходится на долю *E. coli*, *St. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas spp.* и *Enterobacter spp.* [3]. В этиологии позднего сепсиса большое значение имеют коагулазонегативные стафилококки, причем в странах с высоким уровнем дохода их доля в структуре неонатального сепсиса составляет 53,2–77,9%, а в странах с низким уровнем дохода — 35,5–47,4% [11].

На этиологическую структуру постнатально развившейся болезни оказывает существенное влияние локализация первичного септического очага: в этиологии пупочного сепсиса ведущую роль играют стафилококки и в меньшей степени кишечная палочка, а в этиологии кожного сепсиса — стафилококки и β -гемолитические стрептококки группы А. Можно наблюдать определенную избирательность спектра возбудителей и нозокомиального сепсиса в зависимости от входных ворот инфекции: при катетеризационном сепсисе преобладающую роль играют метициллин-резистентные стафилококки (MRSA) или смешанная микрофлора, обусловленная ассоциацией стафилококков или грамотрицательной микрофлоры с грибами рода *Candida*; при абдоминальном госпитальном сепсисе актуальны такие возбудители, как энтеробактер, анаэробы [3].

Если говорить об MRSA, то постоянно появляются новые штаммы, связанные с оказанием медицинской помощи, например клональный комплекс 30 MRSA (HA-MRSA) (CC30) в Северной Америке и Европе, связанный с сообществом MRSA (CA-MRSA) USA300 в Северной Америке. В тоже время происходит накопление резервуара MRSA у домашних животных. Эти клоны MRSA могут заражать новорожденного ребенка в домашних условиях без предрасполагающих факторов [15].

Патогенез

Пусковой момент в патогенезе сепсиса — первичный гнойный очаг, который приводит к проникновению микроорганизмов в системный кровоток больного и развитию бактериемии [3].

Бактериемия и связанные с ней антигенемия и токсемия являются факторами, запускающими ряд каскадных защитных реакций организма. Фагоцитоз бактерий и продуктов их распада активированными клетками моноцитарно-макрофагальной природы, процессы распознавания и представления антигенов макрофагами лимфоцитам сопровождаются избыточным выбросом в системный кровоток провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) [3,17]. Следом запускается еще один эффекторный механизм врожденного иммунитета - опсонизация (антитела, C3b-компонент комплемента, СРБ, фибронектин) [5].

Взаимодействуя со специфическими рецепторами к цитокинам на мембранах различных клеток организма, высокие концентрации провоспалительных цитокинов приводят к развитию симптомокомплекса системной воспалительной реакции:

1. Способствуют активации центра терморегуляции
2. Изменяют белковосинтезирующую функцию печени (подавляют синтез альбумина и индуцируют выработку гепатоцитами белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка, гаптоглобина, ороомукоида)
3. Способствуют усилению катаболической направленности обмена веществ и развитию кахексии.
4. Высокие концентрации хемокинов, среди которых основной - ИЛ-8, способствуют усилению костномозгового кроветворения, гранулоцитопоеза, выбросу юных форм нейтрофилов из костного мозга в кровь, усилению хемотаксиса нейтрофилов к очагу инфекции [3].

Нейтрофилы способны быстро менять свой метаболизм в ответ на любое стимулирующее воздействие, вплоть до развития в процессе фагоцитоза

«респираторного взрыва» и генерации токсических радикалов кислорода, а также секреторной дегрануляции, при которой высвобождаются ферменты, обладающие бактерицидной активностью. Передвигаясь к очагам инфекции, нейтрофилы контактируют с молекулами адгезии на поверхности клеток эндотелия сосудов, фибробластов, клеток других тканей и органов. В результате адгезии изменяется чувствительность рецепторов самих нейтрофилов к цитокинам и другим медиаторам, что позволяет гранулоцитам адекватно реагировать на изменения в тканях [3,5].

Содержимое нейтрофильных гранул индуцирует агрегацию тромбоцитов, выход гистамина, серотонина, протеаз, производных арахидоновой кислоты, факторов, активирующих свёртывание крови, систему комплемента, кинин-каллекреиновую систему и др. [3].

При сепсисе системная воспалительная реакция развивается при наличии первичного гнойно-воспалительного очага. Развитие системной воспалительной реакции способствует индуцированному апоптозу и в некоторых случаях некрозу клеток, что и определяет её повреждающее действие на организм. Доминирование деструктивных эффектов цитокинов и других медиаторов воспаления приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, нарушению микроциркуляции, запуску ДВС-синдрома [3].

Чрезмерно выраженный системный воспалительный ответ лежит в основе избыточной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая в норме обеспечивает адекватную реакцию организма на стресс. Избыточная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при септическом шоке и молниеносном течении сепсиса способствует появлению неадекватной реакции на выброс АКТГ (разновидность скрытой надпочечниковой недостаточности). Наряду с этим отмечают снижение функциональной активности щитовидной железы. При молниеносном течении, септическом шоке у ряда больных отмечают падение уровня СТГ [3].

Другим проявлением неадекватного системного воспалительного ответа может быть неуправляемая активация свёртывающей системы крови, которая в

условиях нарастающей депрессии фибринолиза неизбежно приводит к развитию тромбоцитопении и коагулопатии потребления (ДВС-синдрома) [3].

Системный воспалительный ответ — основа нарушения функции всех органов и систем. Он приводит к формированию полиорганной недостаточности, которая проявляется выраженными расстройствами гомеостаза, увеличивающими риск летального исхода [3].

Патофизиологические концепции развития сепсиса

Сформировано несколько патофизиологических концепций сепсиса.

1. Концепция гипервоспаления.

