



Шамсиев А. М.
Раббимова Д. Т.

СЕПСИС У МЛАДЕНЦЕВ



616-053
W 192



Шамсиев А. М.
Раббимова Д. Т.

СЕПСИС У МЛАДЕНЦЕВ

Монография



Sam DTI
axborot-resurs markazi
315912

ТАШКЕНТ – «УЗБЕКИСТАН» – 2019

УДК: 616.94-053.3-07-08

ББК 57.3

Ш24

В книге обобщены новейшие достижения в медицине за последние два десятилетия, отразившие проблемы сепсиса. Рассмотрены новые подходы к диагностике, современному лечению и реабилитации младенцев, основанные на результатах многолетнего исследования коллектива кафедр педиатрии и детской хирургии Самаркандского медицинского института. Задача монографии – улучшение результатов лечения, снижение летальности больных сепсисом.

Книга предназначена для педиатров, неонатологов, детских хирургов и других врачей лечебно-диагностических учреждений.

ISBN 978-9943-25-911-9

© А. Шамсиев, Д. Раббимова, 2019
© ИПТД «Узбекистан», 2019

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АССР	Общество критической медицины Консенсусной конференции: определения сепсиса, нарушения органа и рекомендации по применению инновационных методов лечения сепсиса
CARS	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
ESICM	Европейское общество интенсивной терапии
HLA	Human leucocyte antigen
IL	Интерлейкин
IL-1Ra	Рецепторный антагонист интерлейкина 1
ISF	Конференция экспертов медицинских обществ
PIRO	predisposition, infection, response, organ dysfunction
SIRS	Syndrome inflammatory reactions systemic
SIS	International Sepsis Definitions Conference, обновленные рекомендации Surviving Sepsis Campaigns
АлАТ	Аланинаминотрансфераза
АсАТ	Аспартатаминотрансфераза
АСЛ	Антигенсвязывающие лимфоциты
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДПА	Дискретный плазмаферез
ИВТ	Исходный вегетативный тонус
ИЗФ	Индекс завершенности фагоцитоза
ИИР	Индекс иммунной регуляции
ИФНа	Интерферон альфа
ИЯС	Индекс ядерного сдвига
ИЯСН	Индекс ядерной сегментации нейтрофилов
КИГ	Кардиоинтервалография
ЛЖК	Летучие жирные кислоты

ЛИ	Лимфоцитарный индекс
ЛИИ	Лейкоцитарный индекс интоксикации
МСМ	Молекулы средней массы
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ПОН	Полиорганная недостаточность
ППНС	Перинатальное поражение нервной системы
ПСАЛ	Показатель спонтанной агломерации лейкоцитов
ПТК	Показатель токсичности крови
ПФ	Показатель фагоцитоза
ПЯСН	Показатель ядерной сегментации нейтрофилов
СДР	Синдром дыхательных расстройств
ССВО	Синдром системного воспалительного ответа
УФО	Ультрафиолетовое облучение
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	Цитомегаловирусная инфекция

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития педиатрии и детской хирургии одной из актуальных и трудно решаемых проблем являются гнойно-септические заболевания, среди которых самым прогностически неблагоприятным, протекающим с множественными осложнениями является сепсис. Для увеличения вероятности выживания большое значение имеют ранняя диагностика и своевременное, надлежащее клиническое ведение сепсиса. В 2017 году Всемирная ассамблея здравоохранения ВОЗ признала сепсис как глобальный приоритет в области здравоохранения путем официального принятия резолюции для улучшения профилактики, диагностики и управления сепсиса по всему миру. Многочисленные клиничко-микробиологические и иммунологические исследования последних лет внесли много нового в понимание патогенеза инфекционного токсикоза, сепсиса, септического шока. Согласно мировой статистике, сепсис отличается тяжелым течением, развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) с полиорганной недостаточностью (ПОН), развитием осложнений, особенно у детей младенческого возраста, что снижает качество жизни и является серьезной медицинской и социальной проблемой. Всё это свидетельствует о необходимости пересмотра традиционных взглядов по многим аспектам педиатрического и хирургического сепсиса, в частности, относительно ранних диагностических критериев, этиопа-

тогенетических способов лечения и ведения реабилитационного периода. В связи с этим важное значение имеет определение предрасполагающих факторов формирования сепсиса у младенцев, выявление значимого этиологического фактора, определение диагностической значимости показателей эндогенной интоксикации, иммунного состояния и параметров вегетативного обеспечения при сепсисе у младенцев, совершенствование тактики лечения и реабилитационных мероприятий.

Не вызывает сомнения необходимость преемственности в изучении гнойно-септической инфекции у детей между педиатрами и детскими хирургами, совместные усилия которых должны быть направлены на раннюю диагностику таких тяжелых заболеваний, как гематогенный остеомиелит, деструктивная пневмония, вторичные пиемические очаги, язвенно-некротический энтероколит.

На сегодняшний день для достижения эффективной диагностики и лечения сепсиса в грудном возрасте необходимо выявлять основные предикторы, разработать диагностические критерии формирования ССВО и ПОН, а также совершенствовать тактику лечения. Определение значимости параметров вегетативного обеспечения адаптационных механизмов организма в характере воспалительного ответа и его течения у детей младенческого возраста с гнойно-септическими заболеваниями, совершенствование лабораторной диагностики, этиологического фактора развития сепсиса, связь его с развитием полиорганной дисфункции, оценка роли нарушений иммунного статуса, про- и противовоспалительных цитокинов в формировании и течении сепсиса у младенцев, выяснение значимости эндогенной интоксикации в диагностике генерализации инфекции, течения и риска развития осложнений у детей младшего возраста имеют решающее значение.

Глава I

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СЕПСИСА У МЛАДЕНЦЕВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Исполнительным комитетом сто сороковой сессии ВОЗ от 9 января 2017 года представлен доклад о совершенствовании профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса. В настоящем докладе представлена информация о сепсисе как об одной из основных проблем в области здравоохранения в мире, о мерах, принимаемых Секретариатом для решения этой проблемы, и кратко обозначены приоритетные направления дальнейшей работы [52, с. 3–5].

На Третьем международном консенсусе по сепсису (Сепсис-3) было рекомендовано использовать следующее определение сепсиса: «опасная для жизни дисфункция внутренних органов, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию», а также следующее определение септического шока: «разновидность сепсиса, при которой отмечаются особенно выраженные циркуляторные, клеточные и метаболические расстройства, сопровождающиеся увеличением риска летального исхода по сравнению с обычным сепсисом» [263, с. 327–328]. Оба определения сопровождаются клиническими критериями, предназначенными для использования на практике при постановке диагноза и оказании пациентам медицинской помощи.

1.1. Этиопатогенез и особенности течения сепсиса у младенцев

Сепсис представляет собой опасное и сложное проявление условно-патогенной инфекции, которое до сих пор остается недостаточно клинически изученным. По мнению подавляющего большинства исследователей, в последнее время частота развития сепсиса значительно возросла [36, с. 120; 123, с. 24–28; 128, с. 120–122; 169, с. 249]. Кроме того, в последние два десятилетия произошла существенная модификация клинической симптоматики сепсиса, связанная прежде всего с возможностями интенсивной терапии и повышением значимости нозокомиального инфицирования [5, с. 5; 126, с. 74; 130, с. 97; 147, с. 49; 282, с. 180].

В развитии и клиническом течении сепсиса ведущая роль принадлежит организму с его многочисленными ответными реакциями, которые регулируются ЦНС и состоянием периферической нервной системы, определяющей направленность тканевых реакций пораженного участка [67, с. 25; 90, с. 47; 93, с. 52]. По мнению ряда авторов, одной из основных причин возникновения многих заболеваний и патологических отклонений у детей, в том числе и сепсиса, является неблагополучие в перинатальном периоде их развития, связанное с осложненным течением беременности и родов у их матерей [99, с. 11; 27, с. 56; 82, с. 24; 67, с. 20; 214, с. 27]. Влияние факторов перинатальной патологии в развитии сепсиса всесторонне изучено среди новорожденных [40, с. 49; 42, с. 28; 49, с. 55; 131, с. 234; 138, с. 15; 223, с. 319; 228, с. 504; 253, с. 55]. Неблагоприятное влияние патологии беременности и родов в отношении увеличения частоты воспалительных и септических процессов среди новорожденных может реализоваться несколькими путями, из которых важнейшими являются влияние на закладку и созре-

вание иммунной системы, преждевременную ее стимуляцию, а также возможность непосредственного инфицирования плода внутриутробно или в родах [127, с. 115; 138, с. 14; 140, с. 57]. Существенное значение в формировании септического процесса имеет отягощение преморбидного фона: гипоксия, родовая травма, недоношенность, переносимость, белково-энергетическая недостаточность питания у ребенка, инфекционные и соматические заболевания у матери, токсокозы, недостаточная медицинская культура матери [259, с. 679; 280, с. 382].

Отмечена высокая корреляция между патологией ЦНС и наличием соматических заболеваний, что еще раз подтверждает причастность перинатальной гипоксии в патологии [102, с. 59; 102, с. 67; 146, с. 31; 149, с. 68]. Гипоксия, как следствие влияния многочисленных факторов в антенатальном периоде и во время родов, нарушая трофику тканевых структур, вызывает глубокие изменения гемодинамики и метаболизма мозга, способствует возникновению различных нарушений со стороны вегетативной нервной системы с вегето-висцеральными последствиями [15, с. 35; 19, с. 16; 41, с. 10; 99, с. 112; 152, с. 23; 168, с. 126; 265, с. 762].

Для младенцев, в анамнезе которых отмечалось перинатальное поражение ЦНС, проявление вегетативного дисбаланса является характерным, с нарушением функционального состояния надсегментарных вегетативных структур, и сопровождается его смещением в сторону перенапряжения симпатического звена регуляции и угнетения парасимпатического, то есть возрастает частота гиперсимпатикотонического исходного вегетативного тонуса (ИВТ) с недостаточностью вегетативного обеспечения. В результате такого напряжения механизмов регуляции функций может произойти истощение резервных возможностей организма и развитие перенапряжения [6, с. 28]. Хроническая внутриутробная гипоксия плода, связанная с отклонениями в состоянии общего и репродуктивного здоровья, приводит к незрелости и на-

рушениям адаптивных процессов в организме будущего ребенка. Такие изменения длительное время сохраняются после рождения, по всей видимости, при определенных условиях эти дети могут составлять группу риска для развития у них тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе и сепсиса.

Тем не менее, микробный фактор в возникновении и течении сепсиса имеет важное значение, которое в этиопатогенетической концепции игнорировать никак нельзя. Возбудителями гнойно-септических заболеваний и сепсиса у детей являются условно-патогенные возбудители. Развитие сепсиса могут вызывать как «проблемные» полирезистентные микроорганизмы (например, в условиях ОРИТ), так и обычная условно-патогенная эндогенная флора ребенка. Этиологически значимыми принято считать микроорганизмы, выделенные из стерильных в норме сред и тканей (крови, спинномозговой жидкости, экссудатов) или из гнойно-воспалительных очагов (гноя, отделяемого ран). Потенциально-патогенными являются микроорганизмы, колонизирующие слизистые оболочки кишечника, верхних дыхательных путей, ротовой полости и др. [32, с. 15; 89, с. 32].

Характерной особенностью инфекционной патологии последних лет является нарастание частоты гнойно-септических заболеваний, обусловленных совокупностью таких факторов, как возникновение и широкое распространение штаммов условно-патогенных микроорганизмов, отличающихся полирезистентностью к антибиотикам [24, с. 56; 142, с. 62; 169, с. 251; 189, с. 248] и повышенной устойчивостью к антисептикам [155, с. 50; 209, с. 71; 217, с. 57], увеличение числа госпитальных штаммов. Увеличение заболеваемости сепсисом многие авторы объясняют возрастанием медицинской «агрессии», под которой понимают внедрение сложных инвазивных диагностических и лечебных процедур (зондирование, длительная катетеризация сосудов, инфузионная терапия, интубация трахеи, катетеризация мочевого пузыря) [5, с. 24; 126, с. 47; 213, с. 1054].

За последнее время частота выделения большинства грамположительных возбудителей, в отличие от грамотрицательной микрофлоры, остается прежней. У новорожденных с локализованными формами гнойной инфекции золотистый стафилококк по-прежнему занимает ведущее место среди микроорганизмов [168, с. 126], однако при тяжелых формах хирургической инфекции, развитии септических осложнений имеет место явная тенденция к вытеснению *Staph. aureus* антибиотико-резистентными госпитальными штаммами коагулазонегативных стафилококков. Так, если при локализованных инфекциях *Staph. aureus* высевается в 62–88%, а коагулазонегативные стафилококки – в 11,8% случаях, то у септических больных – соответственно в 29% и 16,7% от общего числа выделенных культур [179, с. 111]. По данным Мухамеджановой Д.К. [92, с. 15–17], основными бактериями в гемокультуре у детей с сепсисом были эпидермальный (24,5%) и золотистый стафилококк (15,2%), а по данным других авторов, на долю стафилококков, вызывающих сепсис, приходится 85–90% случаев [78, с. 44; 270, 849]. Причем отмечается неуклонный рост популяций метициллинрезистентных штаммов [179, с. 1110; 184, с. 59; 232, с. 76]. Некоторые исследователи отмечают возрастание роли стрептококка [70, с. 18; 205, с. 79; 216, с. 25].

В последние годы при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей причиной кишечных расстройств чаще выступали энтерококки (40%) и клебсиелла (20%) или их ассоциация [220, с. 295]. Реже выделялась гемолитическая кишечная палочка с измененными ферментативными свойствами [153, с. 141]. Причем массивность обсеменения фекалий и практическое отсутствие других представителей кишечной микрофлоры (как аэробов, так и анаэробов) позволили рассматривать выделяемые микробы в качестве основной причины инфекционного поражения кишечника [72, с. 62]. По мнению авторов, особенность этиологии

современного сепсиса у детей состоит в преобладании сочетания возбудителей, из которых один или два играют роль «лидера», а прочие создают фон. Немало публикаций имеется и в отношении роли дрожжевых грибов в этиологии гнойно-септических заболеваний [206, с. 91; 254, с. 36]. Так, по данным R. Naase, B. Kreft et al. [206, с. 93], частота гнойно-септических заболеваний, обусловленных грибами рода *Candida*, колеблется от 15,1% до 25,8%, по мнению Roy A. et al., частота кандидозов у детей с гнойно-септическими заболеваниями увеличилась за последние годы в семь раз [254, с. 34].

При исследовании этиологического фактора Д.О. Иванов (2001) [60, с. 15] выявил различную частоту возбудителей в зависимости от вариантов течения сепсиса. Так, для гиперергического варианта сепсиса наиболее характерными возбудителями были *Streptococcus B*, *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*, у 35% – в сочетании с *E. coli* и *Klebsiella*. При гипозергическом варианте у 73% детей высевали *Candida albicans*.

В настоящее время трактуется, что любое инфекционное воспаление – это результат действия смешанной аэробно-анаэробной инфекции. В процессе жизнедеятельности анаэробы способны выделять летучие жирные кислоты (ЛЖК), являющиеся их метаболитными маркерами [12, с. 94; 139, с. 19], и по изменению их содержания можно судить о преобладании анаэробных микроорганизмов. Основное место образования ЛЖК – кишечник, где ежедневно может образовываться до 1000 ммоль ЛЖК [23, с. 205]. Известно, что из ЛЖК уксусная кислота является метаболитом облигатной флоры, и снижение ее доли свидетельствует о снижении и активности бифидо- и лактобактерий [11, с. 59]. Увеличение доли пропионовой и масляной кислот указывает на активацию УПФ и строгих анаэробов (фузобактерий, зубактерий, пропинобактерий, бактериоидов). В ряде работ показано, что летучие жирные кислоты, выявляемые в различных биологических субстратах, крови, слюне, фекалиях и

других, отражают токсическое действие высоких концентраций ЛЖК на ряд органов и систем [62, с. 60; 76, с. 499; 88, с. 46], метаболический и структурный дисбаланс микробиоценоза коррелируют с клиническими проявлениями многих заболеваний, и сепсис не является исключением [107, с. 45–46].

Итак, анализ литературных данных о современной этиологической структуре сепсиса у детей весьма противоречив. Многие авторы констатируют, что лидирующим в этиологии гнойно-септических заболеваний и сепсиса остается золотистый стафилококк, каким он являлся в 80-е годы [11, с. 58], другие авторы считают, что произошла смена ведущего в этиологии септического процесса, которым являются представители грамнегативной микрофлоры [52; 116, с. 203]. По результатам исследования других авторов, как грамнегативные, так и грампозитивные микроорганизмы в равной степени являются виновниками гнойно-септических заболеваний у детей [185, с. 217]. Предметом дискуссии остается вопрос и о роли *Candida* в развитии сепсиса.

Методы определения микрoэкологического статуса организма человека, применяемые на сегодняшний день, имеют недостатки и определенные ограничения. Так, существенными недостатками классического микробиологического исследования являются длительность (7 и более дней), дороговизна, невозможность оценки некультивируемых микроорганизмов, в частности анаэробов.

Кроме того, необходимо отметить, что при достаточно большом объеме работ, посвященных сепсису новорожденных, крайне редки в литературе публикации, характеризующие сепсис в других возрастных категориях детского населения, в частности в младенчестве. Имеющиеся материалы посвящены либо избранным его разделам (септический шок), либо генерализации инфекционного процесса при отдельных нозологических единицах.

1.2. Диагностика сепсиса у детей первого года жизни

На протяжении последних лет проблема диагностики, патогенеза, профилактики и лечения сепсиса не теряет своей актуальности. По представлениям о сепсисе до 90-х годов прошлого столетия было известно более 80 терминов, описывающих септическое состояние, противоречивыми были взгляды на патогенез этого заболевания, неопределенность в эпидемиологии сепсиса, отсутствовали четкие рекомендации по лечению сепсиса.

Предложено множество вариантов классификации сепсиса у детей, до определенного времени наиболее популярной среди педиатров являлась классификация Воробьева А.С., Орловой Н.В. (1985). Согласно этой классификации, следует различать сепсис с указанием входных ворот, этиологического фактора, тяжести (легкий, среднетяжелый, тяжелый), течение сепсиса (острое, затяжное, подострое, молниеносное и хроническое). В настоящее время стало очевидным, что входные ворота имеют значение лишь как пусковой момент в развитии заболевания, который впоследствии теряет свое патогенетическое значение. Также доказано, что при сепсисе происходит смена «лидера» этиологического фактора, и современные рекомендации по ведению сепсиса требуют постоянного мониторинга этиологического фактора при септическом процессе [87, с. 91]. Нецелесообразно деление сепсиса на легкий, среднетяжелый и тяжелый, так как сепсис – всегда тяжелый патологический процесс. Хроническое течение сепсиса характерно для детей с первичным (врожденным) иммунодефицитом.

Рост уровня развития микробиологии и клинической медицины позволил уточнить представления о механизмах генерализации инфекционного процесса, лучше понять природу этого взаимодействия и подвел к переоценке механизма системных из-

менений при сепсисе, а это предопределило появление новой терминологии и унифицированных диагностических критериев септического процесса на согласительной конференции по интенсивной терапии американской коллегии врачей и общества критической медицины США [175, с. 864–869], по которой различаются понятия: бактериемия (инфекция), синдром системной воспалительной реакции (SIRS), сепсис, сепсис-синдром (тяжелый сепсис), септический шок, синдром системной мультиорганной дисфункции (МОД). В исследованиях Lona Reyes J.C. [223, с. 319] показано наличие иерархического (ССВО – сепсис – тяжелый сепсис – септический шок) увеличения показателя смертности. Так, летальность при ССВО составляет 7%, при сепсисе – 16%, а при септическом шоке – 46%.

В 1995 году, согласно рекомендациям R. Bone [176, с. 1125], были сформулированы современные критерии сепсиса в педиатрии, которые предусматривают, наряду с наличием симптомов ССВО, необходимость диагностирования у ребенка нарушения органной дисфункции, критерием которого является выявление хотя бы одного из следующих симптомов: нарушение ментального статуса, гипоксемия, олигурия, лактоацидоз, наличие нитевидного пульса или удлинение более 3 секунд времени симптома «белого пятна».

После публикации решений согласительной конференции появились первые публикации, указывающие на целесообразность использования данной концепции и в педиатрической практике [153, с. 144, 85, с. 56; 87, с. 63]. Для адаптирования данной терминологии были предложены модификации, включающие симптомы ССВО в различном возрастном аспекте [224, с. 22], а ряд других исследователей преобразовали оригинальные дефиниции, приспособленные к конкретно проводимым условиям исследования [275, с. 160; 276, с. 81].

Новой концепции септических состояний придерживается большинство авторитетных исследователей проблемы сепсиса в педиатрии [97, с. 74; 117, с. 90; 131, с. 691; 141, с. 57; 190, с. 57]. Однако, по мнению Ж.А. Ребенок [116, с. 204], синдромальная концепция сепсиса неприемлема в практическом плане, так как полностью не соответствует потребностям диагностики и лечения. Автор приемлет инфектологическую концепцию сепсиса: «сепсис есть генерализованная бактериальная и/или грибковая инфекция в иммунонедостаточном организме». Причиной иммунной недостаточности больных сепсисом, по данным автора, является «иммуносупрессивное воздействие антигенов и суперантигенов возбудителей сепсиса». Следовательно, по мнению автора, сепсисная иммунная недостаточность ликвидируется с подавлением и устранением возбудителя в процессе лечения.

На международной конференции по определению сепсиса при участии SCCM, ESICM, ACCP, Американским торакальным обществом и обществом по хирургическим инфекциям США был сделан первый реальный шаг в реализации данной концепции, в рамках которой четко была декларирована необходимость в учете возрастных особенностей пациентов с сепсисом: «критерии должны быть применимы к взрослым, детям и новорожденным» [86, с. 71; 241, с. 80; 262, с. 74]. Так были определены возрастные группы детей применительно к определению тяжелого сепсиса: новорожденные (0–7 дней), новорожденные (1 неделя – 1 месяц), младенцы (1 месяц – 1 год), дошкольники (2–5 лет), школьники (6–12 лет), подростки (13 – 18 лет).

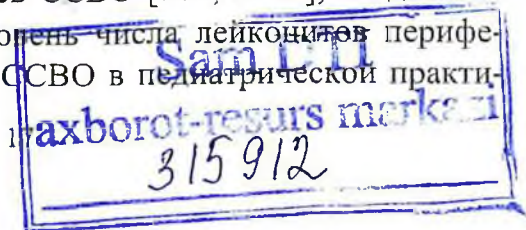
Такое разделение на возрастные группы проведено с учетом анатомо-физиологических особенностей каждого периода детства, риска инвазивных инфекций, антибиотикотерапии, возрастных кардиореспираторных физиологических изменений, были рекомендованы шкалы органной дисфункции и оценки

тяжести состояния, определены признаки и симптомы, характеризующие педиатрический сепсис, а также были разграничены диагностические критерии септического шока у взрослых и детей раннего возраста. Однако не было окончательно достигнуто согласия в вопросах определения ССВО, в возможности применения их при оценке тяжести состояния и органной дисфункции у детей [262, с. 74].

По мнению некоторых авторов, предложенные критерии диагностики ССВО у детей раннего возраста встречаются практически у каждого тяжелообольного ребенка этого возрастного периода независимо от патологии, и поэтому не могут быть приемлемы в диагностике сепсиса [255, с. 81]. Некоторые предложенные критерии должны быть модифицированы с учетом физиологии данного периода детского возраста, так, брадикардия и гипотермия могут свидетельствовать о серьезных инфекциях в периоде новорожденности [49, с. 36], тогда как эти признаки являются предтерминальными для детей более старшего возраста. Также неоднозначны и показатели числа дыхания и сердечных сокращений у детей раннего возраста у различных авторов [39, с. 5].