Связывает развитие полиорганной дисфункции с ранней и избыточной продукцией провоспалительных цитокинов в ответ на инфекцию. Однако дальнейшие исследования привели к противоречивым результатам: в некоторых случаях имела место корреляция между концентрацией провоспалительных цитокинов и вероятностью летального исхода (менингококцемия), а в некоторых (хирургический сепсис) этого доказать не удалось. Множество исследований с использованием препаратов, направленных на подавление гиперпродукции провоспалительных цитокинов, потерпели неудачу, а в некоторых случаях при их использовании отмечалось увеличение летальности [5].

2. Концепция иммунодепрессии.

Гиперпродукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), анергия (отсутствием иммунных реакций на антиген) или избыточная гибель иммунных клеток. Данная концепция является основой для описания механизмов развития сепсиса без признаков гипервоспаления [5].

3. Концепция двухфазного ответа.

Следующим логичным шагом явилось создание концепции двухфазного ответа: резкое возрастание иммунной активности на ранней стадии сепсиса (CCBP – systemic inflammatory response syndrome, SIRS) с последующим резким снижением (compensatory antiinflammatory reaction syndrome, CARS), приводящим к иммуносупрессии. Понятие MARS (mixed antagonists response syndrome – синдром смешанной про- и противовоспалительной реакции) явилось отражением одновременно существующих разнонаправленных иммунных реакций [5].

Клинически это проявляется:

- Хронизацией или диссеминацией инфекции
- Нарушением процессов репарации
- Утяжелением эндотоксикоза
- Формированием поздней полиорганной недостаточности

4. Концепция «хаоса»

Концепция «хаоса» — это отражение многообразия и дисбаланса иммунных реакций. Данная концепция показала ограниченность в возможностях понимания системного воспаления как единого клинического синдрома с общими для всех пациентов закономерностями развития [5].

Концепция CHAOS:

- Cardiovascular compromise – сердечно-сосудистые нарушения; обычно отражают преобладание SIRS
- Homeostasis – соответствует равновесию SIRS и CARS
- Apoptosis – программированная клеточная смерть; преобладание SIRS
- Organ dysfunction – моно- или полиорганные нарушения; преобладание SIRS
- Suppression of immune system – иммуносупрессия: анергия, повышение восприимчивости к инфекции; преобладание CARS

В отличие от SIRS концепции иммуносупрессии, «хаоса» и др. не имеют четкой клинической картины и сложны для рутинной диагностики и скрининга. Попытки «привязать» клинические проявления к определенным иммунологическим реакциям пока нельзя признать успешными, но в некоторых исследованиях говорится о возможности дифференциальной диагностики сепсиса от других заболеваний с помощью определения цитокинового и метаболического профиля [5].

Клиническая картина. Диагностика. Шкалы pSOFA и nSOFA, адаптированные к детскому возрасту и периоду новорожденности

Независимо от формы и времени начала характерна тяжесть общего состояния новорожденного и проявляется:

А. Нестабильность температуры тела новорожденного. Гипотермия встречается чаще, чем лихорадка, и представляет собой настоящий признак бактериального сепсиса. Гипертермия является более распространенным признаком при инфицировании новорожденного вирусными агентами (например, герпес).

Б. Изменения в поведении. Сонливость, раздражительность и изменение плача.

В. Кожные покровы. Плохая периферическая перфузия, цианоз, пятнистость, бледность, петехии, сыпь, склерема, желтуха.

Г. Проблемы с кормлением. Непереносимость кормления, рвота, диарея, вздутие живота с или без контурирования кишечника.

Д. Сердечно-легочные проявления. Тахипноэ, респираторный дистресс (хрюканье, ретракция вдоха), апноэ в течение первых 24 ч после рождения или другие признаки приступов (особенно в возрасте старше 1 недели), тахикардия или гипотония, которая, как правило, является поздним симптомом.

Е. Метаболические нарушения. Гипогликемия, гипергликемия, метаболический ацидоз.

Ж. Очаговый инфекционный процесс может предшествовать или сопровождать поздний неонатальный сепсис. Возможно наличие у новорожденного целлюлита, импетиго, абсцессов мягких тканей, омфалита, конъюнктивита, отита, менингита или остеомиелита [12].

Все эти синдромы и симптомы отражают различные степени выраженности полиорганной недостаточности у новорождённого, отображены в таблице 1.

Таблица 1. Клинические и лабораторные критерии органной недостаточности при сепсисе новорожденных.

Нарушение функций систем органов	Клинические проявления	Лабораторные проявления
Дыхательная недостаточность	Тахипноэ/брадипноэ Цианоз периоральный, общий Аускультативно дыхание ослаблено, возможна крепитация Необходимость в ИВЛ или дополнительном O ₂	PaO ₂ <60 мм.рт.ст SpO ₂ <90% PaO ₂ /FiO ₂ <300 Респираторный или смешанный ацидоз
Сердечно-сосудистая недостаточность	Тахикардия/брадикардия Расширение границ сердца Нарушение ритма Артериальная гипотензия Увеличение печени, отеки Необходимость гемодинамической поддержки	Изменение центрального венозного давления, давления заклинивания легочной артерии Снижение фракции выброса Снижение сердечного выброса Изменения по данным ЭКГ метаболического характера
Почечная недостаточность	Олигурия Анурия Отеки	Увеличение в крови уровня креатинина и/или мочевины Снижение диуреза Снижение СКФ и канальцевой

		реабсорбции воды и натрия, гиперкалиемия Протеинурия
Печеночная недостаточность	Увеличение печени Желтуха	Повышение уровня АСТ, АЛТ Нарушение синтетической функции печени Нарушение конъюгации билирубина или синдром холестаза Удлинение ПВ Удлинение АЧТВ
Недостаточность системы гемостаза	Склонность к спонтанной кровоточивости, кровоточивость из мест инъекций, тромбозы	Увеличение ПВ или АЧТВ. Удлинение тромбинового времени, повышение содержания растворимых комплексов фибрин-фибриноген мономеров, продуктов деградации фибрина, удлинение АКТ, положительный этаноловый тест. Депрессия фибринолиза Снижение уровня протеина С Тромбоцитопения Анемия