Определение приемлемых пороговых диагностических значений ССВО проводилось многими исследователями, так, к определению кардиореспираторных показателей ССВО у детей Mickiewicz B. et al. [227, с. 968] предложил предел $+2\sigma$ от возрастной нормы, либо по показателям более 5-го возрастного перцентиля.

Некоторыми исследователями предложено выделять нейтрофильную реакцию клеточного иммунитета как одно из многочисленных каскадных звеньев ССВО [101, с. 75], по данным же других исследователей уровень числа лейкоцитов периферической крови как критерий ССВО в педиатрической практи-



ке подвергаются критике, так как лейкоцитарная формула достигнет зрелости лишь к 12–13 годам. Данные П.И. Миронова с соавт. [87, с. 64] указывают, что достоверной разницы между анализируемыми гематологическими показателями и температурной реакции не выявлено, что может свидетельствовать об отсутствии преимуществ альтернативных диагностических значений гематологических и температурных симптомов ССВО перед оригинальными. Согласно данным Г.А. Самсыгиной [128, с. 124], к критериям перинатального сепсиса предложили следующее: 1) наличие инфекционно-воспалительного очага или бактериемии; 2) наличие ПОН или выраженной дисфункции (не менее 3-х систем); 3) наличие ССВО, т.е. не менее одного признака из группы гемограммы (лейкоцитоз/лейкопения, нейтрофилез, сдвиг лейкоформулы влево, повышение индекса ядерного сдвига, показателя лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ)), не менее одного-другого из трёх разных групп (нарушение терморегуляции, признаки ДВС-синдрома, метаболические нарушения, белки острой фазы). Данные признаки позволяли предположить диагноз сепсис и требовали последующего лабораторного и клинического подтверждения. Таким образом, диагноз окончательно устанавливали на 7–14 день.

Однако уже признали, что недостатками ССВО являются низкая специфичность и высокая чувствительность – до 90% пациентов ОРИТ с различной патологией могут иметь признаки синдрома системного воспалительного ответа, природа системного воспаления и структура ПОН на инфекцию и стерильное повреждение не отличаются [36, с. 273–274]. L.J. Schlapbach et al. убедительно продемонстрировали, что дисфункция органов, а не синдром системной воспалительной реакции – ключевой момент, определяющий риск неблагоприятного исхода у детей с инфекцией [257, с. 182–183].

Для объективизации состояния больных и его контроля в динамике рекомендуется использовать балльную оценку состояния органов и систем. Одной из наиболее часто применяемых является шкала SOFA (Sepsis-related (Sequential) Organ Failure Assessments Score) – Шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (динамическая). Предложен наиболее обоснованный вариант возраст-адаптированной оценочной системы педиатрической SOFA для детей – pSOFA [224, с. 19–20]. Данная оценочная шкала оценки полиорганной дисфункции проста для практического использования, приемлема для динамического наблюдения за больным [249, с. 127].

В то же время подчеркивается и наличие ограничений для вышеупомянутых оценочных систем в частности, в отношении оценочной системы pSOFA указывается, что она еще требует более широкой международной валидации [75, с. 67].

Летальность при инфекционном процессе, осложненном полиорганной недостаточностью, крайне высока и зависит, прежде всего, от числа органов и систем, одновременно вовлеченных в ПОН. Так, по данным Singer M. et al. [263, с. 322–323], у детей при недостаточности по одной системе она составляет 1%, двух органов – 11%, трех – около 50%, четырех – 75% и более. Структура органной дисфункции при сепсисе у недоношенных имеет свои особенности [93, с. 52]. Данные для взрослых более пессимистичны: недостаточность по одной системе, продолжающаяся более суток, приводит к летальности в 40% случаях, двух системам – в 60%, по трем и более – в 90% случаев и выше [118, с. 47].

Используемые на сегодняшний день критерии для измерения дисфункции органа и, соответственно, идентификации сепсиса ограничиваются учреждениями в странах с высоким уровнем дохода населения и вложения средств в здравоохранение.

В то же время в большинстве случаев сепсис встречается в странах с низким и средним уровнем дохода. В конечном счете, переосмысление дефиниции педиатрического сепсиса потребует, кроме экспертной оценки, привлечения клинических данных, отражающих полный спектр информации по педиатрическому сепсису в различных регионах мира [257, с. 187; 281, с. 393].

С учетом данных последнего десятилетия в настоящее время понятие «сепсис» можно сформулировать следующим образом: «Сепсис – ациклическое заболевание (т.е. без лечения приводящее к смерти), в основе которого лежит обычно неадекватный системный воспалительный ответ иммунокомпromетированного организма на бактериальную, как правило, условно патогенную (чаще госпитальную) инфекцию, приводящий к генерализованному повреждению эндотелия сосудистого русла стойкими нарушениями микроциркуляции, расстройствами гемостаза с обязательным диссеминированным внутрисосудистым свертыванием и дальнейшей полиорганной недостаточностью» [158, с. 254].

Исходя из новых представлений о патогенезе сепсиса, по классификации сепсиса у детей на современном этапе много дискуссий. Г.А. Самсыгина с соавт. [131, с. 384] считают нецелесообразным выделять две формы сепсиса: септицемию и септикопиемию, остается открытым вопрос и о диагностике входных ворот инфекции при сепсисе. При остром и подостром течении заболевания на фоне лечения у ребенка формируются массивные гнойные, локальные процессы, которые расцениваются как осложнения сепсиса.

Для постановки диагноза сепсиса у новорожденных Г.А. Самсыгина (2009) [128, с. 124] предложила применять 7 синдромов: дыхательная недостаточность; нарушение микроциркуляции в сочетании с брадикардией; дыхательные рас-

стройства, не связанные с синдромом дыхательных расстройств (СДР) или пневмонией; прогрессирующий геморрагический, отечный и желтушный синдром; спленомегалия. Наличие в клинической картине 4-х из перечисленных выше синдромов позволило предположить диагноз сепсис и требовало последующего лабораторного и клинического подтверждения. Таким образом, диагноз окончательно устанавливался на 7–14 день.

В литературе не нашли критериев касательно детей младенческого возраста. Физиологической особенностью детей младенческого возраста является склонность к генерализации реакций организма на чрезмерное воздействие повреждающих факторов, в том числе и инфекции, в связи с чем сепсис у детей первого года жизни протекает с полиорганной недостаточностью и, следовательно, выделять «синдром сепсис» и «тяжелый сепсис» в этой возрастной группе нецелесообразно и допустимо только в старшем школьном возрасте и у подростков [30, с. 96; 141, с. 78].

Необходимость в надежной информации о клинической эффективности лечебно-диагностических подходов у пациентов с сепсисом привела к созданию междисциплинарных клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины [87, с. 38]. В 2013 г. была опубликована усовершенствованная (третья) редакция клинических рекомендаций Surviving Sepsis Campaign («переживем сепсис») (SSC–2012) [187, с. 144–149]. Следует отметить, что эти рекомендации предназначены для диагностики и лечения сепсиса у доношенных новорожденных и детей в отделениях педиатрической реанимации, полностью оснащенных современными респираторами и достаточно обеспеченных ресурсами и технологическим оборудованием, что является прерогативой специализированных центров.

Согласно этим рекомендациям, конечными точками терапии септического шока у детей являются капиллярное наполнение < 2 с (симптом белого пятна), нормальное возрастное АД, пульс хорошего наполнения без разницы между периферическим и центральным, темп диуреза > 1 мл/кг/ч, нормальный уровень сознания. Также следует поддерживать сердечный индекс в пределах 3,3–6,0 л/мин/м² и сатурацию центральной венозной крови (ScvO₂) более 70% (2С). У детей уровень лактата часто бывает нормальным и при шоке, поэтому большей приоритетностью является мониторинг ScvO₂ и сердечного индекса.

Клиницисты должны назначать адекватное лечение до развития тяжёлой дисфункции жизненно важных органов, а для этого нужно научиться распознавать ССВО у пациентов в самой ранней стадии его развития, когда имеется лишь 2–3 признака. Однако трудно предсказать возможность развития сепсиса и септического шока у детей без дополнительных клинических и лабораторных данных, ввиду низкой специфичности признаков, предложенных для характеристики ССВО [46, с. 18; 81, с. 42].

Исследование крови на стерильность является обязательной лабораторной процедурой при подозрении на генерализованную инфекцию. Получение роста и идентификация возбудителя представляют собой важную в практическом плане информацию, позволяющую решить диагностические и лечебные задачи. Чувствительность гемокультур у детей первого года жизни зависит от объема образца крови [257, с. 276]. По мнению В.В. Велькова, теоретически оптимальным объемом образца крови должно быть 6 мл, что неприемлемо [34, с. 10]. В связи с этим, как указывает Н.В. Белобородова, отрицательные гемокультуры – это не гарантия отсутствия сепсиса, а с другой стороны, наличие бактерий в гемограмме может отражать либо асимптоматическую бактериемию, либо бактериальную контаминацию

[22, с. 56]. В странах Европы сепсис с отрицательными гемокультурами имели 40% взрослых пациентов [275, с. 159]. Причинами сепсиса с отрицательными гемокультурами могут быть: предшествующая АБТ; наличие в кровотоке медленно растущих бактерий; наличие бактерий, требующих для роста особых сред и особых условий культивирования; малый объем пробы; неудовлетворительные условия транспортировки проб. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) может улучшать уровень выявления бактерий. Так, при наблюдении 142 пациентов было обнаружено, что при тяжелом сепсисе 34,7% пациентов были «ПЦР-положительными» и только 16,5% среди них имели положительные гемокультуры [185, с. 217].

В настоящее время в диагностике сепсиса маркерами являются С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и с недавних пор – пресепсин.

СРБ является компонентом острой фазы воспаления, его синтез в печени стимулируется IL-6, а это повышает активацию комплемента, усиление фагоцитоза. Принципиально важным считается его повышение и при воспалении неинфекционного генеза [188, с. 1006; 210, с. 27; 219, с. 140; 245, с. 81]. Некоторые авторы подчеркивают, что по количеству содержания СРБ в плазме нельзя исключить сепсис и нельзя принять решение об эмпирической антибактериальной терапии [129, с. 140; 210, с. 26–27].

Появление нового маркера сепсиса и бактериальных инфекций – ПКТ было воспринято с большим энтузиазмом в прогрессивно настроенной медицинской среде. ПКТ является не только более чувствительным и специфичным, но и лишён всех перечисленных недостатков, свойственных СРБ. По данным метаанализа, основанного на результатах исследований, выполненных в разных странах, однозначно преимущества были

на стороне ПКТ. С внедрением теста на прокальцитонин в клиническую практику в странах Западной Европы с 2000 г и во всем мире совершен настоящий прорыв в проблеме диагностики и мониторинга тяжелых бактериальных инфекций и сепсиса [24, с. 75; 31, с. 110; 49, с. 57; 56, с. 61; 100, с. 79; 271, с. 278; 277, с. 42; 278, с. 428]. Несмотря на это, В.В. Вельков отмечает: «исходя из значительной статистической гетерогенности и отсутствия общепринятого определения неонатального сепсиса, к интерпретации результатов данного метаанализа следует относиться с должной осмотрительностью» [35, с. 11–12].

В 2005 году группой исследователей из Медицинского университета Иватэ (Япония) впервые был описан циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока, – пресепсин [35, с. 110; 144, с. 368]. В образовании пресепсина ключевую роль играет активация макрофагов / моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14 с молекулярной массой 55 Кда [199, с. 52–53]. Пресепсин может быть внедрен в клиническую практику как диагностический инструмент для улучшения диагностики и терапии неонатального сепсиса и небактериального ССВО [233, с. 15–16]. Согласно В.В. Велькову, «пресепсин как ранний маркер раннего и позднего неонатального сепсиса имеет более высокие значения чувствительности и специфичности, чем СРБ и ПКТ. При мониторинге терапии неонатального сепсиса пресепсин отражает степень ее эффективности быстрее и надежнее, чем СРБ и ПКТ» [34, с. 19].

Таким образом, к настоящему времени накоплено значительное количество данных по этиопатогенезу сепсиса в различные возрастные периоды. Установлено большое многообразие факторов, предрасполагающих к формированию сепсиса в периоде

новорожденности. В целом, повсеместно принята международная классификация сепсиса, основанная на использовании критериев ССВО. Однако до конца не пришли к окончательному решению в плане критериев ССВО при сепсисе у детей первого года жизни, не уточнены главные предикторы заболевания в периоде младенчества. Имеющиеся данные носят разрозненный характер и не нашли четкого отражения в классификации, что указывает на необходимость продолжения проводимых в этом направлении исследований.

1.3. Состояние иммунной и вегетативной нервной систем у детей первого года жизни с сепсисом и их взаимосвязь

В настоящее время представление о сепсисе предполагает неразрывную связь бактериальных факторов агрессии и механизмов защиты. В организме хозяина постоянно присутствует огромное количество микроорганизмов, которые участвуют в поддержании и запуске воспалительного каскада, а с другой стороны – выполняют функцию регуляции фагоцитоза как первого и важного звена реактивности. При этом главнейшую роль в борьбе с инфекцией играет способность фагоцитов к завершению фагоцитозу [110, с. 97; 221, с. 79].

При граммотрицательном сепсисе отмечается недостаточность фагоцитарной и бактерицидной функции полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов [8, с. 96], особенно резко выраженное угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов наблюдается при септическом шоке [234, с. 284]. Эти данные значительно опережают клинические проявления осложнений и представляют собой ценную прогностическую информацию [90, с. 47; 110, с. 98–99; 66, с. 43–44; 261, с. 180]. Однако существуют публикации, указывающие на активацию фагоцитарных механизмов и, прежде всего, усиление завершенности фагоци-

тоза у детей с различными формами гнойно-септических заболеваний [230, с. 55]. В целом, у септических больных на момент исследования, независимо от формы и стадии заболевания, выявляются изменения функционального состояния фагоцитов периферической крови, проявляющиеся диссоциацией процессов поглощения и переваривания, а это приводит к незавершенному характеру фагоцитоза. Важно отметить, что поглотительная функция фагоцитов страдает в меньшей степени, отклонения этого показателя от нормы в ту или иную сторону, как правило, выражены неярко, существенное снижение имеется только при выраженной генерализации инфекционного процесса. В связи с этим септический процесс необходимо рассматривать как аутодеструктивное, многоэтапное состояние, развивающееся в ответ на повреждение тканей [47, с. 18].

При определенных условиях возникают «конфликтные ситуации», когда условно-патогенные бактерии, которые, как правило, входят в состав биоценозов слизистых оболочек и кожи человека, становятся возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе сепсиса [84, с. 12]. К тому же микрофлора биоценозов кожи и слизистых влияет на состояние иммунореактивности, определяя адекватность ответа на инфекцию. Следует признать, что на сегодняшний день мы слишком мало знаем о механизмах, которые в норме обеспечивают симбиотические взаимоотношения макроорганизма с населяющими его бактериями, а при патологии приводят к развитию тяжелых септических заболеваний.

При тяжелой гнойно-септической патологии, как правило, первым шагом в патофизиологии сепсиса является системный выброс эндотоксина (грамотрицательная инвазия) или элементов клеточной мембраны грамположительных бактерий в результате внедрения в организм инфекционного начала

[143, с 47]. Выброс эндо- и экзотоксинов стимулирует продукцию разнообразных биологически активных веществ, связанных, прежде всего, с реакцией эндотелиальных клеток и армированием макрофагов, что в конечном итоге определяет формирование SIRS, гиперметаболизма и в последующем – органной дисфункции [132, с. 59; 134, с 157].

Клеточный иммунный ответ обеспечивают активированные макрофаги и Т-лимфоциты, и на нарушение Т-системы иммунитета указывают многие авторы. При локализованной инфекции содержание Т-лимфоцитов в периферической крови больного чаще всего соответствует нижней границе нормы, а при генерализованной инфекции снижается более чем в 2 раза. Возможно, это связано с ослаблением дифференцировки из-за низкой гуморальной активности вилочковой железы, возможно, с блокадой, маскировкой или истинной утратой антигенраспознающих рецепторов на Т-лимфоцитах. В любом случае, чем ниже число Т-лимфоцитов, тем менее адекватно будет разворачиваться иммунный ответ, так как именно Т-клеточному звену иммунитета принадлежит центральная роль в многокомпетентной системе антиинфекционной защиты [3, с. 56; 66, с. 42]. При тяжелых формах сепсиса отмечалось снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, а также их способность к пролиферации [43, с. 17; 124, с. 92], и больше всего это касалось Т-хелперов (Тх), изменения в В-системе иммунитета выявлялись меньше [153, с. 141]. Имеются экспериментальные данные, которые указывают на вероятность развития вторичной анергии при сепсисе [211, с. 79]. Причем Т-лимфоциты посредством цитокинов контролируют весь иммунный ответ, предотвращая чрезмерную активацию отдельных иммунокомпетентных клеток. Цитокины могут как активировать, так и подавлять функции других клеток [171, с. 58; 261, с. 179]. Чрезмерная активация

иммунной системы, с бесконтрольным выбросом цитокинов, способствует быстрому ее истощению и развитию иммунодефицитного состояния, а это облегчает распространение инфекции [132, с. 89; 230, с. 57].

При стафилококковом сепсисе у детей первого года жизни некоторые авторы выявили снижение уровней иммуноглобулинов всех классов [190, с. 259]. Однако, по данным других исследователей, у детей этого возраста отметили повышение концентрации IgA и IgM, а уровни IgG у больных с тяжелым течением сепсиса оставались пониженными или нормальными [10, с. 115]. Высокий уровень IgA в сыворотке коррелировал с тяжестью течения септического процесса [49, с. 5].

Выявлена связь специфической аллергии и характера стафилококковой инфекции. Так, при рецидивирующем и длительном течении сепсиса положительные пробы с аллергеном гемолитического стафилококка в 2 раза превышали таковые у детей с кратковременным течением септического процесса [168, с. 127].

Имеется ряд публикаций, где рассматривается диагностическое значение прокальцитонина как маркера, связанного с инфекцией, с помощью которого возможна дифференциальная диагностика системной воспалительной реакции, оценка тяжести состояния больного и мониторинг эффективности терапии [24, с. 7; 31, с. 110; 34, с. 18; 49, с. 33; 56, с. 59; 10, с. 79]. Тем не менее, подавляющее большинство данных не дает возможности установить взаимосвязь прокальцитонина с другими биохимическими сдвигами в организме больного [77, с. 26; 145, с. 42; 188, с. 1104; 226, с. 306; 271, с. 280; 277, с. 429].

Недавние клинические исследования нового биомаркера – пресептина, специфического фрагмента рецептора макрофагов CD14, который образуется при активации фагоцитоза индуцирующими бактериями и грибами [34, с. 19; 144, с. 369; 198, с. 32;

199, с. 14; 225, с. 64; 233, с. 15; 239, с. 275] показывают, что он является многообещающим и прогностическим маркером, позволяющим проводить раннюю диагностику сепсиса. Выявлено, что уровень пресептина резко возрастает до начала повышения концентрации провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка [28, с. 48; 35, с. 117; 51, с. 281; 100, с. 80; 250, с. 152; 283, с. 166; 285, с. 81].

В последнее десятилетие изменился взгляд на механизмы воспалительной реакции. Развитие микробиологии и клинической медицины дало возможность лучше понять природу этого взаимодействия, успехи молекулярной биологии позволили выделить новый класс медиаторов воспаления. Воспалительная реакция разделяет «чужеродное» от «своего», освобождает организм от патогенных факторов, чем способствует выздоровлению.

При чрезмерной бактериальной агрессии нарушается баланс между про- и противовоспалительными цитокинами и другими медиаторами [171, с. 57; 261, с. 180], что связано с выраженным возрастанием продукции. При этом начинает превалировать повреждающее действие медиаторов воспаления над защитным и оказывается повреждающее, деструктивное действие. Возникает неконтролируемая продукция цитокинов в крови вследствие непрерывной активации цитокинами крови макрофагов, лейкоцитов и других цитокин-продуцирующих клеток. Суммарные эффекты медиаторов формируют ССВО [267, с. 337], в котором выделяются три стадии: 1) локальная продукция цитокинов; 2) выброс малого количества цитокинов в системный кровоток; 3) генерализация воспалительной реакции. При неадекватности регулирующих систем нарушается гомеостаз, разрушительные эффекты цитокинов начинают превалировать, что приводит к нарушению функции проницаемости эндотелия капилляров, развитию полиорганной недостаточности.

Итак, по мнению большинства исследователей, причиной сепсиса служит неконтролируемый системный воспалительный ответ, индуцированный эндо- и экзотоксином микроорганизмов, а также медиаторами, формируемыми в области повреждения тканей [136, с. 113]. По мнению В.К. Козлова (2009) [132, с. 156], тяжелый сепсис представляет собой «состояние анархии, когда организм не может больше контролировать то, что он производит». По образному выражению R.S. Samraj [256, с. 155], при сепсисе наблюдается «цитокиновый шторм». На поверхности эндотелия адгезируются тромбоциты, возникают микротромбозы, нарушение микроциркуляции, возникают массивная вазодилатация, переполнение венозного русла, резкое повышение проницаемости стенки сосудов, гипоксия тканей. ССВО в этих условиях будет прогрессировать непрерывно, состояние больного ухудшается, а при отсутствии адекватной терапии может перерасти в сепсис, септический шок и ПОН [17, с. 123].

По данным Д.О. Иванова [60, с. 26–27], А.Г. Румянцевой с соавт. [121; с. 95], В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанд [123, с. 69–74], в ССВО участвуют не только цитокины, но и огромное количество других медиаторов воспаления, синтез которых определяется не только интерлейкинами (IL), и у разных больных имеется гетерогенность ССВО, что может определять особенности течения сепсиса. Поэтому, согласно последним исследованиям, характер биологического ответа организма на повреждение определяется не столько выраженностью ССВО, а изменением баланса секреции и выброса в системный кровоток про- (IL-1, IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13) цитокинов. Это обусловило возникновение термина «compensatory anti-inflammatory response syndrome» (CARS) и появление понятия о септическом процессе как динамическом взаимодействии SIRS и CARS. Клинические последствия этого

взаимодействия, согласно мнению R. Bone [175, с. 870], впервые описавшего клинику системного воспалительного ответа, могут быть следующими: компрометирование сердечно-сосудистой системы; гомеостатические сдвиги, апоптолиз, органная дисфункция, супрессия иммунной системы.

При системном ответе на инфекционное воспаление, т.е. при развитии сепсиса, регистрируется депрессия специфического антителообразования. Максимум иммунодепрессии практически по всем параметрам иммунной системы наблюдается на 2-й день после операционного вмешательства. В течение 7–14 дней после травмы, операции или другого стрессового воздействия отмечается увеличенная продукция IL-10, что снижает устойчивость к инфекции [186, с. 79–71].

Таким образом, сепсис представляет собой генерализацию медиаторных реакций воспаления в органах и тканях, т.е. выход его за пределы первичного очага инфекции. Чрезмерная микробная нагрузка ведет к разбалансировке всех звеньев иммунореактивности, сопровождающейся развитием тяжелых септических состояний, вплоть до летального исхода. Избыточная продукция цитокинов и других медиаторов воспаления может нарушить иммунологический контроль за развитием воспаления; создается иммунологический диссонанс. В результате этого интерлейкины и другие медиаторы воспаления из факторов защиты организма превращаются в факторы агрессии, способствующие прогрессированию сепсиса, дисфункции и недостаточности жизненно важных систем организма.

1.4. Проблемы лечения и реабилитации сепсиса у младенцев на современном этапе

Отсутствие четких критериев определения понятия «сепсис» не позволяет дать объективной оценки эффективности многообразия лекарственных средств, методов, комплексных схем лече-

ния, что ведет к излишней медикаментозной агрессии и несоблюдением материальным затратам. Лечение больных сепсисом является непростой, во многом спорной и, безусловно, высокозатратной проблемой медицины. В принципе можно обозначить 3 основных направления терапии: воздействие на возбудителя, воздействие на иммунный ответ организма и восстановление органных дисфункций и гомеостаза в целом [30, с. 39–41; 55, с. 16; 73, с. 95; 79, с. 48; 119, с. 90–91].

Согласно новым международным клиническим рекомендациям по ведению больных тяжелым сепсисом и шоком, подготовленным экспертами 30 медицинских ассоциаций, объединенных в сообщество Surviving Sepsis Campaign в педиатрическом аспекте, утверждается, что тактика антибактериальной терапии у детей с сепсисом начинается с эмпирической терапии, которая должна быть назначена в течение первого часа с момента установления диагноза [187, с. 601–602]. Выбор эмпирической терапии должен учитывать конкретные условия эпидемической и экологической обстановки. Доказано, что промедление с назначением адекватного антибиотика даже в течение нескольких часов значительно увеличивает вероятность летального исхода (на 7% за каждый просроченный час). Рациональная антибактериальная терапия включает правильный выбор стартовой терапии, метода введения и доз, своевременный переход на альтернативные препараты [109, с. 92; 129, с. 154; 141, с. 62; 183, с. 24]. В настоящее время многими авторами предлагается метод деэскалационной антибактериальной терапии при сепсисе, основными положениями которой являются: 1) широкий спектр действия, позволяющий охватить всю группу вероятных возбудителей; 2) последующий переход на терапию суженного спектра по данным микробиологического обследования [22, с. 75; 274, с. 133].

Эффективная терапия сепсиса возможна лишь при полноценной хирургической санации гнойного очага. Хирургическая обработка раны и контроль источника инфекции – наиглавнейшие условия при лечении тяжелого сепсиса и шока. Условия, требующие хирургической обработки или дренирования, включают деструктивную пневмонию, некротизирующий фасциит, мионекроз с гангреной, эмпиему и абсцесс. Несмотря на правильную антибактериальную терапию, неадекватный контроль источников инфекции и недостаточное удаление инфицированных тканей ассоциируются с синергическим увеличением летальности.

Согласно Г.А. Самсыгиной (2008) [127, с. 122–124] и ряду других авторов [13, с. 42; 166, с. 907], достоверно эффективными методами лечения сепсиса являются два: рациональная антибиотикотерапия и терапия иммуноглобулинами внутривенного введения, хотя, по данным других авторов, введение иммуноглобулинов является препаратом выбора [119, с. 86].

Вторым общепризнанным направлением терапии сепсиса является иммунокоррекция [113, с. 26; 158, с. 124; 227, с. 969]. К настоящему времени предложено значительное число методов иммунокоррегирующей терапии сепсиса. Это методы, основанные на плазмо- и гемофильтрации, трансфузии лейкоцитарной массы и заменном переливании крови, назначении препаратов тимуса (смесей цитокинов), отдельных цитокинов и блокаторов их рецепторов, использовании препаратов поликлональных антител и гранулоцитарных факторов роста. Хотя имеются данные по преимуществу пентаглобина [13, с. 42; 21, с. 40; 49, с. 57], но, учитывая крайнюю дороговизну этого препарата, решено было считать адекватным введение любых внутривенных иммуноглобулинов. Применение внутримышечных иммуноглобулинов и других видов иммунопрепаратов нецелесообразно, поскольку их эффективность при сепсисе не доказана.

В последние годы предметом пристального изучения является феномен бактериальной транслокации из желудочно-кишечного тракта, который является причиной значительного числа госпитальной инфекции [84, с. 20; 107, с. 46; 157, с. 189; 164, с. 332]. Некоторые авторы считают, что бактериальная транслокация кишечной микрофлоры является основным механизмом эндогенного инфицирования, и когда продукты деструкции тканей с бактериями попадают в кровоток, значительная их часть выводится из организма через кишечник благодаря функции бокаловидных клеток тонкой кишки, секретирующих слизь. В условиях богатой питательной среды те или иные микроорганизмы могут усиленно размножаться в тонкой кишке [172, с. 253].

Одним из ключевых звеньев патогенеза сепсиса является эндогенная интоксикация как типовой патологический процесс при сепсисе, т.е. накопление эндогенных токсических веществ является неотъемлемым компонентом генерализованной инфекции [77, с. 24; 81, с. 42; 9, с. 45]. Утрата функции детоксикационных систем при ПОН влечет за собой прогрессирование эндотоксикоза и усугубление нарушений газообмена, в том числе и в самих органах детоксикации, тем самым замыкается порочный круг танатогенеза при сепсисе [14, с. 68]. Предопределяющей эффективностью терапии при сепсисе является детоксикационная терапия [162, с. 576].

Решающим фактором в комплексе лечебных мероприятий при сепсисе является антибиотикотерапия, однако прямое токсическое действие антибиотиков на эпителий и ретикулоэндотелиальную строму слизистой оболочки кишечника также приводит к развитию кишечного дисбактериоза [29, с. 109; 68, с. 30]. Помимо этого, при сепсисе в желудочно-кишечном тракте нарушаются ферментативный гидролиз, всасывание, секреция, метаболизм, а также сорбционные процессы, осуществляю-

щие, в первую очередь, защиту внутренней среды организма от токсических метаболитов [124, с. 148; 139, с. 22]. В условиях угнетения иммунореактивности условно-патогенные бактерии размножаются в высокой концентрации. Изменение проницаемости кишечного барьера способствует беспрепятственной транслокации микробов и в течение нескольких дней приводит к смене лидирующей микрофлоры при сепсисе [29, с. 110; 48, с. 28], определяет транслокацию как прохождение жизнеспособных бактерий из желудочно-кишечного тракта через слизистую оболочку в экстраинтестинальные участки макроорганизма, например, в мезентериальные лимфоузлы, печень, селезенку, кровоток и др. Характер транслокации определяется состоянием слизистой кишечника, иммунной системы и индигенной микрофлоры [11, с. 61]. Наряду с бактериями во внутреннюю среду проникают эндотоксины. В биоптате кишечника у детей первого года жизни удалось обнаружить избыточное количество IL-8, выработанного в ответ на эндотоксины и эндогенные провоспалительные стимулы, что само может явиться причиной чрезмерной воспалительной реакции в кишечнике с развитием энтероколита, в том числе и язвенно-некротического [57, с. 18; 84, с. 23].

Следовательно, бактериальная транслокация является патофизиологическим звеном, поддерживающим и усугубляющим воспалительный процесс при сепсисе у детей раннего возраста. Энтеросорбенты, связывая токсические вещества, в том числе токсины бактерий и метаболиты в просвете кишки, тем самым прерывают процессы их рециркуляции, снижают токсическую и метаболическую нагрузку на все органы и системы организма [5, с. 21; 172, с. 254; 167, с. 689]. Селективная деконтаминация кишечника прерывает чрезмерную антигенную перегрузку иммунной системы. В литературе мы не нашли сочетанного при-

менения селективной деконтаминации и энтеросорбции в лечении сепсиса у детей раннего возраста.

Методы экстракорпоральной детоксикации прочно вошли в комплекс лечебных мероприятий при гнойно-септических заболеваниях. С их помощью из организма выводится 80% токсинов и бактерий, продуктов тканевого распада. Помимо этого, у больных повышается неспецифическая сопротивляемость, усиливается фагоцитарная активность лейкоцитов, стимулируется эритропоэз, уменьшается тканевая гипоксия, повышается интерферон. Вместе с тем дифференцированного подхода к выбору метода детоксикации не выработано.

В настоящее время плазмаферез является эффективным методом лечения более 100 заболеваний, в патогенезе которых имеется накопление в крови больных патологических метаболитов, токсинов, иммунных комплексов и экзогенных белковых структур [115, с. 19; 125, с. 14].

Имеются сведения о положительном действии плазмафереза на функциональную активность гуморального и клеточного иммунитета, фагоцитоза [1, с. 69; 160, с. 42]. Определено, что плазмаферез не вызывает изменений белково-синтетической функции печени, сдвигов реактивности организма и системы свертывания крови [162, с. 876; 33, с. 10]. Установлено, что плазмаферез может быть одним из факторов, которые ликвидируют блокаду макрофагальной системы «очищающих» органов. Начало применения дискретного плазмафереза у детей с гнойно-септическими заболеваниями было положено Е. Гудумак (2006) [44, с. 21], которым была отработана методика его проведения, изучено влияние плазмафереза на гомеостаз, иммунологическую реактивность и доказана высокая эффективность данного метода лечения.

При дискретном плазмаферезе проводится забор крови в контейнеры, разделение на фракции путем центрифугирования и последующее возвращение эритроцитов с плазмозамещением донорской плазмой. Данный метод наиболее прост, экономичен, что позволяет широкое применение в клинической практике у детей. Вместе с тем имеются единичные публикации о применении дискретного плазмафереза в лечении больных младенцев. Это послужило основанием для включения плазмафереза в комплекс интенсивной терапии у детей с сепсисом.

Применение УФО-аутокрови на практике показало благотворное влияние этого метода при различных заболеваниях, сопровождающихся снижением резистентности организма [69, с. 95]. Применяясь, как правило, в комплексе с антибактериальной, дезинтоксикационной терапией и другими лечебными средствами, УФО-аутокрови положительно зарекомендовала себя в лечении сепсиса [7, с. 47; 20, с. 29], гнойно-септических заболеваниях мягких тканей, перитонитов различной этиологии, острых гнойно-деструктивных пневмоний, ожоговой болезни и многих других гнойно-воспалительных процессов [160, с. 44].

Одним из основных механизмов лечебного эффекта УФО-аутокрови при гнойно-септических процессах различного генеза является положительное влияние на специфические и неспецифические параметры иммунной системы. Малые дозы УФО-аутокрови, наряду с бактерицидным действием, повышают резистентность организма. Было доказано стимулирующее влияние УФО-аутокрови на фагоцитарную активность лимфоцитов, моноцитов и т.д. [65, с. 66; 69, с. 95]. При исследовании фагоцитарных систем установлено, что стимуляция лейкоцитов в крови начинается непосредственно после ее УФ-облучения, нарастает в первые 24 часа и сохраняется в течение 7 суток. После УФО-аутокрови на 50–85% возрастает индекс фагоцитоза и

в 1,5–3 раза повышается активность фагоцитоза, индуцируется положительный хемотаксис и завершённость фагоцитоза.

В стратегии проведения лечебных мероприятий для восстановления утраченных или измененных функций ЦНС генеральной линией является стремление нормализовать или улучшить метаболизм пострадавшего мозга, активизировать сохранившиеся структуры, тем самым предупредить или ограничить наступление необратимых церебральных расстройств [154, с. 17].

Принимая во внимание все перечисленные особенности развивающегося септического процесса у детей первого года жизни, следует выделить ряд условий, необходимых для успеха реабилитационной терапии. В этот период дети, перенесшие сепсис, уязвимы по отношению к присоединению суперинфекции, а также в этот же период может развиваться новый инфекционный процесс, вследствие дисбактериоза и активации аутофлоры [88, с. 47; 133, с. 156; 178, с. 1096]. Основная стратегия мероприятий в период реабилитации больных, перенесших сепсис, состоит в том, чтобы восстановить наиболее уязвимые системы, подвергшиеся действию системной воспалительной реакции [3, с. 56; 48, с. 29; 74, с. 21; 83, с. 48; 108, с. 128], целесообразно проведение метаболической терапии, которая направлена на восстановление обменных процессов анаболической направленности. Это диктует необходимость поиска нового комплексного подхода к реабилитации младенцев.

Таким образом, терапия данного заболевания не всегда бывает успешной. Значит, имеются предпосылки к изысканию новых, достаточно простых и информативных подходов к оценке тяжести состояния больного с септической патологией, разработке оптимальных патогенетически обоснованных методов лечения сепсиса у детей в период младенчества.

Таким образом, на протяжении последних лет проблема диагностики, патогенеза, профилактики и лечения сепсиса не теряет своей актуальности. Систематизируя многочисленные варианты определения понятия «сепсис», следует, прежде всего, подчеркнуть несомненную сложность обсуждаемого вопроса, что не позволяет в течение ряда лет прийти к единому мнению. В литературе преимущественно освещены проблемы сепсиса периода новорожденности, исследования закономерностей развития сепсиса среди детей младенческого возраста от 1 мес. до 1 года единичны. Отдельные вопросы патогенеза педиатрического сепсиса в этой возрастной категории остаются до конца неизученными и дискутабельными. Объективная статистическая оценка сепсиса у детей заставляет, концентрируя внимание на периоде новорожденности как стартовом для сепсиса отрезке времени, не ослаблять диагностических и лечебных мер у детей первого года жизни.

По мере расшифровки механизмов антиинфекционной защиты взгляды на природу сепсиса претерпевают эволюцию, и в настоящее время значительное место, наряду с ролью инфекционного начала, отводится значению реактивности макроорганизма. Насущной потребностью практической медицины является дальнейшее совершенствование выяснения особенностей эффекторных биохимических факторов (токсинах, цитокинов), реализующих воспалительный септический процесс, с изучением характера иммунных нарушений организма. Чрезмерная микробная нагрузка ведет к разбалансировке всех звеньев иммунореактивности, сопровождающейся развитием тяжелых септических состояний, вплоть до летального исхода. Избыточная продукция цитокинов и других медиаторов воспаления может нарушить иммунологический контроль за развитием воспале-

ния; создается иммунологический диссонанс. В результате этого интерлейкины и другие медиаторы воспаления из факторов защиты организма превращаются в факторы агрессии, способствующей прогрессированию сепсиса, дисфункции и недостаточности жизненно важных систем организма.

Также нуждаются в дальнейшем изучении особенностей ССВО, развивающиеся на фоне сепсиса, которые могут обеспечивать в большей или меньшей степени функциональную дезинтеграцию нервной и иммунной систем, что, в свою очередь, может усугубить течение патологического процесса. В связи с этим поиск интегрированных показателей воспалительной реакции при сепсисе, позволяющих оценить тяжесть и прогноз патологического процесса, особенно актуален для раннего возраста. Изучение особенностей сепсиса у детей первого года жизни позволит понимать закономерности развития, возможность прогнозирования течения, оптимальной лечебной и реабилитационной помощи детям раннего возраста. Учитывая, что сепсис представляет собой генерализацию медиаторных реакций воспаления в органах и тканях, т.е. выход ее за пределы первичного очага инфекции, необходим поиск нового комплексного подхода к лечению и реабилитации младенцев.

Глава II

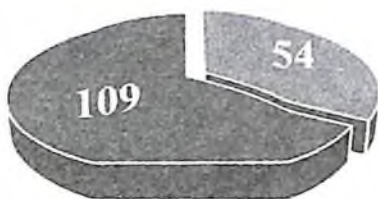
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала

В работе представлен анализ результатов обследования и комплексного лечения 246 младенцев с гнойно-воспалительными заболеваниями в возрасте от 1 месяца до 1 года, находившихся на стационарном лечении в клинике 2 Самаркандского государственного медицинского института.

Из общего количества больных 109 детей были с септицемической формой сепсиса, 54 – с хирургическим сепсисом (острая деструктивная пневмония (ОДП) с легочно-плевральными осложнениями, острый гематогенный остеомиелит (ОГО), некротическая флегмона новорожденных (НФН), некротизирующий энтероколит (НЭК), 83 ребенка – с локализованной инфекцией (47 – с локальной формой гнойно-воспалительных заболеваний – остеомиелит, аденофлегмона, псевдофурункулез, парапроктит и 36 – с очаговой пневмонией) (рис. 2.1).

Распределение больных по группам и возрасту представлено в таблице 2.1. По возрастному составу преобладали дети до 6 месяцев – 168 (68,2%). Мальчиков было 52%, девочек – 48%.



■ Хирургический сепсис $n = 54$



■ Очаговая пневмония $n = 36$

Рис. 2.1. Распределение больных с сепсисом и локальной инфекцией

Таблица 2.1

Распределение обследованных больных по возрасту

Группы больных	Возраст			Всего
	1–3 мес.	3–6 мес.	6–12 мес.	
Педиатрический сепсис (септицемия), $n = 109$	26 (23,8%)	43 (39,5%)	40 (36,7%)	109 (44,3%)
Хирургический сепсис (септикопиемия), $n = 54$	27 (50%)	19 (35,2%)	8 (14,8%)	54 (22,0%)
Локализованная инфекция, $n = 83$	25 (30,1%)	30 (36,1%)	28 (33,8%)	83 (33,7%)
Итого	78 (31,7%)	90 (36,5%)	78 (31,7%)	246 (100%)

Важным фактором, определяющим характер клинического течения и исход заболевания, являются сроки поступления больных от начала заболевания (табл. 2.2).

Данные таблицы 2.2 показывают, что, в отличие от локализованной формы инфекции, больные с сепсисом поступали в поздние сроки от начала заболевания.

Так, 53,2% больных с септицемической формой сепсиса поступили в клинику на 4-й неделе и позже от начала заболевания после длительного безуспешного лечения в соматических стационарах по месту жительства.

Таблица 2.2

Распределение больных с гнойно-воспалительными заболеваниями по срокам поступления, *n* (%)

Группы больных		Сроки от начала заболевания			Всего
		на 1-й неделе	на 2-3-й неделе	на 4-й неделе и позже	
Сепсис	Педиатрический сепсис (септицемия), <i>n</i> = 109	8 (7,3)	43 (39,5)	58 (53,2)	109 (44,3)
	Хирургический сепсис, <i>n</i> = 54	20 (37)	24 (44,5)	10 (18,5)	54 (22,0)
Локализованная инфекция, <i>n</i> = 83		56 (67,5)	22 (26,5)	5 (6,0)	83 (33,7)
Итого		77 (31,3)	89 (36,1)	78 (31,7)	246 (100)

Частота сочетаний очагов при септицемической форме сепсиса представлена в таблице 2.3.

Из таблицы 2.3 видно, что для септицемического варианта сепсиса было характерно преобладание пневмонии и энтероколита.

Таблица 2.3

Локализация очагов при септицемической форме сепсиса

Локализация очага	Количество больных	
	абс.	%
Пневмония	17	15,6
Пневмония + энтероколит	60	55,0
Пневмония + энтероколит + отит	15	13,8
Пневмония + инфекция мочевых путей	14	12,8
Пневмония + энтероколит + инфекция мочевых путей	3	2,8
Всего	109	100,0

Группу детей первого года жизни с хирургическим сепсисом составили грудные дети с тяжелой формой гнойно-септических заболеваний различных локализаций, представленных в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Характер и частота септикопиемической формы хирургической инфекции

Позология	Количество больных	
	абс.	%
Острый гематогенный остеомиелит	24	44,5
Гнойно-деструктивная пневмония (пиоторакс, пиопневмоторакс)	14	25,9
Некротическая флегмона	12	22,2
Некротизирующий энтероколит	4	7,4
Всего	54	100,0

Как видно из таблицы 2.4, наиболее частыми формами хирургического сепсиса были: септикопиемическая форма ОГО – 24 (44,5%) и острая деструктивная форма пневмонии, осложнённая легочно-плевральными осложнениями – 14 (25,9%). У 12 (22,2%) младенцев наблюдали тяжелую форму гнойного поражения кожи и подкожной клетчатки с быстрым распространением процесса и переходом в сепсис – НФН. У 4 (7,4%) новорожденных причиной сепсиса был НЭК, осложнившийся перфоративным перитонитом.

Для хирургического сепсиса у детей первого года жизни наряду с общими и локальными проявлениями было характерно развитие септических осложнений со стороны внутренних органов и других частей тела (табл. 2.5.)

**Характер и частота септикоциемических осложнений
у детей первого года жизни с хирургической инфекцией
(n = 54)**

Септикоциемические осложнения	Количество	%
Септическая пневмония	32	59,3
Септическая пневмония с легочными и плевральными осложнениями	8	14,8
Множественные остеомиелитические поражения костей	7	12,9
Пиемические очаги мягких тканей	6	11,1
Гнойный перикардит, медиастенит	2	3,7
Острый гематогенный пиелонефрит	17	31,4
Острый гнойный отит	3	5,5

Из представленной таблицы видно, что у 54 больных с хирургической инфекцией имелись различные септические осложнения. Наиболее часто наблюдались септическая пневмония – 32 (59,2%) случая, септический пиелонефрит – 17 (31,4%) и др.

Полученные результаты в ходе исследования у детей с сепсисом (генерализованное воспаление) сопоставлялись с показателями локального воспалительного процесса. Структура и количество локализованной формы инфекций приведена на рисунке 2.2.

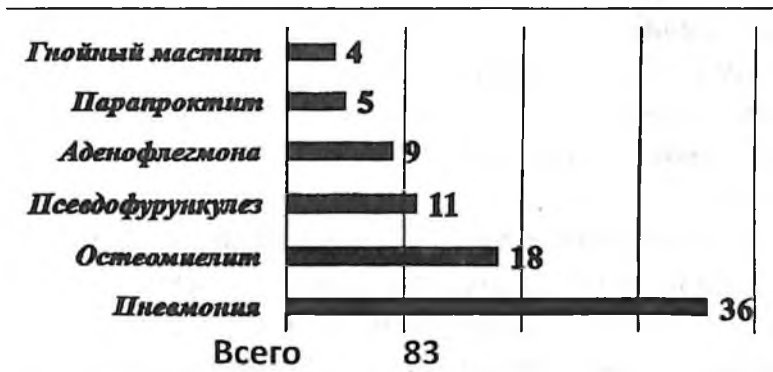


Рис. 2.2. Нозологические формы локализованной инфекции

Из рисунка 2.2 видно, что из 83 локализованных форм инфекций 36 (43,4%) случаев составляла неосложненная пневмония, 47 (56,6%) – локализованная хирургическая инфекция (остеомиелит, псевдофурункулез, аденофлегмона и др.).

2.2. Методы обследования больных

Для разрешения поставленных в работе задач и контроля за состоянием основных гомеостатических параметров у больных наряду с общепринятым комплексом использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Из инструментальных исследований применяли рентгенографию, ультразвуковую сонографию (УЗС), электрокардиографию, по показаниям – компьютерную томографию.

Клиническое обследование проводили по общепринятой схеме. При объективном обследовании больных при поступлении тщательно изучали анамнез, обращая внимание на преморбидный фон, а также на основании истории родов – на акушерско-гинекологический и соматический анамнез матерей больных детей. Оценивали общее состояние ребенка, тщательно изучали функциональное состояние жизненно важных органов и систем, наличие признаков органических дисфункций и вторичных септических осложнений.

Наряду с этим при хирургических гнойно-воспалительных инфекциях оценивали характер и степень распространенности воспалительного процесса и наличие септических гнойных осложнений.

Катамнестическое наблюдение больных, перенесших сепсис, включало оценку общего состояния, функционирования органов и систем, состояние иммунного статуса, физического и психомоторного развития, частоту респираторно-вирусных заболеваний, а также состояние вегетативного обеспечения адап-

тационно-приспособительных реакций по данным кардиоинтервалографического исследования.

Биохимические исследования крови проведены у 217 больных общепринятыми методами и включали: определение количества общего белка сыворотки крови биуретовым методом, белковых фракций – методом электрофореза, концентрацию билирубина крови, клеточных ферментов: аспарат-аминотрансферазы (АсАТ), аланин-аминотрансферазы (АлАТ) – спектрофотометрическим способом. Мочевина, остаточный азот и креатинин крови определялись фотоэлектрокалориметрически. Количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, гематокрит, среднее содержание и концентрацию гемоглобина в эритроците определяли автоматическим способом на гематологическом анализаторе ВС-3000 (производство фирмы MINDRY, Китай). Эти общепринятые исследования применялись для мониторинга интенсивной терапии.

Оценка иммунного статуса по современным понятиям подразумевает комплексное изучение иммунной системы, включающее тестирование ее важнейших функциональных звеньев. Это определение клеточных и гуморальных звеньев иммунитета, неспецифических факторов защиты. Исследования включали: выявление относительного и абсолютного значения Т- (CD3+) и В-лимфоцитов (CD20+); выявление иммунорегуляторных Т-хелперов/индукторов (CD4+) и Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD8+); определение концентрации иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови; количественное определение фагоцитарной активности нейтрофилов; определение циркулирующих иммунных комплексов; определение уровня интерлейкинов: IL-1Ra, TNF α .