Недостаточность системы органов пищеварения	Срыгивания, рвота Застой в желудке, неусвоение энтерального питания Диарея Парез кишечника Желудочно-кишечное кровотечение Патологические примеси в стуле (слизь, зелень, кровь) Ишемия или инфаркт тонкой кишки	Рентгенологические признаки пареза кишечника или НЭЖ Дисбактериоз
Нарушение функций нервной системы	Синдром угнетения безусловно- рефлекторной деятельности Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости Неонатальные судороги Кома	Ультразвуковые признаки ишемического поражения ЦНС Признаки отека мозга на НСГ Признаки гипертензионно- гидроцефального синдрома на НСГ УЗ-признаки ВЖК Нарушения биоэлектрической активности коры головного мозга Небольшое повышение уровня белка при

		нормальном или повышенном цитозе СМЖ
Недостаточность желез внутренней секреции	Потеря массы тела Признаки надпочечниковой недостаточности Отечный синдром Синдром транзиторной недостаточности гормонов щитовидной железы	Гипогликемия (вначале гипергликемия) Транзиторное снижение уровня кортизола (в начальной фазе шока может быть гиперкортизолемиа) Снижение уровня Т3 и Т4, особенно при шоке Нормальный или повышенный уровень ТТГ, при шоке – снижение уровня ТТГ Снижение уровня СТГ, особенно при шоке

Септицемия

Септицемия клинически проявляется наличием вышеописанных симптомокомплексов токсикоза, системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности, сопровождающих развитие первичного гнойно-воспалительного очага [3].

Септикопиемия

Септикопиемия характеризуется развитием одного или нескольких септикопиемических очагов, которые и определяют особенности клинической картины и течения болезни. Среди метастатических очагов сепсиса у новорождённых первое место по частоте занимает гнойный менингит, часто развиваются пневмония, энтероколит, остеомиелит [3,6]. Другие локализации пиемических очагов:

абсцессы печени и почек, септические артриты, медиастинит, кардиты, панофтальмит, гнойные воспаления кожи, мягких тканей, стенки желудка, кишечника, пиелонефрит, перитонит и другие [3].

Септический шок

Септический шок наблюдают, по данным различных авторов, в 10-15% случаев сепсиса новорождённых, причём с одинаковой частотой при септицемии и септикопиемии. В большинстве случаев септический шок развивается при сепсисе, вызванном грамотрицательными микроорганизмами. Кокковая грамположительная микрофлора редко бывает причиной развития шока. Исключение составляют стрептококки группы В и энтерококки: при этой этиологии сепсиса шок развивается практически с такой же частотой, как и при грамотрицательной этиологии болезни. Летальность при развитии септического шока составляет более 40% [3].

Септический шок является наиболее тяжёлым, молниеносно развивающимся, имеющим высокую летальность и наибольшую частоту осложнений. При подозрении на шок в основе диагностического поиска и планирования тактики всегда нужно в первую очередь исключить развитие септического шока [4].

Клиническая картина септического шока:

- стремительное нарастание тяжести состояния
- прогрессирующая тенденция к гипотермии
- бледность кожи
- прогрессирующее угнетение безусловных рефлексов и реакции на раздражители
- тахикардия может сменяться брадикардией
- одышка (нередко при отсутствии инфильтративных изменений на рентгенограммах лёгких)
- кровоточивость из мест инъекций, иногда появляется петехиальная сыпь или кровоточивость слизистых
- пастозность, а затем и отёчность всех тканей
- эксикоз в сочетании с отёком тканей и органов, особенно паренхиматозных.

- постепенно нарастающая артериальная гипотензия, нечувствительная к введению адреномиметиков
- резкое нарушение микроциркуляции (симптом «бледного пятна» более 3 секунд)
- ДВС-синдром с развитием тромбоцитопении потребления, коагулопатии потребления и депрессии фибринолиза.

Гематологическая картина в острый период сепсиса характеризуется:

- лейкоцитоз в 1–2-е сутки жизни более $30 \times 10^9/\text{л}$; в 3–7-е сутки жизни более $20 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения менее $5 \times 10^9/\text{л}$
- нейтрофилез более $20 \times 10^9/\text{л}$ в 1–2-е сутки жизни; более $7 \times 10^9/\text{л}$ после 3-х суток жизни или нейтропения (нижний уровень определяется в зависимости от постнатального возраста)
- нейтрофильный сдвиг формулы влево до юных форм. Отношение доли юных форм к общему количеству нейтрофилов (нейтрофильный индекс) более 0,2
- тромбоцитопения менее $1,5 \times 10^{11}/\text{л}$
- эозинофилопения
- лимфопения
- тенденция к моноцитозу
- анемия. У новорожденных 1-2 недели жизни уровень гемоглобина ниже 150 г/л (в капиллярной крови), количество эритроцитов меньше $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ и гематокрите менее 40%. На 3-4 неделе уровень гемоглобина 120 г/л и количество эритроцитов $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$. Ориентация на данные параметры справедлива только при отсутствии острой кровопотери [3,2].

Диагностика

Диагностика сепсиса складывается из нескольких этапов:

Первый этап — выявление очагов инфекции. Необходимо учитывать такую особенность раннего сепсиса новорождённых, как возможное отсутствие первичного септического очага, находящегося в организме матери или в плаценте.