О степени эндогенной интоксикации судили по: 1) содержанию в крови молекул средней массы (МСМ) по Г.И. Габриэлян (1992); 2) по показателю токсичности крови (ПТК), определяе-

мому парамециевым тестом (1980), и по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), определяемому по методу Я.Я. Кальф-Калифа.

Молекулы средней массы (МСМ) определяли в сыворотке с последующей регистрацией элюата в спектрофотометре в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм и выражали в оптических единицах (оп/ед).

Показатель токсичности крови (ПТК) определяли по сроку гибели парамеций (*Paramecium caudatum*), помещенных в испытуемую сыворотку. Время гибели парамеций отмечали в период их массовой смерти, то есть учитывали гибель 50% взятых в опыт. В качестве контроля чувствительности инфузорий к токсическим веществам использовали 2% раствор CaCl_2 . Токсичность сыворотки вычисляли по формуле:

$$T = \frac{t_1 - t_2}{t_1},$$

где T – токсичность испытуемой сыворотки, ед.;

t_1 – время гибели 50% инфузорий в контрольном 2% растворе CaCl_2 (сек.);

t_2 – время гибели 50% инфузорий в сыворотке (сек.).

Лейкоцитарные индексы [60].

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) вычисляется по формуле:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(C + 2P + 3Y + 4M) \cdot (Pl + 1)}{(M + Li) \cdot (\mathcal{E} + 1)},$$

где C – сегментоядерные нейтрофилы; P – палочкоядерные; Y – юные; M – миелоциты; Pl – плазматические клетки; M – моноциты; Li – лимфоциты; \mathcal{E} – эозинофилы.

Индекс ядерного сдвига (*ИЯС*) вычисляется по формуле:

$$ИЯС = \frac{\text{миелоцит} + \text{метамиелоцит} + \text{палочкоядерный лейкоцит}}{\text{сегментоядерный лейкоцит}}$$

Индекс иммунореактивности (*ИИР*) вычисляется по формуле:

$$ИИР = \frac{\text{лимфоциты} + \text{эозинофилы}}{\text{моноциты}}$$

Лимфоцитарный индекс (*ЛИ*) вычисляется по формуле:

$$ИИР = \frac{\text{лимфоциты}}{\text{нейтрофилы}}$$

Проведено исследование показателя спонтанной агломерации лейкоцитов (*ПСАЛ*) и индекса ядерной сегментации нейтрофилов (*ИЯСН*) (Felk, 1974).

Исследование показателя спонтанной агломерации лейкоцитов (ПСАЛ) (рис. 2.3). Исследуется кровь, взятая из пальца больного, готовится мазок крови на предметном стекле по общепринятой методике. Мазок фиксируется метиловым спиртом, окрашивается по Романовскому – Гимзе. Затем исследуют мазок крови в иммерсионной системе микроскопа. Для подсчета пользуются крестообразным подвижным столиком к микроскопу.

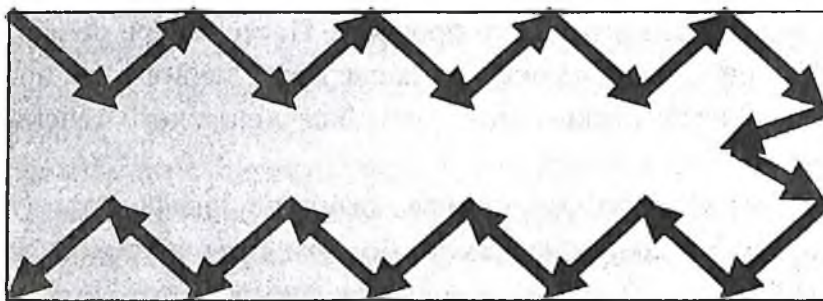


Рис. 2.3. Способ исследования мазка

Регистрируют, без исключения, каждую попадающуюся клетку лейкоформулы. Учитывается процент сгруппированных по 3 и более лейкоцитов из 1000 подсчитанных – показатель спонтанной агломерации лейкоцитов. ПСАЛ определяется при поступлении, в динамике лечения на 8–10 сутки и перед выпиской. Нормативный ПСАЛ составил $3,72 \pm 0,4\%$.

Для исследования индекса ядерной сегментации нейтрофилов (ИЯСН) исследуется кровь, взятая из пальца больного. Мазок фиксируется метиловым спиртом, окрашивается по Романовскому – Гимзе. Затем исследуют мазок крови в иммерсионной системе микроскопа. Подсчитывают в мазке 200 нейтрофилов, дифференцируют их по содержанию ядерных сегментов. В качестве интегрального показателя ядерной фрагментации нейтрофилов используется индекс ядерной сегментации нейтрофилов (ИЯСН), который определяется по формуле:

$$ИЯСН = \frac{П1+2П2+3П3+4П4+5П5+6П6}{200},$$

где ИЯСН – индекс ядерной сегментации нейтрофилов;

1–6 – количество сегментов ядра;

$П_1$ – $П_6$ – количество клеток с соответствующим содержанием сегментов; 200 – сумма подсчитанных клеток.

Нормативные показатели ИЯСН составили $2,6 \pm 0,02$. При снижении этого показателя в динамике отмечается сохранение активности воспалительного процесса. Постепенное повышение ИЯСН в динамике на фоне или после проведенного лечения является прогностическим критерием благоприятного течения заболевания.

Циркулирующие антигенсвязывающие лимфоциты (АСЛ) определяли в реакции непрямого розеткообразования (Ф.Ю. Гариб, Н.И. Гурарий, 1988) с коммерческими антигенами к возбудителям (стафилококк, стрептококк, клебсиелла, протей, си-

негнойная палочка, кишечная палочка, грибы рода *Candida*), а также к тканям органов (легкие, печень, сердце, почка, головной мозг, кишечник).

Бактериологическое исследование крови, мазка из зева, мочи, кала было сделано 163 больным при поступлении. У 54 больных с хирургическим сепсисом одновременно проводили исследование микрофлоры содержимого гнойных очагов.

Материал забирали сразу при поступлении ребенка в стационар. Результаты микробиологического исследования сопоставлялись с данными предварительной бактериоскопии нативного материала. Интерпретацию микробиологических результатов проводили применительно к конкретному больному.

Изучение чувствительности бактерий к антибиотикам проводилось с использованием стандартных дисков с антибиотиками. С целью индивидуального подбора антибиотиков при показаниях к проведению деконтаминации кишечника применили экспресс-метод «деконтаминация *in vitro*», суть которого заключается в следующей схеме: 0,2 мл рабочего разведения из 10 последовательных десятикратных разведений фекалий вносят в 1,5 мл жидкой прозрачной питательной среды. В 10 пробирок производят добавления различных антибактериальных препаратов (жидкие разведения или диски), инкубируют при температуре 37 °С в течение 18–20 часов, после чего проводится визуальная оценка результатов. Преимуществом использования нативного материала в противоположность чистых культур бактерий является сохранение соотношения бактериальных популяций, максимально приближенных к условиям конкретного больного.

Определение летучих жирных кислот (ЛЖК) в биологических субстратах проводили у пациентов с сепсисом и с локальной инфекцией с целью определения анаэробной инфекции. Метод газожидкостной хроматографии осуществлялся на хроматографе «Цвет 100, модель 165» с пламенно-ионизационным

детектором для определения маркеров микроорганизмов – жирных кислот в виде их метиловых эфиров по методу Фольча [88], метиловые эфиры жирных кислот получены переэтерификацией глицеридов метанолом в присутствии ацетилхлорида. Определялись следующие показатели: суммарная массовая концентрация летучих жирных кислот; абсолютное содержание отдельных жирных кислот (уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, капроновой) и доля каждой кислоты в общем пуле; анаэробный индекс: отношение содержания суммы пропионовой и масляной кислот к содержанию уксусной кислоты; абсолютное и относительное содержание изокилот и отношение суммы изокилот к сумме соответствующих неразветвленных жирных кислот (масляная, валериановая, капроновая).

Исследование регуляции кардиоритма больных методом кардиоинтервалографии (КИГ) (Баевский Р.М., 1986) выполнено у 163 больных сепсисом при поступлении, в динамике лечения и перед выпиской. Для проведения сравнительного анализа данные показатели изучены у 83 пациентов с локализованной формой ГВЗ (группа сравнения), а также исследованы у 30 практически здоровых детей, значения которых приняты за норму. Указанное определение проводилось в день поступления больного в клинику. Тестирование проводилось во второй половине дня (с 15 до 17 часов), через 2–3 часа после обеда в теплом помещении, в положении больного лежа на спине после 5-минутного периода адаптации (необходимого для стабилизации параметров сердечно-сосудистой системы). Частоту сердечных сокращений и длительность R-R интервалов (временной промежуток между предыдущим и последующим зубцами ЭКГ) определяли с помощью ритмокардиометра РКМ-001.

Программа расчета включала показатели:

Mo – мода, наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала, характеризует гуморальный канал регуляции и уровень регуляции системы;

AMo – амплитуда моды – число интервалов, соответствующих моде. Выражается в % к общему числу кардиоциклов. Определяет состояние активности симпатического отдела ВНС;

Δx – вариационный радиус – разница между максимальными и минимальными значениями длительности интервала RR в данном массиве кардиоциклов. Характеризует уровень активности парасимпатического звена ВНС;

ИН – индекс напряжения, предложенный Р.М. Баевским, определяет уровень функционирования центрального контура регуляции ритма сердца. ИН наиболее полно информирует о напряжении компенсаторных механизмов. Рассчитывается по формуле:

$$ИН = \frac{AMo\%}{2 \cdot Mo - \Delta x}$$

Расчеты выполняли с помощью компьютера с применением вариационной пульсометрии с применением пакета программ «Кардио Кит» (разработчик ООО «Биосигнал», Санкт-Петербург).

Ультразвуковая сонография органов брюшной полости, легких, плевральных полостей, костей и суставов проводилась нами с целью диагностики септических осложнений со стороны внутренних органов на аппарате Sono Scape SSI-5000, Siemens Sowoline SI-450 и Aloka-500-SSD (Япония) с использованием линейных, конвексных и кардиальных датчиков с частотой 3,5–12 МГц.

Кроме этого, применяли электрокардиографию (ЭКГ), фонокардиографию (ФКГ), эхокардиографию (ЭХО-КГ), эхоэнцефалографию (ЭХО-ЭГ) по стандартной методике.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки.

Глава III

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

3.1. Факторы риска развития сепсиса у младенцев

Согласно современной концепции PIRO, диагностика сепсиса предопределяет выявление предикторов, т.е. предрасполагающих факторов заболевания, выявление инфекционного агента и его локализацию, оценку ответной реакции организма на инфекционный агент и выявление органной дисфункции. Для детального анализа предрасполагающих факторов заболевания, ассоциированных с развитием сепсиса, проведено сопоставление с частотой этих факторов при локальной инфекции и в группе матерей здоровых детей. Такой подход позволил выстроить логическую цепочку в прогнозировании возможного развития сепсиса и выборе соответствующих мер по снижению неблагоприятных исходов.

Нами проведен анализ течения ante-, intra- и постнатального периодов с изучением психосоциальных, медико-биологических факторов риска, ассоциированных с сепсисом у младенцев. Данные, полученные при оценке значимости психосоциальных факторов развития сепсиса у детей раннего возраста, суммированы в таблицах 3.1 и 3.2.

Возраст матерей исследованных детей

Возраст матери	Сепсис, n = 163		Группа сравне- ния, n = 83		P	Отно- ситель- ный риск
	абс.	%	абс.	%		
Младше 19 лет	29	17,8	7	8,4	<0,05	2,11
19–28 лет	91	55,8	70	84,3	<0,001	0,66
Старше 30 лет	43	26,4	8	9,6	<0,001	2,74
Средний возраст матерей (M±m)	26,8±3,1		23,5±2,4		<0,05	

Установлено, что средний возраст матерей анализируемой группы выше, чем в группе сравнения. Максимальное количество матерей детей с сепсисом расположено в диапазоне моложе 19 и старше 30 лет, что увеличивает риск развития сепсиса у детей первого года жизни в 2,11 и 2,74 раза соответственно. Существенных различий первородящих женщин с повторно-родящими в обеих группах не было: роды были первыми у 36 (22,1%) женщин в группе с сепсисом и 14 (16,9%) женщин в группе с локальной инфекцией.

Из психосоциальных факторов по частоте в группе детей с сепсисом лидировала низкая медицинская культура матерей, отмеченные около 59,5% матерей проявляли пониженное внимание к ребенку (неправильное кормление, уход, прогулки и т.д.), у 57,6% матерей проявившееся несвоевременным обращением за врачебной помощью, незнанием и несоблюдением элементов гигиены (табл. 3.2). Вышеперечисленные показатели были в 8,2 и 3,4 раза выше значений младенцев с локальной инфекцией. Контингент больных детей сепсисом, как показал проведенный анализ, в основном был из сельской местности (80,3%).

**Психосоциальные факторы риска, ассоциированные
с сепсисом у детей первого года жизни**

Факторы риска	Сепсис, n = 163		Группа сравне- ния, n = 83		P	OR
	абс.	%	абс.	%		
Низкая меди- цинская культу- ра матерей	94	57,7	14	16,9	<0,001	3,42
Город	32	19,6	54	65,1	<0,001	0,30
Село	161	98,8	29	34,9	<0,001	2,83
Низкая степень внимания ребенку	97	59,5	6	7,2	<0,001	8,23

Таким образом, в формировании риска развития сепсиса у детей первого года жизни немаловажную роль играет возраст матери (моложе 19 лет и старше 30 лет), низкий санитарно-гигиенический уровень матери, низкая степень внимания ребенку, что предопределяет разработку соответствующих направлений в санитарно-просветительных и профилактических мероприятиях. Представляло интерес также изучить роль таких медико-биологических факторов, как факторы перинатальной патологии, способствующие неблагоприятному течению ante- и интранатального периодов. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 3.3.

При сравнительном анализе перинатальных факторов, ассоциированных с развитием сепсиса у детей первого года жизни, выявлено, что частота патологии беременности у матерей детей, больных сепсисом, более чем в 4 раза выше, чем у матерей детей с локальной инфекцией. Среди осложненной беременности у матерей основной группы по показателю относительного риска лидирующее место занимает развитие угрозы прерывания

Таблица 3.3

**Медико-биологические факторы риска, ассоциированные
с сепсисом у младенцев**

Факторы риска	Сепсис, <i>n</i> = 163		Группа сравнения, <i>n</i> = 83		P	RR
1. Наличие у матери хронических очагов инфекции:	72	44,2	10	12,0	<0,001	3,67
хронический пиелонефрит	39	23,9	3	3,6	<0,001	6,62
хронический тонзиллит, гайморит	21	12,8	5	6,0	>0,05	2,14
хронический бронхит	12	7,4	2	2,4	<0,01	3,06
2. Генитальные заболевания матери	25	15,3	9	10,8	>0,05	1,41
3. Осложнения беременности:	142	87,1	18	21,7	<0,001	4,02
анемия беременных (средней и тяжелой степени)	122	74,8	15	18,1	<0,001	4,14
гипертензивные нарушения во время беременности	67	41,1	11	3,2	<0,001	3,12
угроза прерывания беременности	54	33,1	5	6,0	<0,001	5,50
многоводие	21	12,9	3	3,6	<0,01	3,56
отслойка плаценты	9	6,1	–	–		2,3
фето-плацентарная недостаточность	42	25,8	4	4,8	<0,001	3,06
4. Осложнения родов со стороны матери:	78	47,8	9	1,1	<0,001	3,42
слабость родовой деятельности	19	11,6	2	2,5	>0,05	0,76

быстрые и стремительные роды	21	12,8	1	1,2	<0,01	10,69
несвоевременное излитие околоплодных вод	15	9,8	4	4,8	>0,05	1,91
грязные околоплодные воды	16	9,8	2	3,6	<0,05	4,07
5. Осложнения родов со стороны плода	42	25,9	8	9,8	<0,01	2,67
тугое обвитие пуповиной	45	27,6	3	3,6	<0,01	7,64
крупный плод	10	6,3	4	4,8	>0,05	1,27
Беременность по счету ($M \pm m$)	3,5±0,5		1,8±0,4		<0,01	1,9
6. Вкармливание						
Грудное	18	11	71	85,5	>0,05	0,76
Искусственное	145	89	12	14,4	<0,01	7,4

беременности и анемия беременных (5,50 и 4,14 соответственно), также имела место высокая частота плацентарной недостаточности, многоводия, гипертензивных нарушений во время беременности (25,8%, 12,9%, 25,5% и 41,1% соответственно).

Осложнения в родах со стороны матери имели место в 47,8% случаев в группе больных сепсисом, что в 2,4 раза чаще, чем у матерей детей с локальными инфекциями, среди них: слабость родовой деятельности, стремительные роды, преждевременная отслойка плаценты (11,6%, 12,8%, и 5,5%). Анализ течения родов также выявил, что в 25,9% случаев в группе с сепсисом отмечались осложнения родов со стороны плода: тугое обвитие пуповиной (19,6%) и крупный плод (6,3%). Немаловажную роль в формировании сепсиса у детей первого года жизни играл фак-

тор вида вскармливания детей, так, на исключительно грудном вскармливании находились всего лишь 11% детей, остальные 89% больных группы с сепсисом получали искусственные смеси и находились на искусственном и смешанном вскармливании, причем у 78,5% был ранний переход – с месячного возраста – на искусственные смеси.

Таким образом, проведенный анализ течения ante- и интранатального периодов с целью выявления факторов развития сепсиса у детей первого года жизни выявил, что у 142 (87,1%) больных сепсисом выявлены факторы перинатальной патологии, способствующие развитию хронической антенатальной гипоксии и асфиксии новорожденных в родах, которые, в свою очередь, формировали у них развитие перинатального поражения нервной системы (ППНС), являющегося одним из фоновых заболеваний при сепсисе у детей первого года жизни (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Структура основных синдромов перинатального поражения нервной системы (ППНС) при сепсисе у детей грудного возраста*

Нозологическая форма	абс.	%
Доброкачественная внутричерепная гипертензия	31	19,1
Расстройство вегетативной автономной нервной системы	69	42,3
Задержка моторного развития	42	25,7
Всего	142	87,1

* Примечание – проценты даны по отношению к числу детей с сепсисом (n=163).

Немаловажную роль в развитии основного патологического процесса может оказать наличие фоновых заболеваний, имеющих у ребёнка. Структура фоновых заболеваний у исследованных нами детей представлена в таблице 3.5.

Структура фоновых состояний у детей с гнойно-воспалительными заболеваниями

Заболевания	Сепсис, n = 163		Группа сравнения, n = 83		P	RR
	Число	Процент	Число	Процент		
ППНС	142	87,1	9	10,8	<0,001	8,03
Анемия	140	85,9	31	37,3	<0,001	2,30
Рахит	93	57,1	21	25,3	<0,001	2,26
БЭНП	163	100,0	19	22,9	<0,001	4,37
Выявление более 3-х стигм дисэмбриогенеза	93	57,1	12	14,3	<0,001	3,9

Частота ППНС была в 15,8 раза чаще, чем при локальной инфекции. Анализ дефицитных состояний у исследуемых детей выявил, что при сепсисе эти состояния встречаются с высокой частотой. Так, тяжелая анемия встречается практически у каждого больного сепсисом, тогда как при локальной инфекции развитие анемии у детей наблюдалось в 4,5 раза реже и, как правило, у них развивалась анемия легкой и средней степени тяжести. Рахит в 4,4 раза чаще развивался в группе с септицемической формой, что, по-видимому, связано с тем, что дети этой группы имели длительный срок болезни.

Закономерно, что развитие сепсиса на фоне интенсификации катаболических процессов способствует истощению детей. Так, практически все дети с сепсисом имели дефицит в весе (табл. 3.6). Как видно из таблицы, у 73 (44,8%) больных при сепсисе встречалась легкая белково-энергетическая недостаточность, а в остальных случаях (35,6 и 19,6%) при сепсисе развивалась белково-энергетическая недостаточность средней и тяжелой степени. При локальных же инфекциях частота выявления белково-энергетической недостаточности была значитель-

Частота белково-энергетической недостаточности (БЭН) у детей с гнойно-воспалительными заболеваниями, n (%)

Белково-энергетическая недостаточность (СО)	Сепсис, n=163		Группа сравнения, n=83		P	RR
	Число	Процент	Число	Процент		
-1СО	73	44,8	9	10,8	<0,001	4,13
-2СО	58	35,6	7	8,4	<0,001	4,22
-3СО	32	19,6	1	1,2	<0,001	16,29
Всего	163	100,0	17	20,5	<0,001	

но реже: белково-энергетическая недостаточность -1 СО – у 9 (10,8%) детей, -2СО – у 7 (8,4%) больных и тяжелая степень -3СО – у 1 (1,2%) ребенка. Как видно из приведенных данных, белково-энергетическая недостаточность легкой, средней и тяжелой степени при сепсисе выявлялась в 4,1; 4,2 и 16,3 раза чаще, чем при локальной инфекции. Выявленные дефицитные состояния скорее являлись результатом заболевания сепсисом, нежели предикторами болезни.

При анализе причин возникновения заболевания, в поисках предполагаемых входных ворот инфекции при сепсисе, было установлено, что наиболее часто, со слов матерей, заболевание у обследованных младенцев начиналось с проявлений кишечной инфекции в 37,4% случаев, а в 13,8% случаев манифестация болезни отмечалась после или на фоне пневмонии и ОРВИ. В остальных случаях причина начала заболевания осталась невыясненной.

Таким образом, при анализе риска развития сепсиса у детей раннего возраста было установлено, что основными предикторами генерализации бактериальной инфекции в раннем детском возрасте являются причины, которые могли вызвать острое и

хроническое нарушение маточно-плацентарного кровообращения, тем самым увеличивая риск возникновения перинатальных повреждений мозга ребенка, о чем свидетельствует высокая частота перинатальной патологии ППНС среди детей с сепсисом – 87,6% больных. Кроме того, более частое выявление персистирующей инфекции у матерей пациентов с сепсисом увеличивает риск микробной контаминации от матери к ребенку. В комплексе выявленные факторы могли быть в дальнейшем причиной развития первичной иммуносупрессии у детей.

3.2. Особенности клинических проявлений сепсиса у младенцев

На фоне того, что проанализированные выше факторы риска могут иметь своё значение как прогностические маркеры генерализации бактериальной инфекции у ребенка, критерии системной воспалительной реакции при сепсисе инфекционного происхождения у детей младенческого возраста основываются преимущественно на клинико-лабораторных показателях гомеостаза организма.

В клинической картине сепсиса при септицемической форме могут встречаться как случаи с одним очагом бактериального воспаления, так и сочетание нескольких очагов инфекции (табл. 3.7).

По локализации очага инфекции при педиатрическом сепсисе (септицемической форме) преобладает пневмония и энтероколит, их сочетания встречаются у 89 (81,4%) больных. Пневмония выявлена лишь у 17 (15,6%) детей, тогда как у 91 (84,3%) ребенка она сочеталась с другими инфекциями: с энтероколитом – в 60 (55%) случаях, с энтероколитом и отитом – в 15 – (13,8%), с инфекцией мочевых путей – в 3 (2,8%), с инфекцией мочевых путей и энтероколитами – в 14 (12,8%) случаях.

Таблица 3.7

Частота сочетаний очагов инфекции различной локализации у младенцев с септицемической формой сепсиса, $n = 109$

Очаги инфекции	Частота	
	абс.	%
Пневмония	17	15,6
Пневмония + энтероколит	60	55,0
Пневмония + энтероколит + отит	15	13,8
Пневмония + энтероколит + инфекция мочевых путей	14	12,8
Пневмония + инфекция мочевых путей	3	2,8

Таблица 3.8

Частота сочетаний очагов инфекции различной локализации у детей первого года жизни с септикопиемической формой сепсиса

Очаги инфекции	Количество детей, $n=54$	
	абс.	%
Пневмония + гнойный очаг	2	3,7
Пневмония + энтероколит + гнойный очаг	25	46,3
Пневмония + энтероколит + инфекция мочевых путей + гнойный очаг	9	16,7
Энтероколит + гнойный очаг	6	11,1
Энтероколит + инфекция мочевых путей+гнойный очаг	2	3,7
Инфекция мочевых путей + гнойный очаг	5	9,3
Гнойный очаг	3	5,6
Острый гематогенный остеомиелит + омфалит	2	3,7

Основными очагами при септикопиемии были ОГО – 24 (44,4%) (табл. 3.8), НФН (рис. 1) и ОДП – в 11,1% (6) и 7,4%

(4) случаев. При септикопиемии гнойные очаги зачастую сочетались с пневмонией, энтероколитом (у 25 (46,3%) детей). Второе место занимало их сочетание с инфекцией мочевых путей (у 16 (29,6%) больных).

При септикопиемии на фоне пиелического очага пневмония развивалась у 36 (66,6%) больных, энтероколит – у 42 (77,7%) больных, их сочетание встречается у 34 (63%) больных. У них чаще, чем при септицемии, инфекция развивалась в мочевых путях – у 16 (29,6%) больных.

Анализ клинических проявлений сепсиса у детей первого года жизни показал, что частота ведущих клинических симптомов определенным образом была лимитирована тяжестью патологического процесса (табл. 3.9). В частности, у больных с сепсисом по сравнению с больными, имеющими локальное воспаление, клинический статус был оценен как тяжелый у 109 (66,9%), крайне тяжелое состояние при поступлении констатировано у 29 (17,8%) детей.

Таблица 3.9

Клинические проявления сепсиса у детей первого года жизни

Признаки	Сепсис, n = 163		Группа сравнения, n = 83		P
	абс.	%	абс.	%	
Повышение температуры	163	100,0	79	95,2	<0,01
Неврологические проявления:	120	73,8	15	18	<0,001
а) вялость, адинамия					
б) беспокойство	54	33,2	24	28,9	>0,05
Общее состояние при поступлении: – средней тяжести	24	14,7	74	89,1	<0,001

– тяжелое	109	66,8	6	7,2	<0,001
– крайне тяжелое	29	17,8	3	3,6	<0,01
Кожные покровы: – бледные	69	42,3	80	96,3	<0,001
– с сероватым оттенком	94	57,6	3	3,6	<0,001
Симптом «белого пятна» более 2 сек.	144	88,3	5	6,02	<0,001
Снижение тургора тканей	130	79,7	7	8,4	<0,001
Снижение массы тела	159	98	17	20,5	<0,001
Снижение толерантности к пище	102	62,5	18	21,6	<0,001
Диарея	123	75,4	6	7,2	<0,001
Патологическая примесь в стуле	155	95,1	12	14,4	<0,001
Обложенность языка	128	78,5	10	12	<0,001
Вздутие живота	118	72,4	10	12,0	<0,001
Гепатомегалия	150	92	5	6,02	<0,001
Спленомегалия	86	52,7	3	3,6	<0,001
Признаки пневмонии на рентгенограмме	158	96,9	0	0	<0,001
Увеличение тени сердца на рентгенограмме	117	71,7	2	2,4	<0,001
Изменения на ЭКГ	132	80,9	6	7,2	<0,001
Патологические изменения в стуле	155	95	7	8,4	<0,001
Отставание в психомоторном развитии	142	87,1	15	12,5	<0,001

Характер температурной реакции в разгаре болезни в виде гипертермии отмечался практически у всех больных детей, как с сепсисом, так и при локальной инфекции.

С большей частотой проявлялись неврологические проявления, такие как вялость, адинамия (у 120 (73,8%) детей с сепсисом), у остальных пациентов этой группы отмечалось выраженное беспокойство (54 (33,1%)).

Состояние кожных покровов, в значительной степени отражающее степень нарушений кровообращения, вегетативной регуляции и газового состава крови, проявлялось: серым колоритом кожи – у 94 (57,7%) больных, развитием симптома «белого пятна» более 2 сек. – у 144 (88,3%) младенцев и снижением тургора тканей – у 130 (79,8%) детей. Подавляющее большинство детей с сепсисом имело низкую массу тела (159 (98%) больных).

Рентгеноморфологическая характеристика тяжелых пневмоний была выявлена у 158 (96,9%) больных сепсисом. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни с сепсисом характеризовалось комплексом неспецифических симптомов, проявляющихся рентгеноморфологическими изменениями в виде увеличения границ сердца у 91 (55,8%) ребенка, изменениями на ЭКГ – у 132 (80,9%) больных.

Для всех обследованных младенцев с сепсисом была характерна органная дисфункция 2-х и более систем, частота и структура которых представлены в таблице 3.10.

Из таблицы видно, что, как при сепсисе, так и у больных с локальной инфекцией, в 96,3% (у 157 больных) имелось поражение респираторной системы. В то же время вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта установлено в 82,2% (134 больных) случаев в группе детей с сепсисом, что более чем в 4 раза чаще, чем при локальной инфекции.

**Частота встречаемости органичной дисфункции
у обследованных детей**

Дисфункция систем	Сепсис, n = 163		Группа сравнения, n = 83		P
	абс.	%	абс.	%	
Респираторная	157	96,3	83	100,0	
Сердечно-сосудистая	91	55,8	0	0	<0,001
Желудочно-кишечный тракт	134	82,2	16	19,3	<0,001
ЦНС	156	95,7	8	9,5	<0,001
Гепатобилиарная	51	31,2	1	1,2	<0,001
Мочевыделительная	36	22,0	2	2,4	<0,001

Поражение ЦНС отмечено у 95,7% (156) детей с сепсисом, что в 5,3 раза больше, чем в группе детей с локальной инфекцией. Вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы отмечено у 91 (55,8%) пациента основной группы, что в 3,8 раза больше, чем в группе сравнения. Гепатобилиарная и мочеполовая системы поражались в 31,2% (51) и 22,0% (36) случаев, тогда как в группе детей с локальной инфекцией – у 1,2 и 2,4% обследованных соответственно.

Одним из факторов, определяющих исход сепсиса, является число поврежденных систем, вовлеченных в патологический процесс, увеличение их количества прямо пропорционально летальности младенцев при септическом процессе.

Признаки органичной дисфункции 2-х и более систем выявлялись у всех обследованных младенцев с сепсисом, тогда как в группе детей с локальной инфекцией в патологический процесс вовлекались не более 2-х систем, для этой группы больных было характерно, кроме основного заболевания (пневмонии), поражение 1-го органа. Так, в 16 (19,3%) случаях выявлялась

дисфункция желудочно-кишечного тракта, в 8 (9,5%) – центральной нервной системы. При сепсисе поражение 2-х систем отмечалось у 13 (8,0%) больных, 3-х – у 72 (44,1%), 4-х – у 56 (34,5%) больных и более 4-х систем – у 22 (13,6%) обследованных детей с сепсисом (табл. 3.11).

Респираторная дисфункция, проявляющаяся дыхательной недостаточностью 2-й и 3-й степени, физикальными изменениями в легких с рентгенологическими признаками поражения легких отмечена у 157 (96,2%) больных сепсисом.

Сердечно-сосудистая дисфункция входила в состав ПОН при сепсисе у 91 (55,8%) обследованного младенца и отражала развитие миокардита у 56 (61,5%) из этой категории больных и у 35 (38,5%) – миокардиодистрофию.

Нарушение функционирования желудочно-кишечного тракта при сепсисе выявлялось у 134 (82,2%) больных. В клинике при этой недостаточности у 102 (62,5%) детей отмечалось снижение толерантности к пище, при локальной форме этот признак выявлен у 18 (21,6%) детей. Обложенность языка отмечалась у 128 (78,5%), вздутие живота – у 118 (72,4%)

Таблица 3.11

Число поражённых систем при сепсисе с органической дисфункцией

Количество поражённых органов	Сепсис n = 163		Группа сравнения, n = 83		P
	абс.	%	абс.	%	
1 орган	0	0	59	71,0	<0,001
2 органа	13	8,0	24	28,9	<0,001
3 органа	72	44,1	0	0	<0,001
4 органа	56	34,3	0	0	<0,001
5 органов	16	9,8	0	0	<0,001
6 органов	6	3,8	0	0	<0,05

больных при сепсисе, против 10 (12,04%) детей с локальным воспалением. Диарея наблюдалась у 123 (75,4%) младенцев при сепсисе, а при локальном воспалении выявлялась лишь у 6 (7,2%) больных. Патологические примеси в стуле в виде нейтрального жира, крахмала, слизи, свидетельствующие о нарушении процесса переваривания, выявлялись у 155 (95,1%) больных сепсисом и 12 (14,4%) детей с локальной инфекцией.

У большинства больных сепсисом в фазе манифестации клинических проявлений регистрировался гепатоз как застойного, так и токсического генеза, при этом увеличение печени на 3–5 см установлено у 150 (92%) больных. Дисфункция гепатобилиарной системы наблюдалась у 51 (31,3%) младенца с сепсисом, причем, как правило, у крайне тяжелых больных, хотя гепатомегалия отмечалась у большинства больных сепсисом.

О функциональном состоянии печени судили по содержанию белка в крови. Так, по данным таблицы 3.12, у больных сепсисом содержание общего белка было достоверно снижено, составляя $57,1 \pm 0,93$ г/л по сравнению с $64,3 \pm 1,04$ г/л у детей с локальной инфекцией ($P < 0,001$). Снижение общего белка сопровождалось снижением содержания альбуминовой фракции у

Таблица 3.12

Биохимические показатели сыворотки крови при сепсисе у младенцев, $M \pm m$

Показатели	Сепсис, $n = 163$	Группа сравнения, $n = 83$	P
Общий белок, г/л	$57,1 \pm 0,93$	$64,3 \pm 1,04$	$< 0,001$
Альбумин, г/л	$27,5 \pm 0,33$	$32,8 \pm 0,75$	$< 0,001$
Остаточный азот, г/л	$19,4 \pm 1,32$	$13,8 \pm 0,35$	$< 0,001$
АЛТ, ед.	$1,15 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,02$	$< 0,001$
АСТ, ед.	$1,07 \pm 0,02$	$0,61 \pm 0,02$	$< 0,001$

больных сепсисом до $27,5 \pm 0,33$ г/л, тогда как этот показатель при локальной инфекции составил $32,8 \pm 0,75$ г/л ($P < 0,001$). Одновременно отмечалось возрастание уровня остаточного азота в сыворотке крови у больных сепсисом до $19,4 \pm 1,32$ ммоль/л, против $13,8 \pm 0,35$ ммоль/л при локальных инфекциях ($P < 0,001$). Полученные данные свидетельствовали об интенсивном белковом катаболизме и тяжести гиперметаболизма у детей первого года жизни с сепсисом. Концентрация билирубина в крови была выше нормальных величин лишь у 6 (3,7%) больных сепсисом, составляя у них $32,2 \pm 1,5$ ммоль/л.

Изменения функции почек при сепсисе встречались у 36 (22%) детей первого года жизни. Диагностическим критерием почечной дисфункции у детей было наличие ведущих признаков – олигурия, протеинурия и увеличение уровня креатинина свыше 100 ммоль/л по рекомендации F. Vicenty.

Поражение ЦНС у детей с сепсисом развилось у 156 (95,7%) больных. Клиническими проявлениями поражения ЦНС явились: нарушения сознания (20,5%), двигательные нарушения (44,2%), внутричерепная гипертензия (58,3%), судороги (26,2%), очаговая симптоматика (4,5%). Сомнолентность была у 115 (73,8%) больных, возбуждение в сочетании с сомнолентностью – у 41 (23,3%) ребенка. У всех больных сепсисом отмечался негативизм, отсутствие положительных эмоций. Нейросонографические признаки поражения ЦНС определялись ventрикулитом (35,8%), диффузной гиперэхогенностью (25,0%), петрификатами и кистами в таламусе и веществе мозга (53,8%). При локальных инфекциях изменения со стороны ЦНС встречались редко – у 8 (9,5%) детей, проявлялись в начале болезни, отличаясь кратковременностью и менее выраженной симптоматикой, и впоследствии быстро исчезали по мере стихания воспалительного процесса.

Практически у всех больных сепсисом диагностирована депрессия эритропоэза, что проявлялось снижением содержания гемоглобина у детей первого года жизни до $78,3 \pm 1,2$ г/л. Значение этого показателя у детей с локальной инфекцией составляет $96,6 \pm 1,8$ г/л.

Для выявления признаков ССВО при использовании общепринятых показателей, таких как тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз/лейкопения, гипер-/гипотермия, представлялось необходимым провести углубленный анализ диапазона клинических проявлений инфекции от локального воспаления до сепсиса.

Следует отметить, что, несмотря на обязательное выявление таких признаков, как тахикардия и тахипноэ, у всех детей, как при локальном, так и при генерализованном воспалении, увеличение числа сердечных сокращений на 20% выше возрастной нормы выявлено у 31 (19%) больного при сепсисе, увеличение ЧСС более чем на 20% от возрастной нормы наблюдалось у 132 (81%) детей с сепсисом. Диапазон тахикардии, то есть процент увеличения от возрастной нормы при сепсисе, составил в среднем 26,6% (10,3–64%), тогда как при локальной инфекции ЧСС возрастала выше нормальных возрастных величин в среднем на 17,3% (3–40%). Увеличение ЧСС более чем на 20% от возрастной нормы при этой патологии отмечалось лишь у 18 (21,6%) больных младенцев, т.е. увеличение ЧСС более чем на 20% от возрастной нормы при сепсисе наблюдается в 3,9 раза чаще, чем при локальном воспалительном процессе.

Аналогичная картина выявлена и при анализе ЧД у исследуемых больных. Хотя тахипноэ было характерно для обеих групп больных, при локальной инфекции ЧД от возрастной нормы увеличилось в среднем на 18,4% (3–40%), значения ЧД на 20% выше нормы отмечено у 31 (37,3%) больного. Что касается больных сепсисом, то увеличение ЧД более, чем на 20% от

возрастной нормы, отмечалось у 137 (84 %) больных, что в 2,3 раза чаще, чем при локальной инфекции. Средние отклонения от нормы и размах у этих больных были значительно выше, чем при локальном воспалении, составляя 28,1% (8,5–61%). Разницы в соотношении ЧСС/ЧД при сепсисе и локальном воспалении нами не выявлено.

Следовательно, диапазон отклонений от нормальных величин таких критериев системного воспалительного процесса, как учащение дыхания и сердцебиение, для детей младенческого возраста с воспалительным процессом значительно выше при генерализованной форме воспаления.

Анализ диагностической информативности другого критерия системного воспалительного ответа – изменение числа лейкоцитов, лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9/\text{л}$ и лейкопения менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$ – представлен в таблице 3.13. Как следует из полученных данных, лишь малая часть детей (27 (16,6%)) способна реагировать развитием нейтрофильного лейкоцитоза при генерализации инфекции. У больных с локальным воспалением выявлялась аналогичная картина (в 9 (10,8%) случаях). Лейкопения менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$ также недостоверна в межгрупповом анализе: 18 (11,0%) и 8 (4,9%), соответственно при сепсисе и локальной инфекции.

Таблица 3.13

Частота (%) развития лейкоцитоза и лейкопении при сепсисе у детей первого года жизни

Показатели	Сепсис, <i>n</i> = 163		Группа сравнения, <i>n</i> = 83		OR	P
	абс.	%	абс.	%		
Лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$, %	27	16,6	9	10,8	1,5	>0,05
Лейкопения менее $5 \times 10^9/\text{л}$, %	18	11,0	4	4,8	2,3	>0,05

Следовательно, гематологический критерий ССВО по показателям лейкоцитоза более $12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопении менее $5 \times 10^9/\text{л}$, согласно полученным результатам наблюдения, не проявляет связи с интенсивностью воспалительного процесса и, следовательно, не имеет существенного диагностического значения для выявления генерализации воспаления у детей первого года жизни.

Таким образом, анализ клинико-лабораторных особенностей течения данного заболевания позволяет сделать вывод, что сепсис у детей первого года жизни неизменно сопровождается развитием ССВО и полиорганной дисфункции. Наиболее часто вовлекаются в процесс дыхательная система, желудочно-кишечный тракт и ЦНС. В свою очередь, в большинстве случаев очагами инфекции при сепсисе у детей первого года жизни являются легкие и кишечник. К особенностям общепринятых критериев системного воспалительного ответа у детей первого года жизни при сепсисе следует отнести более широкий диапазон размаха числа дыхательных движений и сердечных сокращений в единицу времени, на фоне стандартных изменений температурной реакции и гематологических показателей.

Таким образом, при анализе риска развития сепсиса у детей раннего возраста было установлено, что основными предикторами генерализации бактериальной инфекции в раннем детском возрасте являются причины, которые могли вызвать острое и хроническое нарушение маточно-плацентарного кровообращения, тем самым увеличивая риск возникновения перинатальных повреждений мозга ребенка, о чем свидетельствует высокая частота перинатальной патологии (ППНС) среди детей с сепсисом – 87,6% больных. Кроме того, более частое выявление персистирующей инфекции у матерей пациентов с сепсисом увеличивает риск

микробной контаминации от матери к ребенку. В комплексе выявленные факторы могли быть в дальнейшем причиной развития вторичной иммуносупрессии у детей.

Таким образом, анализ клинико-лабораторных особенностей течения данного заболевания позволяет сделать вывод, что сепсис у детей первого года жизни неизменно сопровождается развитием ССВО и полиорганной дисфункции. Наиболее часто вовлекаются в процесс дыхательная система, желудочно-кишечный тракт и ЦНС. В свою очередь, в большинстве случаев очагами инфекции при сепсисе у детей первого года жизни являются легкие и кишечник. К особенностям общепринятых критериев системного воспалительного ответа у детей первого года жизни при сепсисе следует отнести более широкий диапазон размаха числа дыхательных движений и сердечных сокращений в единицу времени, на фоне стандартных изменений температурной реакции и гематологических показателей.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с поражением ЦНС имеет место гиперсимпатикотония: ИН значительно больше, чем у здоровых, и отражает большую напряженность механизмов адаптации у этих детей. Процент симпатических проявлений у детей с перинатальной патологией составил 83,6%, парасимпатических – 16,4%. Вегетативный дисбаланс у детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС характеризуется нарушением функционального состояния надсегментарных вегетативных структур и сопровождается смещением вегетативного баланса в сторону угнетения парасимпатического и перенапряжения симпатического звена регуляции, то есть идет увеличение гиперсимпатикотонического исходного вегетативного тонуса с недостаточностью вегетативного обеспечения. В результате такого напряжения механизмов регуляции функций может произойти истощение резервных

возможностей организма и развитие перенапряжения. Хроническая внутриутробная гипоксия плода, связанная с отклонениями в состоянии общего и репродуктивного здоровья, приводит к незрелости и нарушениям адаптивных процессов организма будущего ребенка. Такие изменения, по всей видимости, сохраняются в течение длительного времени после рождения, и при определенных условиях эти дети будут составлять группу риска для развития у них тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе и сепсиса.

Глава IV

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СЕПСИСА У МЛАДЕНЦЕВ

4.1. Этиологическая характеристика сепсиса у младенцев

Учитывая наиболее распространенную точку зрения о первостепенной значимости бактериемии в развитии сепсиса, всем больным сразу же при поступлении в стационар проводилось исследование крови на стерильность. Данные о спектре выделенных из клинического материала (кровь, посев из ран, дренажа, свища, посев из зева, посев мочи, посев фекалий) микроорганизмах приведены в таблице 4.1.

Как видно из таблицы 4.1, выявление микроорганизмов из крови отмечено в 42,9% случаев. Небольшая выявляемость возбудителя из крови обследованных больных, по-видимому, связана с проводимой ранее антибиотикотерапией, так как большинство детей поступали к нам из других стационаров, после неоднократных курсов лечения (от нескольких недель до нескольких месяцев).

В структуре гемокультур грамположительные бактерии высеивались у 41,4%, при этом в профиле превалировал золотистый стафилококк – 63,3%, тогда как рост культур эпидермального стафилококка отмечен в 33,3% случаев, а стрептококка – в 3,4% случаев. Грамотрицательные палочки в гемокультуре выявлены в 48,4% случаев, из них протей – в 37,5%, кишечная палочка – в

**Частота выделения различных групп микроорганизмов
из клинического материала**

Клинический материал	Рост культуры	Грам (-) палочки	Грам (+) палочки	Грибы рода <i>Candida</i>	Грам (-), грам (+), смешанная
Кровь (n = 163)	70 (42,9%)	37 (52,9%)	29 (41,4%)	4 (5,7%)	0
Посев из содержимого ран, дренажа, свища (n = 54)	49 (90,7%)	30 (61,2%)	15 (30,6%)	4 (8,2%)	0
Посев из зева (n = 163)	127 (77,9%)	47 (37%)	52 (40,9%)	7 (5,6%)	21 (16,5%)
Посев мочи (n = 163)	42 (25,8%)	19 (45,2%)	13 (31%)	8 (19%)	2 (4,8%)
Посев фекалий (n = 163)	155 (95%)	70 (45,2%)	53 (34,2%)	9 (5,8%)	23 (14,8%)

52,5%, синегнойная палочка – в 5%, клебсиелла – в 5% случаев. Рост грибов рода *Candida* в гемокультуре был отмечен у 1 (5,2%) обследованного. Следовательно, результаты проведенного анализа бактериологического спектра гемокультур указывают на конкурирующую роль представителей грамотрицательной и грамположительной флоры в этиологической структуре сепсиса у детей первого года жизни.

При септицемии, с отсутствием явного гнойного очага, дополнительную информацию об этиологическом факторе сеп-

сиса могут предоставить результаты посевов из естественных биоценозов [25]. Результаты проведенных в контингенте обследованных детей посевов позволяют отметить повышенную колонизацию патологической микрофлорой зева и кишечника. Так, особенностью микрофлоры зева у детей с сепсисом, при общем росте патологической микрофлоры, в 78,1% случаев явилось то, что часто выявлялась ассоциация грамположительных и грамотрицательных микробов в разных сочетаниях – в 16,7% случаев, тогда как монокультура грам (-) бактерий выделялась в 36,6%, а грам (+) – в 41,3%. Условно-патогенная микрофлора, заселяющая кишечник у детей с сепсисом, характеризовалась высоким показателем контаминации. Колонизация фекалий у большинства обследованных детей с сепсисом была высокой, составляя 10^6 – 10^8 микробных тел в 1 г и выявлена в 94,7% случаев. На долю грамположительной флоры в монокультуре приходилось 34,1%, а грамотрицательной – 45,0%. Нередким представителем флоры в кишечнике были грибы рода *Candida* (6,1%). В 14,8% случаев отмечалась ассоциация грамотрицательной и грампозитивной флоры. Изменения в микробном пейзаже кишечника расценивались нами как дисбактериоз 3–4 степени, согласно И.В. Кубергер (1998).

Выявление возбудителя из гнойно-септических очагов при септикопиемической форме сепсиса отмечалось в 91,5% случаев, что давало возможность оценить бактериологический спектр гнойных очагов и получить ответ об ориентации в выборе того или иного антибиотика. При этом в 61,8% случаев высевались грамм (-), в 30,2% – грамм (+) палочки и в 7,9% – грибы рода *Candida*.

Таким образом, в этиологической структуре сепсиса у детей первого года жизни по результатам микробиологического

исследования выявлена относительно высокая значимость грам-отрицательной флоры, в сравнении с грамположительной.