Микробиологическое исследование:

- крови

- СМЖ (по клиническим показаниям)
- аспирата из трахеи
- мочи
- отделяемого из гнойных очагов.

Бактериемия — не абсолютный диагностический признак сепсиса. Ложноотрицательные результаты посева крови можно получить при заборе материала после начала антибактериальной терапии. Кроме того, ложноотрицательные результаты посева крови могут быть обусловлены малым объёмом крови при небольшой степени бактериемии и несовершенством лабораторной диагностики на современном этапе, так как целый ряд возбудителей требует особых, специфических питательных сред и не может быть определён при стандартном исследовании. Ложноположительные результаты посева крови тоже возможны, поскольку бактериемию можно наблюдать при любом инфекционном заболевании бактериальной природы [3].

Также этиологическая диагностика сепсиса включает микробиологическое исследование отделяемого из первичного и метастатических пиемических очагов. Микробиологическое исследование локусов тела, соприкасающихся с окружающей средой (слизистые конъюнктивы, носа, полости рта, кожный покров, моча, фекалии), если это не первичный гнойно-воспалительный очаг, не может быть использовано для этиологического диагноза сепсиса. В то же время микробиологическое исследование этих сред показано для оценки степени и характера дисбактериоза (один из постоянных проявлений сепсиса), оно отражает общее снижение иммунитета больного ребёнка [3].

Второй этап диагностики — оценка функциональной активности важнейших систем поддержания гомеостаза и диагностика органной недостаточности. В таблице 1 приведены основные клинические, лабораторные и инструментальные характеристики полиорганной недостаточности, которые сопровождают сепсис новорождённого и определяют его исход.

Для оценки органной дисфункции у взрослых пациентов с подозрением на инфекцию используется шкала SOFA. Однако оценка SOFA не корректируется с

учетом возраста и поэтому не подходит для детей. Путем адаптации шкалы SOFA с поправками на возраст для сердечно-сосудистой системы и мочевыделительной системы и путем расширения респираторных критериев для включения неинвазивной оценки повреждения легких была разработана шкала pSOFA для новорожденных и детей более старшего возраста. Мониторинг показателей шкалы необходим для проведения адекватной этиотропной и посиндромной терапии [16].

Третий этап диагностики — оценка системной воспалительной реакции организма новорождённого. К критериям системной воспалительной реакции у новорождённых относят:

- аксиллярную температуру $> 37,5$ °C или $< 36,2$ °C при соблюдении адекватного температурного режима
- изменения в общем анализе крови:
 - 1). Повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови более 6 мг/л.
 - 2). Повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови более 2 нг/мл.
 - 3). Повышение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови более 100 пг/мл.

При возможности дополнительной лабораторной диагностики показателей системного воспаления информативно определение других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ , ИЛ-6, ИЛ-8), белков острой фазы воспаления (гаптоглобин, орозомукоид, С3-компонент комплемента и другие), негативных реактантов (уменьшаются при воспалении, например, С4-компонент комплемента, преальбумин) [3].

Все больше изучаются поверхностные рецепторы различных популяций лейкоцитов. Их экспрессия может отображать активацию иммунокомпетентных клеток, в т.ч. в ответ на бактериальную инфекцию. Изучена диагностическая значимость различных лимфоцитарных антигенов, среди них пресепсин, CD25, CD69, CD45RA и CD45RO [8].

Пресепсин. При попадании в кровоток бактерий компоненты их клеточной стенки связываются с рецептором mCD14 расположенным на поверхности активированных макрофагов и моноцитов, что приводит к активации фагоцитоза. Из моноцитов с целью фаголизиса высвобождаются протеиназы. В процессе

расщеплении белковых компонентов инфицирующих агентов, протеиназы одновременно расщепляют рецептор mCD14 с образованием специфического белкового фрагмента с молекулярной массой 13 КДа, который может быть обнаружен в циркулирующем кровотоке. Данный белковый фрагмент и получил название пресепсин [8].

Образование пресепсина и его циркулирующие концентрации отражают факт активации фагоцитоза и его интенсивность. Пресепсин повышается при грамположительных, грамотрицательных и грибковых инфекциях, но практически не повышается при вирусных. Уровни пресепсина отражают тяжесть сепсиса и соответствуют показателям степени тяжести критических пациентов [8].

В первые трое суток жизни наличие хотя бы трёх из перечисленных выше признаков может служить веским основанием для предположения диагноза «сепсис» и немедленного назначения эмпирической антибактериальной терапии, а также проведения всего необходимого объёма лечебных мероприятий [3].

У новорождённых старше 4-дневного возраста диагноз «сепсис» следует предполагать при наличии первичного инфекционно-воспалительного очага, нарушении функций двух или более систем организма и хотя бы трёх из перечисленных признаков системного воспалительного ответа. Это также показание для немедленного начала антибактериальной терапии и комплекса лечебных мероприятий [3].

Учитывая, что сепсис является клиническим диагнозом, целесообразно в течение 5-7 дней либо подтвердить, либо отвергнуть его. Исчезновение признаков системного воспалительного ответа параллельно с санацией очага инфекции и тем более отсутствие связи клинических проявлений системного воспалительного ответа с инфекцией, свидетельствует против диагноза «сепсис» и требует дальнейшего диагностического поиска [3].

Диагноз «сепсис» сразу можно установить при наличии первичного септического очага и метастатических пиемических очагов с единым возбудителем [3].

Шкала SOFA, адаптированная к периоду новорожденности.

Третье международное согласованное определение сепсиса и септического шока Sepsis-3 использует шкалу оценки полиорганной недостаточности SOFA для оценки полиорганной недостаточности у взрослых пациентов с подозрением на инфекцию. Однако шкала SOFA не корректируется с учетом возраста и поэтому не подходит для детей [16].