Полученные нами результаты исследования на чувствительность к антибиотикам наиболее частых возбудителей сепсиса, характерных для обследованного контингента лиц, представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2

Чувствительность к антибиотикам возбудителей сепсиса у детей первого года жизни

Антибиотик	Патогенная микрофлора					
	St.aureus	Klebsiella pneumonia	Ps.auregenosac	E.coli	Proteus vulgaris	Streptococcus
Ампициллин	*	*	*	*	*	*
Оксациллин	*	*	*	*	—	*
Левомецетин	*	*	*	*	*	*
Линкомицин	*	*	—	—	—	*
Эритромицин	*	—	—	*	—	*
Полимиксин	*	*	*	**	**	*
Цефазолин	**	**	*	*	*	**
Клафоран	***	***	***	***	***	***
Фортум	***	***	***	***	***	***
Гентамицин	**	**	***	***	***	***
Амикацин	**	***	***	***	***	***

Примечание: чувствительность флоры к антибиотикам: **** — >90%, *** — 90–70%, ** — 70–50%, * — 50% нечувствительна.

Согласно данным таблицы 4.2, комбинация цефалоспоринов второго и третьего поколений с аминогликозидами, а в ряде случаев и с метронидазолом, способна перекрыть возможный спектр возбудителей сепсиса, что совпадает с мнением большинства исследователей.

Анализ антибиотикограмм показал высокий уровень чувствительности клебсиеллы к цефазолину в 83%, гентамицину и цефуроксиму – в 100% случаев. Кишечная палочка чувствительна к гентамицину – 96%, цефазолину – 89%, цефалоспоринам 2–3-го поколений – 97%. Обнаружена высокая чувствительность синегнойной палочки ко всем препаратам с антисинегнойной активностью (цефтазидим, гентамицин, амикацин). Чувствительность стафилококков к аминогликозидам установлена в 96%, к цефалоспоринам 3-го поколения – в 100% случаев.

В связи с тем, что, с одной стороны, классические методы выделения чистой культуры микробов имеют такие объективные недостатки, как трудоемкость, длительность выполнения (7–10 дней), ограниченная доступность, а с другой – полученная пациентами предварительная антибиотикотерапия существенно снижает уровень чувствительности микроорганизмов в крови, снижая вероятность выделения их в гемокультуре, была поставлена задача определить эффективность дополнительных методов подтверждения рода бактериальной инфекции у детей раннего возраста, позволяющих получить информацию о возбудителях инфекции для эффективной антибактериальной терапии.

4.2. Значение АСЛ в диагностике этиологического фактора

В этих целях для определения этиологического фактора развития сепсиса у детей раннего возраста проанализированы результаты использования метода определения антигенсвязы-

вающих лимфоцитов, реагирующих с антигенами возбудителей заболевания в крови больных.

Учитывая литературные сведения о том, что при сепсисе в раннем детском возрасте «проблемными» микробами являются представители условно-патогенной флоры – стафилококки, клебсиелла, протей, синегнойная палочка, стрептококки, грибы рода *Candida* [1, 23, 206], для определения АСЛ в качестве диагностикумов применены антигены к перечисленным микробам. Данные по содержанию циркулирующих АСЛ к возбудителям сепсиса у детей первого года жизни представлены в таблице 4.3. Так, можно видеть, что у детей при сепсисе содержание АСЛ к стафилококку составило $12,9 \pm 0,35$, что было значительно выше показателей у здоровых детей ($2,3 \pm 0,11$, $P < 0,001$). С высокой достоверностью отличались и показатели содержания АСЛ к стрептококку, составляя $8,9 \pm 0,25$ по сравнению с содержанием АСЛ к данному возбудителю у здоровых – $1,8 \pm 0,09$ ($P < 0,001$).

Таблица 4.3

Содержание циркулирующих антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) к возбудителям сепсиса у детей первого года жизни

Показатели АСЛ к возбудителям, %	Норма, $n = 24$	Сепсис, $n = 129$	P
Стафилококк	$2,3 \pm 0,11$	$12,9 \pm 0,35$	$< 0,001$
Стрептококк	$1,8 \pm 0,09$	$8,9 \pm 0,25$	$< 0,001$
Клебсиелла	$0,8 \pm 0,04$	$16,8 \pm 0,48$	$< 0,001$
Протей	$1,7 \pm 0,08$	$14,3 \pm 0,39$	$< 0,001$
Синегнойная палочка	$1,3 \pm 0,06$	$15,2 \pm 0,45$	$< 0,001$
Грибы рода <i>Candida</i>	$1,9 \pm 0,08$	$22,8 \pm 0,63$	$< 0,001$

Примечание: n – количество проведенных исследований;
 P – достоверность различия по сравнению с нормой.

Такая же картина была характерна и для представителей грам (-) флоры, так, у больных сепсисом содержание АСЛ к клебсиелле составило $16,8 \pm 0,48$ ($P < 0,001$), к протеею – $14,3 \pm 0,39$, к синегнойной палочке – $15,2 \pm 0,45$ ($P < 0,001$ во всех случаях). Содержание АСЛ к грибам рода *Candida* у больных сепсисом составило $22,8 \pm 0,63$ против $1,9 \pm 0,08$ у здоровых детей ($P < 0,001$).

Следовательно, по всем видам диагностируемых возбудителей в крови больных сепсисом детей отмечалось повышенное содержание АСЛ в крови (более 4%), что свидетельствует о высокой антигенной нагрузке в организме больных сепсисом.

Эффективность иммуноскопического метода выявления возбудителя изучалась путем сравнения этих результатов с данными бактериологического метода исследования образцов клинического материала от больных сепсисом детей (рис. 4.1).

Как следует из полученных данных, при анализе частоты регистрации возбудителей методом АСЛ у больных сепсисом выявлены в качестве бактериальных агентов стафилококк – у 46,2% больных, тогда как в положительной гемокультуре у 15,8% пациентов ($P < 0,001$) клебсиелла в первом случае регистрировалась у 36,2% больных и ни разу не выявлялась в гемокультуре. Диагностика возбудителей в отношении грибов *Candida* методом АСЛ также позволила выявлять их более чаще, нежели тестом бактериологической гемокультуры (40,6% против 7,24%, $P < 0,001$). Также следует отметить тот факт, что синегнойная палочка методом АСЛ выявляется в 3,8 раза чаще ($P < 0,001$), чем в гемокультуре. Микробная ассоциация выявлена у 58,8% больных. Из 91 больного, обследованного методом АСЛ, в 92,3% случаев результат был положительным, против 49,2% – бактериологическим методом.

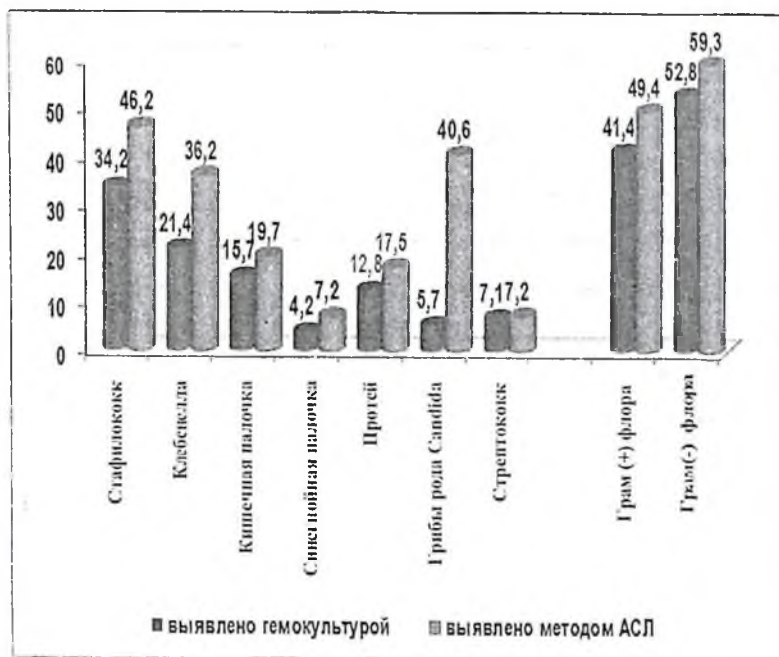


Рис. 4.1. Сравнительный анализ частоты выявления этиологического фактора при сепсисе у детей первого года жизни бактериологическим исследованием крови и методом АСЛ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что регистрация возбудителей инфекционно-воспалительного процесса методом АСЛ значительно превышает частоту выявления микробов бактериологическим методом. В целом метод определения АСЛ, примененный для этиологической диагностики сепсиса, обладает большей, чем бактериологический метод, информативностью, является специфичным, поскольку по содержанию АСЛ в крови можно судить о степени антигенной нагрузки в организме детей, больных сепсисом, а также, являясь ускоренным, имеет преимущества в улучшении результатов лечения.

4.3. Содержание летучих жирных кислот в биологических средах при сепсисе

В настоящее время трактуется, что любое инфекционное воспаление – это результат действия смешанной аэробно-анаэробной инфекции. В процессе жизнедеятельности они выделяют ЛЖК, и по изменению их содержания можно говорить о преобладании анаэробных микроорганизмов. В связи с этим в 90 случаях исследовали содержание летучих жирных кислот, из них у 42 больных сепсисом, у 28 – локальной инфекцией и у 20 здоровых детей – методом ГЖХ в сыворотке крови, раневом экссудате и кале.

На основании изучения маркеров анаэробных микроорганизмов по содержанию ЛЖК методом ГЖХ мы выявили, что в структуре микробиоценоза больного сепсисом ребенка наряду с аэробной микрофлорой немаловажную роль играет анаэробная (клостридии, пептострептококки, пропионобактерии, фузобактерии, этеробактерии, лактобациллы и бифидобактерии).

Содержание маркеров анаэробных бактерий из крови коррелировало с содержанием их в фекалиях и раневом экссудате.

Проведен анализ с определением суммарной концентрации ЛЖК и абсолютного содержания отдельной кислоты (уксусная (С2), пропионовая (С3), масляная, валериановые (С5)), с изучением их профилей, которые рассчитывали согласно формуле (С4) $C_n / \sum (C_2 + C_3 + C_4)$. При изучении содержания ЛЖК в сыворотке крови и фекалиях у обследованных детей с сепсисом и локальной инфекцией выявлены различные значения концентраций летучих кислот по сравнению с группой здоровых детей, что указывает на количественные и качественные изменения состава микробиоты у больных.

Результаты изучения данных параметров у обследованных больных представлены в таблице 4.4, из которой видно, что у

Количественное содержание ЛЖК C2/C4, анаэробных индексов, отношение суммарного содержания изо C5/C5 в сыворотке крови и фекалиях у исследуемых больных (сепсис и локальная инфекция) и здоровых детей, M±m

Группы	Биолог. материал	Уксусная кислота, мг/г	Пропионовая кислота, мг/г
Контроль (n=30)	кровь	0,901 ± 0,005	0,071 ± 0,003
	фекалии	0,632 ± 0,003	0,189 ± 0,002
Сепсис (n=35)	кровь	0,803 ± 0,002*,**	0,102 ± 0,004*,**
	фекалии	0,552±0,003*,**	0,212±0,005*,**
Локальная инфекция (n=28)	кровь	0,902 ± 0,002	0,0732 ± 0,004
	фекалии	0,687±0,002*,**	0,168±0,005*,**

Группы	Масляная кислота, мг/г	Аэробный индекс (отриц.)	IC5/C5
Контроль (n=30)	0,026 ± 0,003		
	0,175 ± 0,002	0,575 ± 0,011	1,2 ± 0,1
Сепсис (n=35)	0,097 ± 0,006*,**		
	0,235 ± 0,005*,**	0,807 ± 0,011*,**	* 4,8 ± 1,1*
Локальная инфекция (n=28)	0,025 ± 0,002		
	0,141 ± 0,002*,**	0,468 ± 0,012*,**	2,13 ± 0,1

Примечание: для $p < 0,05$, * – $p < 0,05$ при сравнении с группой нормы; ** – $p < 0,05$ при сравнении между группами локальная инфекция и сепсис.

больных сепсисом и локальной инфекцией в фекалиях повышены масляная и пропионовая кислоты (при сепсисе повышение масляной кислоты более выражено, $p < 0,001$), что указывает на активизацию условно-патогенной флоры и строгих анаэробов (бактериоидов, эубактерий, фузобактерий, копрококков и др.). Результаты изучения анаэробных индексов в фекалиях, отражающие окислительно-восстановительный потенциал в просвете кишечника, выявили, что при локальной инфекции аэробный

индекс смещается в область слабо отрицательных значений, а при сепсисе – смещен в область резко отрицательных значений, по сравнению с показателями здоровых детей, что свидетельствует об «анаэробизации» среды, при которой происходит угнетение облигатных анаэробов – лакто- и бифидофлоры.

При изучении соотношения содержания изокислот и соотношения изовалериановой кислоты к валериановой кислоте при локальной инфекции отмечалось снижение значений соотношения iC_4 , $iC5/C5$, тогда как при сепсисе отмечалось резкое увеличение этого показателя, свидетельствующее об увеличении активности аэробной микрофлоры с протеолитической активностью в просвете кишечника у больных сепсисом (кишечные палочки, гемолитические штаммы аэробов – *E.coli*, фекальные стрептококки и анаэробы-кlostридии) [Ардатская М.И., 2002]. При изучении содержания ЛЖК в сыворотке крови больных отмечалось повышение абсолютного значения ЛЖК при сепсисе, по сравнению с нормой и группой с локальной инфекцией. При этом в крови больных, как и в кале в профиле С2-С4, выявлено достоверно значимое снижение доли уксусной кислоты при увеличении доли масляной и пропионовой кислот, что является свидетельством неспособности колоноцитов больных сепсисом утилизировать ЛЖК в нормальном режиме и, вероятно, это связано с повышенной проницаемостью слизистой кишечника при данной патологии, что подтверждается данными Н.В. Белобородовой (2000). При изучении содержания ЛЖК в сыворотке крови у больных с локальной инфекцией не было выявлено отклонений от показателей нормы, что объясняет целостность слизистой кишечника у этих больных.

Следовательно, у больных сепсисом наблюдается изменение количественного и качественного состава микробиоты, проявляющейся повышением в фекалиях масляной и пропионо-

вой кислот, что указывает на активизацию условно-патогенной флоры и строгих анаэробов. При локальной инфекции аэробный индекс смещается в область слабо отрицательных значений, а при сепсисе смещен в область резко отрицательных значений. У больных сепсисом отмечается резкое увеличение соотношения уровня изокилот и соотношения изовалериановой кислоты к валериановой кислоте, тогда как при локальной инфекции выявлено снижение данного показателя. Это свидетельствует об увеличении активности аэробной микрофлоры с протеолитической активностью в просвете кишечника у больных сепсисом.

4.4. Значение АСЛ в диагностике полиорганной недостаточности при сепсисе у детей первого года жизни

В основу оценки ПОН при сепсисе положены различные схемы оценки степени декомпенсации жизненно важных органов и систем. Сложность определения критериев тяжести их поражения и отсутствие достаточно четких критериев оценки эффективности проводимых терапевтических усилий побуждают к поиску методов оценки поражения в органах, позволяющих установить степень поражения органа и вести мониторинг за эффективностью и адекватностью проводимой терапии. Известно, что в организме здоровых людей на протяжении всей жизни синтезируются естественные аутоантитела к антигенам собственных тканей. Предполагается, что такие естественные аутоантитела принимают участие в клиренсе организма от продуктов естественного катаболизма и участвуют в регуляции множества физиологических функций (Полетаев А.Б., 2007). В то же время развитие патологических процессов сопровождается существенными изменениями в продукции и сывороточном содержании естественных аутоантител соответствующей органной направленности.

Развитие любой органной недостаточности на молекулярном уровне сопровождается нарушением синтеза и распада компонентов клеток органа, что приводит к повышению продукции органспецифичных естественных аутоантител, которые можно считать маркерными признаками возникновения патологического процесса в органе [Зайчик А.Ш. с соавт, 2001]. В связи с этим изучена динамика циркуляции АСЛ к тканевым антигенам легкого, печени, почек, кишечника, сердца и мозга в диагностике органной дисфункции при сепсисе у детей первого года жизни. Значения сравнивались с локальной инфекцией (пневмония) и здоровыми детьми.

У больных при локальной инфекции с пневмонией уровень лимфоцитов, связывающих антигены легкого, оказался повышенным, что связано с поражением пневмоцитов. Содержание АСЛ к печени, почкам, миокарду, мозгу в течение всей болезни практически не менялось и статистически не отличалось от уровня контроля. Выздоровление от пневмонии сопровождалось достоверным снижением уровня АСЛ до значений нормы.

При распределении больных сепсисом по органной дисфункции выявлено увеличение уровня АСЛ к тканям органов, вовлеченных в патологический процесс. Повышенные значения АСЛ к тканям всегда подтверждались другими лабораторно-инструментальными исследованиями, а в ряде случаев опережали их по информативности. Необходимо подчеркнуть, что содержание АСЛ хорошо коррелировало с тяжестью органной дисфункции и патологического процесса.

В крови у обследованных здоровых детей зарегистрировано небольшое количество АСЛ к ткани легкого – $1,5 \pm 0,07\%$, печени – $2,0 \pm 0,11\%$, почек – $1,7 \pm 0,08\%$, миокарда – $0,8 \pm 0,04\%$, мозга – $0,7 \pm 0,03\%$, кишечника – $2,3 \pm 0,10\%$ (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Содержание циркулирующих АСЛ в зависимости от органной недостаточности при сепсисе у детей первого года жизни

АСЛ к тканям органов (%)	Контроль, n = 24	2 органа, n = 13	3–4 органа, n = 72	4 и более органов, n = 22
Легкие	1,5±0,07	14,0±0,31***	16,0±0,32***^^	18±0,34***°°°
Миокард	0,8±0,04	6,6±0,15***	7,8±0,15***^^	9,7±0,32***^^°°°
Печень	2,0±0,11	4,3±0,11***	5,9±0,11***^^	6,2±0,34***^^°°°
Почки	1,7±0,08	5,8±0,12***	7,2±0,14***^^	8,9±0,22***^^°°°
Мозг	0,7±0,03	12,5±0,28***	14,0±0,31***^^	15,2±0,34***^°°°
Кишечник	2,3±0,10	8,8±0,19***	16,2±0,34***^^	21,7±0,54***^^°°°

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных дисфункции 2 системы значимы (^ – $P < 0,01$, ^^ – $P < 0,001$), ° – различия относительно данных дисфункции по 3–4 системе значимы (°°° – $P < 0,001$).

Как видно из таблицы 4.5, при сепсисе зарегистрированы в 2–5 раз более высокие значения АСЛ ко всем тканям, чем аналогичные показатели в группе здоровых детей. Это указывает на то, что ни одна система при сепсисе у детей первого года жизни не остается интактной. Самые высокие значения, превышающие норму в 10 и более раз, расценивались как недостаточность этого органа. Кроме того, по данным содержания циркулирующих АСЛ в зависимости от органной недостаточности выявлено, что при сепсисе у детей первого года жизни всегда отмечается поражение легких и мозга, обусловленное их анатомо-функциональными особенностями в этом возрасте. Говоря о сосудистых, метаболических, структурно-функциональных нарушениях в деятельности ЦНС, необходимо отметить, что это только часть, наиболее видимая и очевидная.

Известно, что концентрация бактериальных токсинов и токсических субстанций создается, в первую очередь, в зоне промежуточного мозга, особенно гипоталамуса и гипофиза, что связано с их максимальной васкуляризацией. Именно здесь, в основном, сконцентрированы регуляторные механизмы вегетативной регуляции [7].

Следующим по частоте регистрации АСЛ к пораженным органам является кишечник. Причиной развития кишечной недостаточности является, скорее всего, условно-патогенная микрофлора, обильно заселяющая желудочно-кишечный тракт при развитии дисбактериоза, способствующая локальным и диффузным поражениям слизистой оболочки, сосудистых стенок. Доказательством этого является выявленная положительная корреляционная связь содержания АСЛ кишечника к грамотрицательной флоре ($r = +0,68$). Следовательно, в формировании сепсиса у детей первого года жизни не исключен феномен транслокации бактерий из поврежденной кишечной стенки, причем чем больше уровень популяции бактерий в кишечнике, тем больше выражен этот феномен, при этом наряду с бактериями во внутреннюю среду проникают и эндотоксины [61].

4.5. Состояние иммунного статуса при сепсисе у младенцев

В последние годы накоплено большое количество сведений о ключевой роли иммунной системы в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний. Корректная оценка иммунного статуса больного сепсисом необходима для расшифровки патогенеза заболевания, выявления характерных особенностей воспалительного процесса с целью ранней диагностики перехода местной воспалительной реакции в системную.

Исходя из вышесказанного, было проведено изучение состояния иммунной системы при генерализованных инфекциях с системной воспалительной реакцией и локальной инфекцией

со свойственной ей местной воспалительной реакцией, которое выявило разнонаправленные изменения (табл. 4.6). Так, процентное содержание количества CD3⁺ в периферической крови у детей с локализованной инфекцией соответствовало нижней границе показателей здоровых детей, составляя 53,6±1,44%, тогда как у детей с сепсисом отмечалось значимое снижение этого показателя (44,2±1,15% против 55,4±1,03% у здоровых, P<0,001). Эта разница еще более выражена при пересчете CD3⁺ на абсолютное содержание в ед. объема крови больного: при

Таблица 4.6

Показатели клеточного и гуморального иммунитета при системных и местных воспалительных реакциях

Показатели	Контроль, n = 30	Сепсис, n = 94	Локальная инфекция, n = 83
CD3 ⁺ (%)	55,4 ± 1,03	49,2 ± 1,15***	53,6 ± 1,44^^^
CD3 ⁺ (10 ⁹ г/л)	2,2 ± 0,14	1,6 ± 0,04***	2,05 ± 0,05^^^
CD4 ⁺ (%)	43,7 ± 0,71	41,3±0,79*	46,2 ± 0,91*^^^
CD8 ⁺ (%)	8,1 ± 0,18	9,2 ± 0,17***	7,4 ± 0,11**^^^
CD3 ⁺ / CD8 ⁺	4,92 ± 0,44	3,7 ± 0,10**	5,78 ± 0,29^^^
CD20 ⁺ (%)	13,8 ± 0,57	10,8 ± 0,39***	12,4 ± 0,66^
CD20 ⁺ (·10 ⁹ г/л)	0,54 ± 0,02	0,41 ± 0,02***	0,49 ± 0,02^^
IgA	1,54 ± 0,09	0,82 ± 0,03***	1,9 ± 0,09**^^^
IgM	1,72 ± 0,08	1,8 ± 0,06	1,92 ± 0,05*
IgG	9,6 ± 0,17	8,7 ± 0,28**	10,1 ± 0,19^^^
ИЗФ	1,4 ± 0,04	0,94 ± 0,05***	1,3 ± 0,08^^^

Примечание: * – различия относительно данных группы здоровых значимы (* – P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001), ^ – различия относительно данных группы сепсис значимы (^ – P<0,05, ^^ – P<0,01).

локализованной инфекции абсолютное число CD3+ имеет тенденцию к снижению, а при генерализованной – достоверно снижалось более чем в 2 раза.

Изучение параметров активной популяции Т-лимфоцитов хелперов – CD4+ позволило выявить, что при сепсисе происходит снижение процентного числа этих клеток ($P < 0,05$)

Напротив, при локализованной инфекции сопровождалось умеренным повышением процента CD4+ клеток, по отношению к норме ($P < 0,05$). Учитывая, что иммунокомпетентные лимфоциты являются интегральным показателем функционирования иммунной системы, выявленный дефицит CD4+ свидетельствует о значительном снижении реактивности организма детей при сепсисе.

Анализ сдвигов в количественном содержании CD8+ выявил разнонаправленные изменения в зависимости от выраженности воспалительного процесса. Так, при локальной инфекции уровень указанного пула клеток в периферической крови уменьшается, составляя $7,4 \pm 0,11\%$ ($P < 0,01$), а в группе больных сепсисом зарегистрировано возрастание содержания CD8+ в периферической крови ($P < 0,001$), характеризуя супрессорную направленность иммунного ответа у детей с сепсисом. Изменения клеточного звена иммунитета с выявлением супрессорной направленности еще более четко проявляются при сопоставлении результатов соотношения CD4/CD8. Так, коэффициент CD4/CD8 при локальной инфекции составляет $5,78 \pm 0,29$, что в 1,16 раза выше показателя нормы, тогда как при сепсисе это соотношение составило $3,7 \pm 0,10$, что в 1,2 ($P < 0,01$) раза ниже показателей здоровых детей.

Изучение гуморального звена иммунитета выявило 1,3-кратное снижение уровня CD20+ лимфоцитов, как в процентном отношении, так и в абсолютном значении. У больных сепсисом по сравнению с нормальными величинами, составляя $3,7 \pm 0,10$

($P < 0,01$) и $10,8 \pm 0,39\%$ ($P \leq 0,001$), у детей первого года жизни с локальной инфекцией эти показатели изменялись статистически незначимо.

Интегральным показателем функциональной активности В-лимфоцитов является содержание иммуноглобулинов основных классов G, A, M. Содержание в периферической крови IgA и IgG у больных с локальной инфекцией было значимо выше показателей нормы (в 1,24 и 1,05 раза соответственно). В то же время у детей с сепсисом уровень IgA в периферической крови был достоверно ниже, как по сравнению с показателями нормы, так и в сравнении с показателями больных с локальной инфекцией (в 1,86 и 2,3 раза соответственно). Такие же изменения происходили и в содержании IgG при сепсисе: снижение в 1,16 и 1,08 раза соответственно относительно нормативных величин и показателей группы детей с локальной инфекцией. В содержании IgM при сепсисе относительно нормативных величин существенных изменений не выявлено, тогда как при сравнении содержания IgM относительно показателей группы детей с локальной инфекцией он был низким ($P < 0,05$).

Фагоцитарную систему иммунитета у больных оценивали по показателю фагоцитоза (ПФ), индексу завершенности фагоцитоза (ИЗФ). Завершенным считался фагоцитоз более 1 ед. Следует отметить, что при сепсисе страдала как поглотительная функция фагоцитов, так и их переваривающая функция (табл. 4.7). У больных сепсисом детей уровень фагоцитарного показателя, отражающего процент фагоцитирующих фагоцитов, был ниже, чем у больных при локальных воспалительных реакциях, фагоцитоз у которых в 93% случаях имел завершенный характер и составил $1,7 \pm 0,08$ ед., напротив, при сепсисе у 87% больных фагоцитоз оставался незавершенным и составлял $0,94 \pm 0,03$ ед. ($P < 0,001$).

Таблица 4.7

Состояние поглотительной и переваривающей активности фагоцитов у детей первого года жизни при сепсисе и локальной инфекции, ($M \pm m$)

Показатели фагоцитоза	Контроль, $n = 30$	Локальная инфекция, $n = 42$	Сепсис, $n = 49$
ПФ, %	$52,6 \pm 4,48$	$55,6 \pm 2,73$	$46,3 \pm 1,67^{\wedge\wedge}$
ИФ, ед.	$4,9 \pm 0,09$	$2,4 \pm 0,03^{***}$	$1,7 \pm 0,06^{***\wedge\wedge}$
ПЗФ, ед.	$3,6 \pm 0,07$	$1,7 \pm 0,07^{***}$	$0,94 \pm 0,03^{***\wedge\wedge}$

Примечание: * – различия относительно данных группы здоровых значимы (***) – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы сравнения (локальная инфекция) значимы (^ – $P < 0,01$, ^^ – $P < 0,001$).

В последние годы появились данные участия цитокин-опосредованных механизмов в формировании иммунной недостаточности при инфекционно-воспалительном процессе. Защитная роль противовоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления. Баланс между двумя оппозитными группами цитокинов определяет характер течения и исход гнойно-септических заболеваний, лишь одномоментная оценка уровня медиаторов из оппозитных групп может оказаться более корректной. В литературе имеются единичные клинические наблюдения и прямые доказательства взаимосвязи между характером иммунных нарушений и изменениями цитокинового баланса у детей при сепсисе.

Сравнительная оценка содержания цитокинов в сыворотке крови больных в сформированных группах показала их повышение (табл. 4.8).

Так, концентрация TNF α достоверно повышена в 2,62 раза ($P < 0,001$) в группе детей с локальной инфекцией, а в группе детей с сепсисом это увеличение было более выраженным ($P < 0,001$ в обоих случаях).

**Уровень цитокинов при системной и местной
воспалительной реакции**

Показатели	Здоровые, n = 18	Сепсис, n = 62	Локальная инфекция, n = 20
TNF α (пкг/мл)	38,3 \pm 3,18	120,5 \pm 5,71***	96,4 \pm 9,70***^
IL-1Ra (пкг/мл)	224 \pm 25,1	1786 \pm 90,9***	814 \pm 72,1***^^
IL-1Ra/TNF α	6,7 \pm 0,80	16,5 \pm 1,31***	10,0 \pm 1,54^^

Примечание: * – различия относительно данных группы здоровых значимы (***) – P<0,001), ^ – различия относительно данных группы с сепсисом значимы (^ – P<0,05, ^^ – P<0,01, ^^ – P<0,001).

Достоверно увеличена в этих группах и концентрация рецепторного антагониста IL-1Ra, представляющего группу медиаторов с противовоспалительными свойствами. Если данный показатель в группе детей с локальной инфекцией возрастал в 3,63 раза (P<0,001), то у детей с сепсисом – в 8 раз (P<0,001), при этом относительное значение группы детей с локальной инфекцией снижалось в 2,2 раза (P<0,001).

Было интересно проанализировать соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в развитии септического процесса, в связи с чем рассмотрели соотношения IL-1Ra/TNF α . Так, соотношение IL-1Ra/TNF α в группе детей с локальным воспалительным процессом возросло в 1,44 раза (P<0,05) относительно нормативных величин. В группе детей с сепсисом IL-1Ra/TNF α возрос в 2,53 раза (P<0,001) относительно нормативных величин и в 1,75 раза (P<0,001), по сравнению с показателями группы детей с локальной инфекцией. Отмечено смещение цитокинового баланса в сторону противовоспалительных медиаторов. Выявленная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем IL-1Ra и CD8⁻ Т-лимфоцитами (r = +0,65) свидетельствует о преобладании иммуносупрес-

сорных реакций у исследованных нами больных сепсисом, т.е. выявленный цитокиновый профиль у детей с сепсисом с преобладанием провоспалительных цитокинов инициирует иммунодепрессию у детей с сепсисом.

С целью определения роли цитокинов в формировании полиорганной недостаточности при сепсисе у детей первого года жизни нами проведен анализ содержания цитокинов в зависимости от количества органов, вовлеченных в патологический процесс: 2 органа, 3 органа, более 4 органов (табл. 4.9).

Из таблицы видно, что уровень цитокина TNF α при сепсисе с вовлечением в ПОН 2 систем органов изменяется так же, как и при локальном воспалении, то есть повышается более чем в 2,5 раза ($P < 0,001$ в обоих случаях) относительно показателей здоровых детей. С усугублением патологического процесса уровень TNF α еще более возрастает: при 3-органном поражении – в 1,27 раза, чем при 2-органном поражении. Сравнительное изучение содержания TNF α при вовлечении в патологический

Таблица 4.9

Уровень содержания цитокинов при сепсисе в зависимости от органной недостаточности

Количество вовлеченных органов	TNF α (пкг/мл)	IL-1Ra (пкг/мл)	IL-1Ra/TNF α
2 органа, n = 13	98,9 \pm 5,5	1215 \pm 40,6	12,8 \pm 0,91
3–4 органа, n=24	126,3 \pm 7,58**	2003 \pm 86,9***	16,1 \pm 1,1*
Более 4 органов, n = 25	117,2 \pm 9,81	2043 \pm 144,0***	17,8 \pm 1,4**
Локальная инфекция, n = 20	96,4 \pm 6,05^^	814 \pm 56,6***^^^ooo	9,2 \pm 0,97***^^^ooo

Примечание: * – различия относительно данных группы 2 системы значимы (* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы 3–4 системы значимы (^ – $P < 0,01$, ^^ – $P < 0,001$), ° – различия относительно данных группы > 4 органов значимы (ooo – $P < 0,001$).

процесс 3 органов-систем и 4-х и более органной дисфункции достоверных различий не выявлено. IL-1Ra, обладающий противовоспалительным действием, достоверно повышается в 1,49 раза, в 1,48 раза и 1,24 раза, по мере вовлечения новых органов в патологический процесс соответственно при 2-х, 3-х, 4-х и более органном поражении.

Соотношение IL-1Ra/TNF α при 2-органном поражении различимо от этого показателя при локальной инфекции, тогда как при дальнейшем вовлечении органов в патологический процесс также динамично повышается. Из вышеизложенного следует, что при сепсисе у детей первого года жизни превалируют противовоспалительные цитокины.

Из этого вытекает важный в практическом отношении вывод: невозможно восстановить адекватную функциональную активность иммуннокомпетентных клеток без купирования генерализованного воспалительного процесса и нормализации концентрации цитокинов. Поэтому улучшение иммунного статуса больных детей с полиорганной недостаточностью может быть достигнуто за счет элиминации цитокинов и эндотоксинов, т.е. проведением адекватной детоксикации.

4.6. Значение показателей эндогенной интоксикации в диагностике течения патологического процесса при сепсисе у младенцев

Методология диагностики сепсиса, согласно большинству рекомендуемых клинико-лабораторных показателей, характеризующих развитие септического процесса, указывает на важное значение адекватной оценки степени выраженности полиорганной дисфункции. С использованием различных технологий лабораторного анализа в современной диагностике тяжелого сепсиса связаны большие надежды на увеличение эффективно-

сти диагностики. При этом основные усилия сосредоточены на поиске новых критериев факта наличия потенциала генерализованной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции. Хотелось бы обратить внимание на заслуживающие внимания тенденции диагностики выработки диагностических алгоритмов на основе количественной оценки вклада различных патологических процессов в формирующееся критическое состояние пациентов.

Целью настоящего раздела работы явилась оценка степени эндотоксикоза у детей с сепсисом с использованием специфических показателей эндотоксикоза: уровня МСМ, ЦИК, показателя токсичности крови, общего белка, соотношения альбумин-глобулиновых фракций и ЛИИ (табл. 4.10).

Таблица 4.10

Показатели эндогенной интоксикации у больных при системном и локальном воспалительном ответе ($M \pm m$)

Показатели	Контроль, $n = 30$	Больные сепсисом, $n = 106$	Больные с локальной инфекцией, $n = 64$
МСМ, усл. ед.	0,25±0,01	0,50±0,01***^^^	0,38±0,01***
ЦИК, усл. ед.	1,04±0,05	3,95 ±0,12***^^^	1,9±0,05***
ПТК, ед.	27,5±1,37	54,9±2,15***^^^	38,6±1,16***
ЛИИ, ед.	2,0±0,10	4,45±0,12***^^^	2,4±0,07**
Общий белок, г/л	68,3±1,79	45,68±1,09***^^^	66,8±2,87
Альбумин/глобулин	2,3±0,12	1,4 ±0,04***^^^	2,2±0,07

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы сравнения (локальная инфекция) значимы (^^^ – $P < 0,001$).

Содержание МСМ в группе пациентов с сепсисом увеличено как по сравнению с показателями практически здоровых де-

тей (в 2,16 раза, $P < 0,001$), так и по отношению группы больных с локальной инфекцией (в 1,42 раза, $P < 0,001$). Зарегистрированный при сепсисе средний уровень ЦИК также был значимо выше показателей группы сравнения и здоровых детей ($P < 0,001$ в обоих случаях). Интересно отметить высокие значения токсичности крови, определенные по индексу ПТК, которые при сепсисе достигали уровня $54,9 \pm 2,15$ ед., в сравнении с этим показателем в группе с локальной инфекцией – $38,6 \pm 1,16$ ед. ($P < 0,001$) и у практически здоровых детей – $27,5 \pm 1,37$ ед. ($P < 0,001$).

Проведенные исследования содержания общего белка в плазме крови выявили существенное его понижение при изучаемой патологии, что указывает на интенсивность каталитических процессов в организме и, в свою очередь, на тяжелую эндогенную интоксикацию. Показатели среднего содержания белка плазмы крови при сепсисе составили $45,7 \pm 1,92$ г/л, что в 1,5 раза ($P < 0,001$) ниже, чем у больных с локальной инфекцией и в 1,49 раза ($P < 0,001$) – в сравнении с группой практически здоровых детей. Полученные результаты указывают, что уменьшение белков в плазме при сепсисе происходит преимущественно за счет альбуминовой фракции, о чем свидетельствует изменение соотношения альбуминов и глобулинов в крови. Так, при сепсисе у исследованных нами детей альбумин/глобулиновый коэффициент составил $1,5 \pm 0,06$, что значимо ниже, чем у группы сравнения – $2,2 \pm 0,07$ ($P < 0,001$) и у практически здоровых – $2,3 \pm 0,12$. Снижение альбумин/глобулинового коэффициента обуславливает переход альбуминов в ткани вследствие нарушенной проницаемости стенок сосудов, снижения синтеза альбумина, ускорения распада и превращения в глобулины, а также усиления синтеза альфа- и гамма-глобулинов.

Таким образом, установлена принципиальная значимость определенных уровней показателей эндогенной интоксикации в

развитии сепсиса у детей первого года жизни. С целью оценки взаимосвязи между показателями эндогенной интоксикации и глубиной патологического процесса при сепсисе нами проведен анализ динамики показателей эндогенной интоксикации в зависимости от числа органических дисфункций, вовлеченных в патологический процесс при сепсисе. Контрольную группу составили больные с локальным инфекционным процессом (без органической дисфункции) (табл. 4.11).

Таблица 4.11

Показатели эндогенной интоксикации у больных сепсисом в зависимости от количества поврежденных систем организма, (M ± m)

Показатели	Контроль, n = 30	2 системы, n = 13	3 системы, n = 35	4 и более систем, n = 22
МСМ, усл. ед.	0,38±0,02	0,43±0,02	0,50±0,02***^	0,52±0,02***^^
ЦИК, усл. ед.	1,9±0,08	2,3±0,10**	3,5±0,13***^^	4,7±0,17***^^^°
ПТК, ед.	38,6±1,61	50,9±1,99***	54,3±2,00***	59,2±2,24***^^
ЛИИ, ед.	2,4±0,09	4,2±0,17***	4,6±0,17***	4,4±0,18***
Общий белок, г/л	68,3±2,97	45,6±1,90***	47,2±1,77***	44,3±1,64***
Альбумин/глобулин	2,2±0,09	1,7±0,07***	1,5±0,06***^	1,2±0,04***^^^°

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (* – P<0,05, *** – P<0,001), ^ – различия относительно данных дисфункции 2 системы значимы (^ – P<0,01, ^^ – P<0,001), ° – различия относительно данных дисфункции по трем системам значимы (° – P<0,01, °° – P<0,001).

Из таблицы 24 следует, что с переходом локального инфекционного процесса в генерализованный, с проявлениями органических дисфункций, все изученные показатели эндогенной интоксикации достоверно изменяются. Так, с появлением

дисфункции уже в 2 системах ЦИК увеличивается в 1,21 раза ($P < 0,01$ по сравнению с контролем), ПТК – в 1,32 раза, ЛИИ – в 1,82 раза, МСМ – в 1,12 раза, а содержание общего белка и альбумин/глобулиновый коэффициент снижаются в 1,44 и 1,3 раза соответственно.

Кроме того, выявлено, что такие показатели эндогенной интоксикации, как ЦИК, МСМ и альбумин/глобулиновый коэффициент, динамически изменяются в зависимости от числа вовлеченных органов в патологический процесс при сепсисе. Так, ЦИК при вовлеченности в процесс 3-х систем, в сравнении с вовлеченностью 2-х систем, увеличивается в 1,52 раза, а при вовлеченности 4-х систем – в 1,34 раза. Уровень МСМ при 3-системном поражении в 1,19 раза выше, чем при 2-системном, а при 4-системном – в 1,26 раза выше, чем при 3-системном поражении. Альбумин/глобулиновый коэффициент уменьшается в 1,3 раза и 1,25 раза соответственно при 3- и 4-системном поражении.

Показатели ПТК, ЛИИ и общего белка, хотя имели четкое различие при сепсисе и локальной инфекции, не изменялись в зависимости от количества систем, вовлеченных в патологический процесс при сепсисе.

Таким образом, из рассмотренных показателей эндогенной интоксикации МСМ, ЦИК и коэффициент отношения альбумин/глобулин зависели от числа вовлеченных в патологический процесс, т.е. от глубины патологического процесса. Остальные показатели, хоть и статистически отличались от значений в контрольной группе, но не могли быть критерием, указывающим на ухудшение состояния и отражать тяжесть инфекционно-воспалительного процесса.

Чтобы изучить возможную взаимосвязь эндотоксикоза с природой возбудителей сепсиса у детей первого года жизни, нами проведен анализ результатов посевов из различного био-

логического материала с динамикой показателей эндогенной интоксикации у них. Нам удалось выявить взаимосвязь между некоторыми показателями эндогенной интоксикации и различными видами возбудителей (грам (+), грам (-) бактерий и смешанной микрофлоры с представителями гриба рода *Candida* (табл. 4.12).

Таблица 4.12

**Показатели эндогенной интоксикации у больных сепсисом
в зависимости от вида микрофлоры**

Показатели	Грам (-), n = 51	Грам (+), n = 42	Смешанная флора, n = 13
МСМ, усл. ед.	0,57±0,02	0,45±0,02***	0,53±0,02^^
ЦИК, усл. ед.	3,3±0,12	2,7±0,10***	3,4±0,13^^^
ПТК, ед.	53,8±1,87	51,7±1,81	54,3±2,13
ЛИИ, ед.	4,3±0,15	3,9 ±0,13*	4,6±0,18^^
Общий белок, г/л	44,3±1,63	46,7±1,75	45,4±1,66
Альбумин/ Глобулин	1,3±0,05	1,6±0,06***	1,5±0,06*

Примечание: * – различия относительно данных группы грам (-) значимы (* – P<0,05, *** – P<0,001), ^ – различия относительно данных группы грам (+) значимы (^^ – P<0,01, ^^ – P<0,001).

Так, значения МСМ при грамотрицательной микрофлоре в 1,25 раза (P<0,001) выше, чем при грамположительной флоре, а при смешанной флоре этот показатель в среднем составляет 0,53±0,02 ед., который достоверно выше, чем при грамположительной флоре (P<0,05). Уровень ЦИК также был выше при грам (-) флоре и смешанной флоре, чем при грам (+) микробной заселенности (P<0,01, P<0,05 соответственно). Альбумин-глобулиновый коэффициент был достоверно ниже при грам (-) флоре, в сравнении с грам (+) флорой (P<0,01). При анализе таких

показателей эндогенной интоксикации, как ПТК, ЛИИ и содержание общего белка, в зависимости от вида возбудителя статистически значимой разницы не отмечалось.

В целом, можно предположить, что, возможно, пусковым механизмом в развитии эндогенной интоксикации при сепсисе у детей первого года жизни являются эндотоксины грамотрицательных микробов, обладающие наиболее стрессорным действием.

Выясняя, в какой мере кишечник, как один из органов, выполняющих естественную детоксикацию, связан со степенью эндотоксикоза, рассмотрели эти показатели при сепсисе с кишечной недостаточностью (табл. 4.13).

Из таблицы 4.13 видно, что показатели эндогенной интоксикации в зависимости от развития кишечной дисфункции у детей – показатели МСМ, ЦИК, ПТК – были достоверно выше в группе больных, у которых развивалась дисфункция кишечника, составляя $0,58 \pm 0,02$ усл. ед. ($P < 0,01$), $3,7 \pm 0,08$ усл. ед. ($P < 0,001$) и $57,4 \pm 2,23$ ед. ($P > 0,05$), напротив, альбумин/глобулиновый коэффициент в этой группе был достоверно ниже, составляя $1,4 \pm 0,05$ ($P < 0,05$). Из выявленного очевидно, что при сепсисе у детей первого года жизни с развитием кишечной дисфункции в составе ПОН эндогенная интоксикация усугубляется.

Таким образом, эндогенная интоксикация имеет существенное значение в патогенезе сепсиса у детей первого года жизни. Показатели эндогенной интоксикации отражают тяжесть патологического процесса, коррелируют с органной дисфункцией. Кишечная дисфункция при сепсисе у детей первого года жизни является звеном в патогенезе развития сепсиса и поддержании токсикоза. При грамотрицательной микрофлоре и смешанной флоре отмечаются более выраженные изменения показателей эндогенной интоксикации.

Показатели эндогенной нитоксикации у больных сепсисом в зависимости от дисфункции органов естественной детоксикации

Показатели	Кишечная дисфункция (+), <i>n</i> = 89	Кишечная дисфункция (-), <i>n</i> = 17	P
МСМ, усл. ед.	0,58±0,02	0,50±0,02	<0,01
ЦИК, усл. ед.	3,7±0,14	3,2±0,12	<0,001
ПТК, ед.	57,4±2,23	52,2±2,01	>0,05
ЛИИ, ед.	4,4±0,17	4,5±0,17	>0,05
Общий белок	46,2±1,73	44,3±1,64	>0,05
Альбумин/глобулин	1,4±0,05	1,6±0,06	<0,05

В современном перечне диагностических признаков сепсиса, существенно расширенном по количеству учитываемых параметров, лейкоцитарный рост клеток крови включен в группу критериев воспаления. Результаты нашего исследования гемограммы больных детей при гнойно-воспалительных заболеваниях показали неоднозначную реакцию периферической крови на тяжесть инфекционного процесса. Следует отметить, что из общего числа больных сепсисом лейкоцитоз более 12 тыс/мкл с регенеративным сдвигом отмечен в 17,8% случаях, что значительно чаще, чем в период разгара у больных с локальной инфекцией, он встречается у 14,45% больных. У 12,3% младенцев с сепсисом исходно выявлена лейкопения с выраженной нейтропенией, это в 3 раза чаще, чем у детей при локальной инфекции, среди которых лейкопения установлена в 4,8% случаях. У оставшихся 68,9% больных сепсисом значения лейкоцитов не отражали интенсивности воспалительной реакции, их показатели не отличались от значений детей с локальной инфекцией. Общее содержание лейкоцитов в периферической крови детей с сепсисом варьировало в пределах 8,6±0,33 тыс/мкл

и не имело значимых различий как с группой сравнения, так и с группой практически здоровых детей. Тогда как в группе с локальной инфекцией отмечалось достоверное повышение содержания лейкоцитов относительно группы практически здоровых детей, которое составило $9,9 \pm 0,31$ тыс/мкл ($P < 0,01$) и указывало на адекватную реакцию периферической крови на локальную инфекцию. Относительный нейтрофилез отмечался у всех детей с инфекционно-воспалительным процессом, при этом регенераторный сдвиг выявлен у детей с локальными инфекциями в разгаре заболевания, так как содержание палочкоядерных нейтрофилов составило $4,1 \pm 0,13\%$ по сравнению с показателями здоровых детей – $2,3 \pm 0,10\%$ ($P < 0,001$). У обследованных детей с сепсисом выявлены низкие показатели палочкоядерных нейтрофилов ($1,7 \pm 0,06\%$), чем у детей с локальной инфекцией ($P < 0,001$). Количество сегментоядерных лейкоцитов у детей первого года жизни с сепсисом повышалось относительно группы практически здоровых ($P < 0,001$), но все же оставалось достоверно ниже, чем в группе сравнения ($P < 0,001$). 67% детей при сепсисе имели лимфопению $35,9 \pm 1,39\%$ в сравнении с $58,0 \pm 1,95\%$ при локальном воспалении и $56,3 \pm 1,88\%$ у здоровых ($P < 0,001$). Выявленный нами у 57,7% больных с локальной инфекцией лимфоцитоз оценивался нами как прогностически благоприятный фактор в течении воспалительного процесса. Содержание моноцитов в периферической крови больных сепсисом в среднем составило $6,3 \pm 0,25\%$, что значимо ниже, чем в группе с локальной инфекцией ($9,4 \pm 0,30\%$, $P < 0,001$) и здоровых детей ($7,7 \pm 0,35\%$, $P < 0,001$). Моноцитоз в основном был характерен для больных с локальной инфекцией и выявлялся в 4 раза чаще, чем при сепсисе. Также в сравнении с локальной инфекцией отмечалось достоверное снижение эозинофилов у детей с сепсисом ($P < 0,05$). В обеих группах в разгаре болезни

отмечалась токсическая зернистость лейкоцитов. Выявленные изменения в периферической крови больных сепсисом не могли отразить тяжесть инфекционного процесса, что указывает на низкие резервные возможности костного мозга у детей первого года жизни при сепсисе. Об этом свидетельствует также наличие тяжелой анемии у этих детей. В связи с этим для диагностики сепсиса учитывались лейкоцитарные индексы реактивности (табл. 4.14).