Шкала pSOFA была разработана путем адаптации исходной оценки SOFA с поправками на возраст для сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем и путем добавления респираторных критериев для включения неинвазивной оценки дыхательной недостаточности.

Оценка pSOFA была адаптирована и подтверждена с учетом возрастных переменных для критически больных детей.

Таблица 2. Шкала pSOFA адаптированная для новорожденных и детей 1 года жизни.

Системы	Баллы				
	0	1	2	3	4
Респираторная					
PaO ₂ /FiO ₂	≥400	300-299	200-299	100-199 с респираторной поддержкой	<100 с респираторной поддержкой
SpO ₂ /FiO ₂	≥292	264-291	221-264	148-220 с респираторной поддержкой	<148 с респираторной поддержкой
Гемостаз					
Тромбоциты x10 ⁹ /л	≥150	100-149	50-99	20-49	<20
Печень					
Билирубин мг/дл ¹	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Кардиоваскулярная					

СрАД по возрастным группам или кардиотоническая поддержка, мм.рт.ст. или мкг/кг/мин					
<1 месяца	≥ 47	<46	Дофамин	Дофамин >5	Допамин >15
1-11 месяцев	≥ 55	<55	≤ 5 или добутамин (любая доза)	или адреналин $\leq 0,1$ или норадреналин $\leq 0,1$	или адреналин $> 0,1$ или норадреналин $> 0,1$
Нервная система					
Педиатрическая шкала комы Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Почки					
Креатинин по возрастным группам мг/дл ²					
<1 месяца	<0,8	0,8-0,9	1,0-1,1	1,2-1,5	>1,6
1-11 месяцев	<0,3	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,1	>1,5

¹ для перерасчета билирубина в микромоль на литр, умножить его на 17,104.

² для перерасчета креатинина в микромоль на литр, умножить на 88,4.

Увеличение изменений по шкале pSOFA на 2 балла и более вследствие инфекции – критерий полиорганной недостаточности. pSOFA>8 баллов, высокий риск летальности.

nSOFA - оценочная система неонатальной SOFA для прогнозирования летальности у недоношенных новорожденных с сепсисом.

Оценочная система nSOFA, содержащая меньшее количество объективно оцениваемых систем, показала большую информационную ценность, чем шкала pSOFA, в прогнозе исхода сепсиса новорожденных. Это косвенно еще раз убедительно подтверждает наличие серьезных различий в патофизиологии сепсиса у детей и сепсиса новорожденных (особенно недоношенных) [7].

Таблица 2. Шкала последовательной оценки органной недостаточности новорожденных nSOFA.

Оценка респираторной функции	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Критерии	не интубирован или $SpO_2/FiO_2 \geq 300$	не интубирован или $SpO_2/FiO_2 < 300$	не интубирован или $SpO_2/FiO_2 < 200$	не интубирован или $SpO_2/FiO_2 < 150$	не интубирован или $SpO_2/FiO_2 < 100$
Оценка кардиоваскулярной функции	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Критерии	Нет вазопрессоров или системных глюкокортикоидов	Нет вазопрессоров, есть системное стероидное лечение	Один вазопрессор или системное стероидное лечение	Два или более вазопрессора или один вазопрессор + системное стероидное лечение	Два или более вазопрессора и системное стероидное лечение
Оценка гематологической функции	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	

Критерии	Тромбоциты $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты $100-149 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$	
----------	--	---	---	--	--

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику сепсиса необходимо проводить при тяжёлых гнойно-воспалительных локализованных заболеваниях (гнойный перитонит, гнойный медиастинит, гнойно-деструктивная пневмония, гнойный менингит, гнойный гематогенный остеомиелит, некротический энтероколит новорождённого). В отличие от сепсиса для них присуща следующая зависимость:

наличие гнойного очага → наличие признаков системного воспалительного ответа

санация гнойного очага → купирование системного воспалительного ответа.

Следует отметить, что для сепсиса в отличие от тяжёлой локализованной гнойно-инфекционной патологии, такой, как менингит новорождённых, деструктивная пневмония, остеомиелит, язвенно-некротический энтероколит, флегмона и другие, характерно присутствие в клинической картине болезни не менее трёх симптомокомплексов органной недостаточности [3].

Генерализованные формы вирусных инфекций. Дифференциальная диагностика основана на проведении молекулярно-биологического или вирусологического исследования крови, СМЖ, мочи, аспирата из трахеи или слюны методом ПЦР или культуральным методом, серологических исследований уровней содержания специфических противовирусных IgM и IgG в сыворотке крови, а также их авидности [3].

Генерализованный микоз. В первую очередь кандидозом и значительно реже - аспергиллёзом. Дифференциальная диагностика основана на результатах микроскопического и микологического (посев на среду Сабуро) исследования крови, СМЖ, отделяемого пиемических очагов [3].

Наследственная патология обмена веществ. Так, при наследственных дефектах обмена аминокислот характерны быстрое ухудшение состояния новорождённого после рождения, прогрессирующая одышка, лёгочно-сердечная недостаточность, угнетение функций ЦНС, гипотермия, лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Отличительный признак — стойкий и выраженный метаболический ацидоз, в ряде случаев — появление стойкого запаха. В связи с

тяжестью состояния у ребёнка можно обнаружить бактериемию, отражающую выраженный дисбиоз и снижение резистентности организма. Основное в дифференциальной диагностике — биохимические исследования крови, мочи, генетическая диагностика. Галактоземия также может протекать под маской пупочного или позднего неонатального сепсиса. Манифестация данного заболевания характеризуется ухудшением состояния новорождённого, нарастанием срыгиваний и рвоты, повышением температуры тела, развитием гемолитической желтухи и гемолитической анемии, нарастанием патологической неврологической симптоматики, нарушениями функций печени с повышением уровней трансаминаз, развитием холестаза, гипогликемии, метаболического ацидоза. В отличие от сепсиса воспалительные изменения в общем анализе крови при неосложнённых формах галактоземии выражены нерезко, результаты микробиологического и молекулярно-биологического исследования отрицательны [3].

Респираторные симптомы. Респираторный дистресс-синдром, транзиторное тахипноэ, аспирация мекония и аспирационная пневмония, также следует исключить сепсис.

Если у ребенка выявляют симптомы со стороны ЦНС, то следует думать о внутричерепном кровоизлиянии, синдроме отмены, а также врожденных нарушениях обмена веществ. Пациентам с непереносимостью пищи и кровавым стулом необходимо исключить некротизирующий энтероколит, перфорацию или обструкцию органов желудочно-кишечного тракта [12].

Лечение

Ребёнка с подозрением на сепсис или с установленным диагнозом сепсиса новорождённых необходимо госпитализировать в ОРИТН или отделение патологии новорождённых, в зависимости от тяжести состояния (в острой фазе заболевания лечение обязательно проводят в ОРИТН).

Уход и питание.

В период острых проявлений целесообразно пребывание больного ребёнка в кувезе при температуре не ниже 30 °С и влажности не ниже 60% [3].

Важную роль в профилактике сепсиса играет проведение гигиенических мероприятий (гигиеническая обработка кожи и видимых слизистых, купание) и правильное вскармливание новорождённых [3].

У доношенных детей в отделении патологии новорождённых предпочтение отдают вскармливанию нативным материнским молоком (кормление грудью, кормление молоком из бутылочки, введение его через зонд, в зависимости от состояния новорождённого). При отсутствии материнского молока используют адаптированные смеси для вскармливания новорождённых, в том числе обогащенные бифидобактериями. Однако следует помнить, что у детей с транзиторной лактазной недостаточностью и выраженным ацидозом использование кисломолочных смесей нередко приводит к срыгиваниям и диарее. В этом случае целесообразно использование низколактозных и безлактозных адаптированных смесей, в том числе обогащенных пребиотиками [3].

У недоношенных при отсутствии грудного молока используют специальные адаптированные смеси. При развитии энтероколита и перитонита энтеральное питание отменяют на 7-14 дней, а при последующем возобновлении питания у детей с патологией кишечника и мальабсорбцией рекомендуют использовать смеси, содержащие гидролизат белка и среднецепочечные триглицериды [3].

Этиотропная терапия

Общие положения выбора антибактериальной терапии:

- Выбор препаратов до уточнения этиологии заболевания осуществляют в зависимости от времени возникновения сепсиса, условий возникновения (в

условиях терапевтического или хирургического отделений, или ОРИТН), локализации первичного септического очага.

- При эмпирической терапии должны применяться препараты или комбинация антибактериальных препаратов с бактерицидным типом действия, обладающих активностью в отношении потенциально возможных возбудителей сепсиса, включая возбудителей-ассоциантов (деэскалационный принцип выбора антибиотикотерапии). При уточнении характера микрофлоры и её чувствительности антибактериальное лечение корректируют путём смены препарата и перехода на препараты более узкого, целенаправленного спектра действия. При выборе антибиотиков предпочтение отдают препаратам, проникающим через гематоэнцефалический барьер и другие биологические барьеры организма и создающим достаточную терапевтическую концентрацию в СМЖ, в веществе мозга и других тканях организма (костная, лёгочная и т.д.).
- При выборе препаратов во всех случаях предпочтение отдают антибиотикам с наименьшей токсичностью, при этом обязательно учитывают характер органных нарушений.
- Предпочтительны препараты с возможностью внутривенного пути введения.

Выбор антибактериальной терапии.

Ранний неонатальный сепсис - ампициллин в сочетании с аминогликозидами (гентамицином или амикацином).

Внебольничный пупочный сепсис - комбинация оксациллина или цефалоспоринов 2-го поколения (цефуроксим) с аминогликозидами (амикацин).

При подозрении на заболевание, вызванное метициллинрезистентными штаммами стафилококков или энтерококками - ванкомицин либо в виде монотерапии, либо в сочетании с аминогликозидами (амикацином).

Кожный сепсис - пенициллины (оксациллин и ампициллин) и цефалоспорины 1-го и 2-го поколения (цефазолин или цефуроксим), применяемые в комбинации с аминогликозидами (амикацином).

ИБЛ-ассоциированный лёгочный сепсис у новорождённых чаще обусловлен *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. Поэтому антибиотиками выбора считают «защищенные» пенициллины (тикарциллин/клавулановая кислота), уреидопенициллины (пиперациллин) или цефалоспорины 3-го поколения, обладающие активностью в отношении *Ps. aeruginosa* (цефтазидим) в сочетании с аминогликозидами (амикацином).

Альтернативные антибиотики - карбапенемы (имипенем/циластатин) в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами. При высокой вероятности этиологической роли метициллинрезистентных штаммов стафилококков целесообразно применение ванкомицина или, при подозрении на его неэффективность, линезолида.

Кишечный сепсис - цефалоспорины 3-го поколения, карбоксипенициллины в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами (амикацином).

Альтернативные антибиотики при кишечном и урогенном сепсисе - имипенем (тиенам), а при абдоминальном сепсисе - тикарциллин/клавулановая кислота, уреидопенициллины (пиперациллин), метронидазол, линкозамины, линезолин в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами (амикацином).

Катетер-ассоциированный сепсис. Основным возбудителем его считают *S. aureus*, причём нередко высевают метициллинрезистентные штаммы микроорганизма. Антибиотики выбора в данном случае - ванкомицин и линезолид.

Эффективной считают антибактериальную терапию, при проведении которой в течение 48 ч достигают стабилизации состояния больного или даже некоторого улучшения.

Неэффективной считают терапию, при проведении которой в течение 48 ч отмечают нарастание тяжести состояния и органной недостаточности. Это показание к переходу на альтернативную антибактериальную терапию и усилению дезинтоксикационной инфузионной терапии.

При успешной антибактериальной терапии её длительность составляет в среднем четыре недели, причём за исключением аминогликозидов, длительность

курса которых не может превышать десять дней, курс одного и того же препарата при его явной эффективности может достигать трёх недель.

Основанием для отмены антибактериальных препаратов можно считать санацию первичного и пиемических очагов, отсутствие новых метастатических очагов, купирование признаков острой системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности, стойкую прибавку массы тела, нормализацию формулы периферической крови и числа тромбоцитов, отрицательные результаты микробиологического исследования крови, СМЖ, аспирата из трахеи, мочи.

При грибковой этиологии сепсиса в периоде новорожденности в случае высева грибов рода *Candida* выбор антимикотического препарата определяется штаммом кандид:

При выявлении *C. albicans* и *C. non-albicans*, чувствительных к флуконазолу – флуконазол в/в в дозе 12 мг/кг/сут ежедневно. При отсутствии клинического эффекта спустя 48-72 ч - рассмотреть вопрос о назначении микафунгина.

При выявлении *C. albicans* и *C. non-albicans*, резистентных к флуконазолу - микафунгин в стартовой дозе 4 мг/кг/сут в/в (с повышением дозы до 10 мг/кг/сут при неэффективности или при подозрении на развитие гематогенного кандидозного менингоэнцефалита).

В случае подтверждения грибкового поражения ЦНС - полиены: амфотерицин В в дозе 1,0-1,5 мг/кг/сут в/в или амфотерицин В липидный комплекс в дозе 3-5 мг/кг/сут в/в [1].

Возможно проведение комбинированной терапии: полиены + флуконазол [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Патогенетическая терапия.

Патогенетическая терапия сепсиса включает следующие основные направления:

- иммунокорригирующую терапию
- инфузионную терапию
- восстановление водно-электролитного баланса, коррекцию КОС крови
- противошоковую терапию

- восстановление функций основных органов и систем организма.

Иммунокоррегирующая терапия.

Проведение иммунозаместительной терапии препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения позволяет снизить уровень летальности при сепсисе, ускорить нормализацию витальных функций организма, восстановить гомеостаз, помогает купировать системную воспалительную реакцию и полиорганную недостаточность. Особо эффективны при сепсисе новорождённых препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения, обогащенные IgM (Пентаглобин, Октагам). Их использование в лечении сепсиса новорождённых достоверно снижает летальность от этого заболевания [3].

Инфузионная терапия направлена на восполнение дефицита ОЦК и поддержание гемодинамики, коррекцию электролитных расстройств и улучшение гемореологических характеристик циркулирующей крови, восстановление тканевой перфузии, коррекцию развивающихся метаболических нарушений, снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов. В ряде случаев (при невозможности вскармливания) инфузионная терапия становится составляющей ПП новорождённого [3]. Для восстановления внутрисосудистого объема используются различные группы растворов - кристаллоиды и коллоиды. При этом относительно клинических исходов нет преимуществ в выборе того или иного типа раствора. В то же время применение кристаллоидов ассоциируется с высоким риском развития отека тканей, а их гемодинамический эффект менее продолжителен, чем у коллоидов.

При развитии шока, непосредственно после катетеризации вены, как можно скорее, вводится 10–20 мл/кг физиологического раствора медленно болюсно или капельно. На ранней стадии дистрибутивного шока (септического шока) предпочтительно в первую очередь использовать волюм-эспандерный раствор (физиологический раствор) для поддержания внутрисосудистого пространства. Инотропные препараты назначаются одновременно или немногим позднее. При отсутствии эффекта возможны повторные введения еще 10-15 мл/кг за 15-20 мин, с одновременным назначением инотропного препарата. Волюм-эспандерная

терапия при септическом (дистрибутивном) шоке может достигать 40 и более мл/кг в течение первого часа терапии шока [4].

Инотропные препараты. Допамин – вазоактивный препарат первой линии в начальной дозе 5 мкг/кг/мин с повышением дозы по мере необходимости. Повышение дозы производят пошагово, шаг - 2,0-2,5 мкг/кг/мин до 10 мкг/кг/мин каждые 10- 15 мин. Добутамин (как стартовый препарат) может назначаться при персистирующей легочной гипертензии как изолированно, так и одновременно с допамином с 5 мкг/кг/мин, увеличивая дозу с шагом 2,0 -5,0 мкг/кг/мин каждые 10-15 мин [4].

Если у новорожденного сохраняется гиповолемия, высокие дозы инотропных препаратов могут вызвать тахикардию. В этом случае следует увеличить волемическую нагрузку.

При неэффективности предшествующей терапии:

- Для детей с ЭНМТ – назначаются кортикостероиды - гидрокортизон (в дозе 1-2 мг/кг каждые 6 ч, при необходимости доза увеличивается до 2-2,5 мг/кг каждые 4 часа). Возможно также использование дексаметазона (0,5 мг/кг, при необходимости повторное введение каждые 2-6 часов). При отсутствии эффекта от введения кортикостероидов или кратковременном эффекте – в терапию включается адреналин 0,05-0,3 мкг/кг/мин. Каждые 15 мин увеличение дозы на 0,1 мкг/кг/мин, максимальные дозы при шоке могут достигать 3-5 мкг/кг/мин.

У детей с ЭНМТ оправдано использование нескольких инотропных препаратов одновременно с целью снижения необходимой дозы адреналина, так как использование адреналина сопряжено с рядом побочных эффектов (повышение тонуса мезентериальных сосудов, гипергликемия, увеличение тонуса легочных сосудов, развитие гипертрофии миокарда, лактат-ацидоз)

- Для детей с весом более 1000г – назначается адреналин (0,1-0,5 мкг/кг/мин). Каждые 15 мин увеличение дозы на 0,1 мкг/кг/мин. При отсутствии эффекта от увеличения дозы адреналина – назначаются кортикостероиды –

гидрокортизон (в дозе 1-2 мг/кг каждые 6 ч, при необходимости доза увеличивается до 2-2,5 мг/кг каждые 4 часа) [4].

Возможно также использование дексаметазона (0,5 мг/кг, при необходимости повторное введение каждые 2-6 часов). После назначения адреналина возможен переход на монотерапию адреналином или сочетание нескольких инотропных препаратов.

При неэффективности описанной терапии и подтвержденной нормальной сократимости миокарда возможно использование норадреналина.

Норадреналин в большей степени увеличивает общее периферическое сопротивление сосудов, что приводит к увеличению постнагрузки. При условии здорового миокарда это может привести к увеличению сократимости. При пораженном миокарде повышение постнагрузки сопровождается снижением сердечного выброса. Эффективное и безопасное применение норадреналина возможно после эхокардиографического исследования с оценкой сократительной способности миокарда. Применяется при артериальной гипотонии на фоне сохранной сократительной способности миокарда, только после волеической нагрузки, обычно в комбинации с другими инотропными препаратами. Рекомендована начальная доза и скорость введения от 0,1 до 0,3 мкг/кг/мин. Максимальная доза и скорость введения может достигать 3–5 мкг/кг/мин [4].

Восстановительная терапия сепсиса новорождённых.

В восстановительный период необходимы строгое соблюдение гигиенического режима, коррекция биоценоза кишечника, проведение антимикотической терапии (при необходимости), обеспечение грудного вскармливания. В этот же период времени целесообразно проведение нейротрофической и метаболической терапии, направленной на восстановление окислительных внутриклеточных процессов, повышение анаболической направленности обмена веществ [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи со снижением нижней границы времени регистрации мертворождений с 28 до 22 недель и с необходимостью использования инвазивных манипуляций в отделениях патологии новорожденных и отделениях реанимации у новорожденных детей вне зависимости от срока гестации, учитывая тенденцию к росту частоты встречаемости сепсиса данной группы детей проведение своевременной ранней диагностики и адекватного лечения приведет к более благоприятным исходам. Продолжается поиск более специфических и диагностически значимых маркеров неонатального сепсиса. Ведение детей с неонатальным сепсисом должно быть регламентировано в клинических рекомендациях и локальных протоколах на основании передовой практики и клинического аудита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов А. А. и др. Инвазивный кандидоз у новорожденных (клинические рекомендации) //Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – Т. 4. – С. 122-132.
2. Антонов А. Г. и др. Врожденная пневмония (клинические рекомендации) //Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – Т. 4. – С. 133-148.
3. Володин, Н.Н. Неонатология: Национальное руководство / Н.Н. Володин. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2019. -848с.
4. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение шока у новорожденных детей. Российское общество неонатологов. 2019. – 30с.
5. Ляпустин С. Б. Глава 1.1. Сепсис: терминология, молекулярно-биологические основы, патогенез //Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. – 2018. – С. 35-51.
6. Манучарян М. В. и др. Поздний неонатальный сепсис с очагами острого гематогенного остеомиелита: клинический случай //Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17. – №. 4.
7. Миронов П. И., Умарович Л. А. Оценка валидности шкалы pSOFA у новорожденных с сепсисом //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18. – №. 2. – С. 56-61.
8. Мухин В. Е., Панкратьева Л. Л., Володин Н. Н. Неонатальный сепсис: проблемы лабораторной верификации диагноза //Pediatriya named after GN Speransky. – 2018. – Т. 97. – №. 1.
9. Щеголев А. И. и др. Неонатальный сепсис как причина смертности в Российской Федерации //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – Т. 5. – №. 4. – С. 589.
10. Cantey J. B. (ed.). Neonatal Infections: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. – Springer, 2018.

11. Dong Y., Speer C. P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments //Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. – 2015. – T. 100. – №. 3. – C. F257-F263.
12. Gomella T. L., Eyal F. G., Bany-Mohammed F. Gomella's Neonatology. – McGraw-Hill Medical, 2020.
13. Hornik C. P. et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units //Early human development. – 2012. – T. 88. – C. S69-S74.
14. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/12/WC500100199.pdf
15. Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: molecular characterization, evolution, and epidemiology //Clinical microbiology reviews. – 2018. – T. 31. – №. 4.
16. Matics T. J., Sanchez-Pinto L. N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children //JAMA pediatrics. – 2017. – T. 171. – №. 10. – C. e172352-e172352.
17. Ng P. C. et al. Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants //Clinical chemistry. – 2006. – T. 52. – №. 6. – C. 1181-1189.
18. Paolucci M., Landini M. P., Sambri V. How can the microbiologist help in diagnosing neonatal sepsis? //International journal of pediatrics. – 2012. – T. 2012.
19. Stoll B. J. et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues //Pediatrics. – 2011. – T. 127. – №. 5. – C. 817-826.
20. Vergnano S. et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network //Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. – 2011. – T. 96. – №. 1. – C. F9-F14.
21. Wu I. H. et al. Incidence, clinical features, and implications on outcomes of neonatal late-onset sepsis with concurrent infectious focus //BMC infectious diseases. – 2017. – T. 17. – №. 1. – C. 465.