Таблица 4.14

Лейкоцитарные индексы реактивности крови при сепсисе и локальной воспалительной реакции, $M \pm m$

Индексы	Контроль, $n=30$	Локальная инфекция, $n=48$	Сепсис, $n=93$
ЛИ	$1,7 \pm 0,07$	$1,25 \pm 0,04^{***}$	$0,7 \pm 0,03^{***\wedge\wedge}$
ЛИИ	$1,95 \pm 0,09$	$2,4 \pm 0,07^{***}$	$4,5 \pm 0,17^{***\wedge\wedge}$
ИЯС	$0,07 \pm 0,003$	$0,12 \pm 0,004^{**}$	$0,05 \pm 0,002^{***\wedge\wedge}$
ИИР	$1,16 \pm 0,06$	$1,63 \pm 0,05^{***}$	$8,9 \pm 0,35^{***\wedge\wedge}$

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$); ^ – различия относительно данных группы сравнения (локальная инфекция) значимы ($\wedge\wedge$ – $P < 0,001$).

Так, если у больных с локальной инфекцией ЛИ имел тенденцию к снижению, то при сепсисе статистически значимо снижается в 2,46 и 1,79 раза относительно значений практически здоровых детей и с локальной инфекцией соответственно. У детей с сепсисом ЛИИ был достоверно выше значений локальной инфекции и группы здоровых детей ($P < 0,001$ в обоих случаях). Индекс ИЯС, отражающий реакцию нейтрофилов на инфекционный агент, при локальной инфекции возрастал в 1,7

раза показателей здоровых детей ($P < 0,001$), тогда как при сепсисе отмечалось снижение этого показателя относительно нормативных значений в 1,4 раза и в 2,4 – раза показателей больных с локальной инфекцией ($P < 0,001$). Пропорциональность между клетками-продуцентами цитокинов отражает индекс ИИР больных с локальной инфекцией ($P < 0,001$).

Пропорциональность между клетками-продуцентами цитокинов отражает индекс ИИР. При локальной инфекции он составляет $1,63 \pm 0,05$, тогда как при сепсисе отмечается повышение его в 7,7 раза ($P < 0,001$) по сравнению с нормой, в 5,4 раза – с локальной инфекцией ($P < 0,001$).

На основании анализа всех индексов клеточной реактивности паттерном при сепсисе можно считать: ИИР – более 8; ЛИИ – более 4 и ЛИ – менее 0,7. Определение лейкоцитарных индексов реактивности является простым и доступным в практическом применении методом оценки характера системного воспалительного ответа при инфекционном процессе у детей и является дифференциально-диагностическим критерием при сепсисе у детей первого года жизни, тогда как локальная инфекция характеризуется достоверным увеличением ИЯС, что отражает адекватную реакцию при воспалении.

Среди показателей, характеризующих функциональную активность лейкоцитов, являются агрегационные свойства лейкоцитов (лейкергия) и феномен сегментации ядер нейтрофилов. В основе лейкергии лежит активация метаболизма с повышенной адгезией лейкоцитов, иммунологическая роль которой связана с увеличением фагоцитарной активности. Доказано, что лейкергия, как диагностический признак, тесно связана с интенсивностью воспалительной реакции у детей с гнойными осложнениями брюшной полости [161]. Помимо этого, в литературе имеются данные об исследованиях феномена сегментации ядер

нейтрофилов. По мнению Yu.A. Антонишкис [9], сегментация ядер нейтрофилов служит проявлением компенсаторно-восстановительных процессов в организме, представляет собой разновидность внутриклеточной репаративной регенерации и не зависит от процесса кроветворения. В литературе мы не обнаружили сведений, касающихся значимости показателей агрегационных свойств лейкоцитов и феномена сегментации ядер нейтрофилов в ранней диагностике и прогнозировании сепсиса, в оценке эффективности его лечения. В связи с этим нам представилось интересным провести исследования в этом направлении.

У здоровых детей при исследовании индекса ядерной сегментации нейтрофилов (ИЯСН) в периферической крови у $28,2 \pm 1,08\%$ обнаружены 2-сегментные, у $43,8 \pm 2,12\%$ – 3-сегментные и у $16,3 \pm 1,26\%$ детей – 4-сегментные нейтрофилы. На долю 1-, 5-, 6-сегментоядерных нейтрофилов приходилось соответственно $4,92 \pm 0,09\%$, $5,31 \pm 1,26\%$, $1,73 \pm 0,02\%$, в норме ИЯСН составил $2,64 \pm 0,03$ ед. После любого стрессового воздействия отмечается появление гиперсегментированных форм нейтрофилов: при локальной инфекции ($2,95 \pm 0,09$ ед.) – достоверно выше нормативных значений ($P < 0,001$).

В периферической крови у детей с сепсисом наблюдалось превалирование нейтрофилов со сниженной сегментацией – $2,35 \pm 0,05$ ед. ($P < 0,001$ в сравнении с нормой и локальной инфекцией). Этот факт можно объяснить либо повышенным расходом полисегментоядерных нейтрофилов на периферии с утилизацией и распадом нейтрофилов в тканях при сепсисе, либо снижением внутриклеточной регенераторной реакции в нейтрофилах при сепсисе. Возможно, подтверждением первой гипотезы будет то, что при исследовании крови больных тяжелым сепсисом

заболевание протекало тяжелее, с вовлечением в патологический процесс 4–5 систем, ИЯСН был достоверно более низким ($2,03 \pm 0,08$ ед.), чем у детей первого года жизни, где сепсис протекал с недостаточностью 2–3 систем ($2,39 \pm 0,12$ ед., $P < 0,01$).

В группе здоровых детей значение показателей спонтанной агрегации лейкоцитов (ПСАЛ) не отличалось от данных, полученных другими исследователями [3, 11], и составило $3,72 \pm 0,12\%$. Клеточные агрегаты состояли преимущественно из 2, 3, 4 нейтрофилов, расположенных вокруг мононуклеарной клетки (чаще – вокруг лимфоцита). У исследованных больных отмечалось достоверное повышение ПСАЛ. Так, если в группе детей с локальной инфекцией данный показатель составил $6,8 \pm 0,12$ клеток вокруг моноцита, то при сепсисе этот показатель был равен $7,3 \pm 0,09$ ($P < 0,001$). Возможно, такая реакция лейкоцитов, несмотря на очевидное снижение уровня антиинфекционной защиты, имеет и позитивную сторону, связанную с уменьшением способности «перевозбужденных лейкоцитов» к миграции, что снижает опасность новых тканевых повреждений и ускорение каскадных реакций. Механизм же спонтанной агрегации, вероятно, связан с развитием тахифилаксии рецепторного аппарата лейкоцитов в ответ на длительное нахождение в кровотоке высокого уровня цитокинов и эндотоксинов, характерное для септических больных.

Таким образом, анализ результатов исследования ИЯСН и ПСАЛ у детей первого года жизни с инфекционно-воспалительным процессом демонстрирует, что при всей простоте определения этих показателей они информативны в определении характера воспалительного ответа, определении тяжести течения септического процесса.

4.7. Особенности регуляторной функции ВНС при сепсисе у детей первого года жизни по данным кардиоинтервалографии

В настоящее время, несмотря на то, что общепризнанными стали представления о том, что нервная и иммунная системы, играющие важную роль в процессах гомеостаза и адаптации при защите организма от вредных факторов окружающей среды, характеризуются тесным и сложным двусторонним взаимодействием, одной из ключевых проблем остается расшифровка связи между процессами высшей нервной деятельности и иммунным статусом человека. Интенсивные исследования, проводимые с 80-х годов прошлого века, позволили выявить роль нарушений одной из систем для дисфункции другой, а также доказать совместное участие иммунной и нервной систем в патогенезе заболеваний.

Повсеместное присутствие иммунокомпетентных клеток в нелимфоидных тканях, формирование ими многокомпонентной цитокиновой сети, регулирующей не только иммунные реакции, но также функции стромальных и паренхиматозных клеток, дополняют гормональный и нервный контроль согласованной работы органов и систем. В настоящее время продемонстрирована экспрессия иммунологически важных рецепторов и их функциональная роль на нервных и глиальных клетках, подтверждена нейротропность целого ряда иммунноцитов и др. Вместе с тем, несмотря на достижения последних лет в этой области, остается всё еще множество вопросов о взаимодействии компонентов нервной и иммунной систем в норме и при патологии.

Многие вопросы функционального состояния кровообращения и становления синусового ритма в периоде младенчества остались недостаточно изученными и вызывают интерес для дальнейшего исследования и возможного использования в

оценке и прогнозе состояния здоровья младенцев с сепсисом. В связи с этим для изучения функционального состояния организма была проведена оценка совокупности репрезентативных признаков состояния вегетативной нервной системы с определением уровня функционирования жизненно важных систем организма.

Исследования адаптационных реакций организма пациентов проводились методом оценки вегетативного тонуса путем кардиоинтервалографии. Результаты полученных анализов представлены в таблице 4.15.

Таблица 4.15

Частота распределения различных типов исходного вегетативного тонуса детей, больных сепсисом и локальной инфекцией (%)

Типы вегетативного тонуса	Контроль, n = 30		Локальная инфекция, n = 83		Сепсис, n = 163	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гиперсимпатикотония	0	0	59	71,1***	147	90,2***^^^
Симпатикотония	6	18,8	3	3,6**	4	2,5***
Ваготония	3	9,4	1	1,2*	2	1,2**
Выраженная ваготония	0	0	0	0	10	6,1^
Эйтония	23	71,9	20	24,1***	0	0,0
Всего	32	100,0	83	100,0	163	100,0

Примечание: * – различия относительно данных группы здоровых значимы (* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы локальной инфекции значимы (^ – $P < 0,05$, ^^ – $P < 0,001$).

При анализе частоты распределения типов ИВТ обследованных больных при поступлении установлено, что встречаемость

гиперсимпатикотонических вариантов вегетативной регуляции по отношению к нормативным показателям существенно возрас- тала, как в группе пациентов с сепсисом, так и при локаль- ной инфекции (90,2 и 71,1% соответственно). Представлял ин- терес тот факт, что при сепсисе у детей первого года жизни ни в одном случае не отмечался эйтонический вариант, тогда как у 6,1% больных выявлена выраженная ваготония. При локаль- ной инфекции, если больные с эйтоническим типом встреча- лись в 24% случаях, то ваготонический вариант, напротив, вы- явлен всего лишь у 1 (1,2%) больного. Полученные результаты указывают на перевозбуждение адаптационно-компенсаторных реакций симпатического отдела ВНС, а в ряде случаев – срыв адаптации у детей с сепсисом.

Следует отметить, что при локальной инфекции на фоне проводимого лечения уже на 2–3 сутки у детей с гиперсимпати- котонией отмечалось уменьшение активности симпатического отдела ВНС и повышение тонуса парасимпатического отдела. При сепсисе уменьшение гиперсимпатикотонии происходило, при этом полной нормализации этого критерия не отмечалось вплоть до выписки больного из стационара. Более того, анализ типов исходного вегетативного тонуса в структуре обеспечения организма больных сепсисом выявил, что чем тяжелее состоя- ние больного, тем более выражено гиперсимпатикотоническая реакция организма.

При гиперсимпатикотонической форме реактивности прева- лировали дети категории с тяжелым – 120 (73,6%) больных и с крайне тяжелым состоянием – 23 (14%) ребенка. Однако у 4,3% детей, поступивших в крайне тяжелом состоянии, отмечался вы- раженный ваготонический эффект.

Выражена гиперсимпатикотоническая реакция организма (табл. 4.16, 4.17).

Частота распределения различных типов исходного вегетативного тонуса в структуре обеспечения организма больных сепсисом в зависимости от тяжести состояния (%)

Типы вегетативного тонуса	Больные с сепсисом по тяжести состояния						Всего	
	средней тяжести, n = 24		тяжелые, n = 109		крайне тяжелые, n = 29			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гиперсимпатикотония	4	2,5	120	73,6***	23	14,1***	147	90
Симпатикотония	3	1,8	1	0,6	0	0,0	4	2,5
Эйтония	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ваготония	2	1,2	0	0,0	0	0,0	2	1,2
Выраженная ваготония	0	0,0	3	1,8	7	4,3**	10	6,1

Примечание: * – различия относительно данных группы средней тяжести значимы (*** – $P < 0,001$).

При этом показатели КИГ были следующими: $M_0 = 0,53-0,54$ с; $A M_0 = 12-15\%$; $\Delta x = 0,34-0,46$ с; $I N = 37-32$ усл. ед. У этих больных констатирован срыв адаптации, т.е. смена гиперсимпатикотонии на ваготомию свидетельствовала о выраженном напряжении компенсаторных механизмов (табл. 4.18). При сепсисе период развернутых клинических проявлений характеризуется увеличением показателя $I N$ в 5,5 раза относительно нормативных величин ($P < 0,001$) и более чем в 2 раза относительно значений у детей с локальной инфекцией. Рост напряженности адаптивных механизмов у детей с сепсисом обеспечивается, прежде всего, за счет симпатoadреналовых механизмов, о чем свидетельствует повы-

шение показателей АМО относительно нормативных величин и показателей группы сравнения ($P < 0,001$ в обоих случаях).

Таблица 4.17

Частота распределения различных типов исходного вегетативного тонуса в структуре обеспечения организма больных сепсисом по органным поражениям (%)

Типы вегетативного тонуса	Количество пораженных органов						Всего	
	2 органа, $n = 13$		3 органа, $n = 72$		4 и более органов, $n = 78$			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гиперсимпатикотония	7	4,3	124	76,1***	16		147	90,2
Симпатикотония	4	2,5	0	0	0	0	4	2,5
Эйтония	0	0	0	0	0	0	0	0
Ваготония	2	1,2	0	0	0	0	2	1,2
Выраженная ваготония	0	0	4	2,5*	6	3,7*	10	6,1

Примечание: * – различия относительно данных группы с поражением 3–4 органов значимы (* – $P < 0,05$, *** – $P < 0,001$).

При этом параллельно уменьшается значимость парасимпатических механизмов, а также гуморальных факторов в обеспечении процессов адаптации у больных сепсисом. Абсолютные величины ведущих показателей КИГ, характеризующих качественные и количественные показатели состояния, наглядно иллюстрируются снижением величин Δx и M_0 относительно как нормативных величин ($P < 0,001$ для обоих показателей), так и значений группы сравнения ($P < 0,05$, $P < 0,001$ соответственно).

Обобщая полученные данные о величине КИГ у детей первого года жизни с сепсисом, можно констатировать увеличение

Показатели кардиоинтервалографии при поступлении, $M \pm m$

Показатели КИГ	Контроль, $n = 30$	Сепсис, $n = 163$	Локальная инфекция, $n = 83$
Mo, с	0,46±0,02	0,3±0,01***	0,39±0,01**^^^
АМО, %	44±2,2	64±2,44***	48,5±1,54^^^
Δх, с	0,10±0,004	0,04±0,001***	0,07±0,002***^^^
ИН, усл. ед.	478±18,5	2668±97,4***	1212±38,9***^^^

Примечание: * – различия относительно данных здоровой группы значимы (** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы с сепсисом значимы (^^^ – $P < 0,001$).

в несколько раз напряженности адаптивных механизмов организма детей, которое реализуется, прежде всего, за счет симпатoadреналовых структур ВНС. Наряду с этим достижение позитивного состояния в системе гомеостаза обеспечивается восстановлением оптимального соотношения между симпатoadреналовыми, парасимпатическими и гуморальными механизмами жизнеобеспечения, в противном случае перенапряжение симпатoadреналовых механизмов может создать условия необратимой дестабилизации гомеостаза.

Таким образом, нами выявлено нарушение регуляторной функции ВНС при сепсисе с развитием у большинства больных гиперсимпатикотонического состояния, в то же время на сегодняшний день не до конца ясными остаются вопросы причинно-следственной связи сепсиса и дисрегуляция ВНС у детей первого года жизни. Согласно литературным сведениям, гипоксия в ante- и интранатальном периоде является, с одной стороны, основной этиологической причиной перинатального поражения ЦНС, а с другой стороны – сильнейшим стрессорным фактором [Козлова Е.М., 2009]. В результате такого поражения создается генератор патологически усиленного возбуждения, оказывающего дисадаптационное влияние на другие отделы, в частности,

на вегетативную нервную систему и гипоталамус [Гнусасв С.Ф., 2006]. Создается ситуация хронического стресса с развитием нейродистрофического процесса с типично стрессовыми изменениями в вегетативной нервной системе. Имеющиеся данные литературы не содержат сведений о возможности влияния хронического стресса в формировании сепсиса у детей первого года жизни.

Основываясь на результатах нашего исследования, можно заключить, что у 87,6% обследованных детей в анамнезе определялось перинатальное поражение ЦНС, основными причинами которого явились факторы, приводящие к острой и хронической гипоксии. Представляет интерес проанализировать частоту распределения характера исходного вегетативного тонуса среди этих детей, а также среди детей, больных сепсисом, в анамнезе которых перинатального поражения не отмечалось. Группа + ПП ЦНС состояла в 92,9% из детей с гиперсимпатикотоническим контуром вегетативного обеспечения, и в 7,1% – с выраженной ваготонией, тогда как в группе ПП ЦНС гиперсимпатикотоников было 71,4% случаев, случаев с выраженной ваготонией не наблюдалось.

Провели анализ вариабельности сердечного ритма среди детей, имевших неблагоприятный перинатальный анамнез (группа ПП ЦНС без сепсиса), получавших лечение в неврологическом отделении клиники СамМИ, дети с органическим поражением или аномалией развития ЦНС в данное исследование не вошли. При анализе отдельных показателей КИГ установлено, что у больных с перинатальной патологией (табл. 4.19) имеется повышение АМО ($P < 0,001$), по сравнению с таковыми в группе детей без перинатальной патологии, что свидетельствует об активности симпатического звена ВНС. ИН увеличивался более чем в 3 раза, при этом снижалась активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы ($\Delta x = 0,10 \pm 0,006$, $P < 0,001$).

Показатели кардионтервалографии у детей с
перинатальной патологией, $M \pm m$

Показатели КИГ	+ ПП ЦНС (без сепсиса)	- ПП ЦНС	P
Mo, с	0,43±0,02	0,46±0,02	>0,05
АМО, %	63±2,1	44±1,9	<0,001
Δx, с	0,06±0,003	0,10±0,006	>0,05
ИН, усл. ед.	1285±26	478±17	<0,001

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с поражением ЦНС имеет место гиперсимпатикотония: ИН значительно больше, чем у здоровых, и отражает большую напряженность механизмов адаптации у этих детей. Процент симпатических проявлений у детей с перинатальной патологией составил 83,6%, парасимпатических – 16,4%. Вегетативный дисбаланс у детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС характеризуется нарушением функционального состояния надсегментарных вегетативных структур и сопровождается смещением вегетативного баланса в сторону угнетения парасимпатического и перенапряжения симпатического звена регуляции, то есть идет увеличение гиперсимпатикотонического исходного вегетативного тонуса с недостаточностью вегетативного обеспечения. В результате такого напряжения механизмов регуляции функций может произойти истощение резервных возможностей организма и развитие перенапряжения. Хроническая внутриутробная гипоксия плода, связанная с отклонениями в состоянии общего здоровья матери и являющаяся основной причиной ППНС у детей, приводит к незрелости и нарушениям адаптивных процессов организма будущего ребенка. Такие изменения, по всей видимости, сохраняются в течение длительного времени

после рождения, и при определенных условиях эти дети будут составлять группу риска для развития у них тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе и сепсиса.

4.8. Новые подходы к диагностике сепсиса у детей первого года жизни

По нашему предположению, показатель спонтанной агломерации лейкоцитов (ПСАЛ) и индекс ядерной сегментации нейтрофилов (ИЯСН) должны быть информативными и иметь высокую чувствительность при различных фазах течения воспалительных процессов вообще и, в особенности, при таких тяжелых состояниях, как при сепсисе у детей первого года жизни, тем более что сообщений о применении этих показателей при данной патологии в доступной нам литературе не найдено.

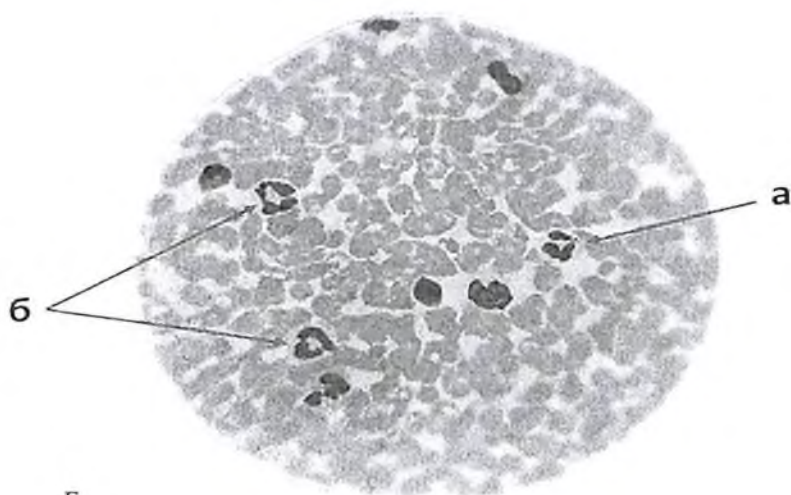
Индекс ядерной сегментации нейтрофилов (ИЯСН) у 20 практически здоровых детей в возрасте от 1–12 мес. в норме составил $2,64 \pm 0,03$. При этом необходимо отметить, что достоверных отличий нормативных показателей в зависимости от возраста и пола в этом диапазоне не отмечалось (рис. 4.2).

Показатель спонтанной агломерации лейкоцитов (ПСАЛ) в группе здоровых детей не отличался от данных, полученных другими исследователями, и составил $3,72 \pm 0,12\%$. Заметных различий результатов теста в разных возрастных группах и у детей разного пола не выявлено. Клеточные агломераты состояли преимущественно из 2, 3, 4 нейтрофилов, расположенных вокруг мононуклеарной клетки (чаще – вокруг лимфоцита) (рис. 4.3).

Для определения значения показателя спонтанной агломерации лейкоцитов и индекса ядерной сегментации нейтрофилов в оценке характера воспалительного процесса (генерализованное, локальное воспаление) у детей раннего возраста обследованы 92 больных. Обследованные больные разделены на 3 группы.



А



Б

Рис. 4.2. А – ядерная сегментация нейтрофилов (схема);
 Б – ядерная сегментация нейтрофилов. Окр. Р-Г. $\times 900$, в поле зрения –
 сегментация нейтрофилов. а – сегментация нейтрофилов, $n = 3$,
 б – сегментация нейтрофилов, $n = 4$

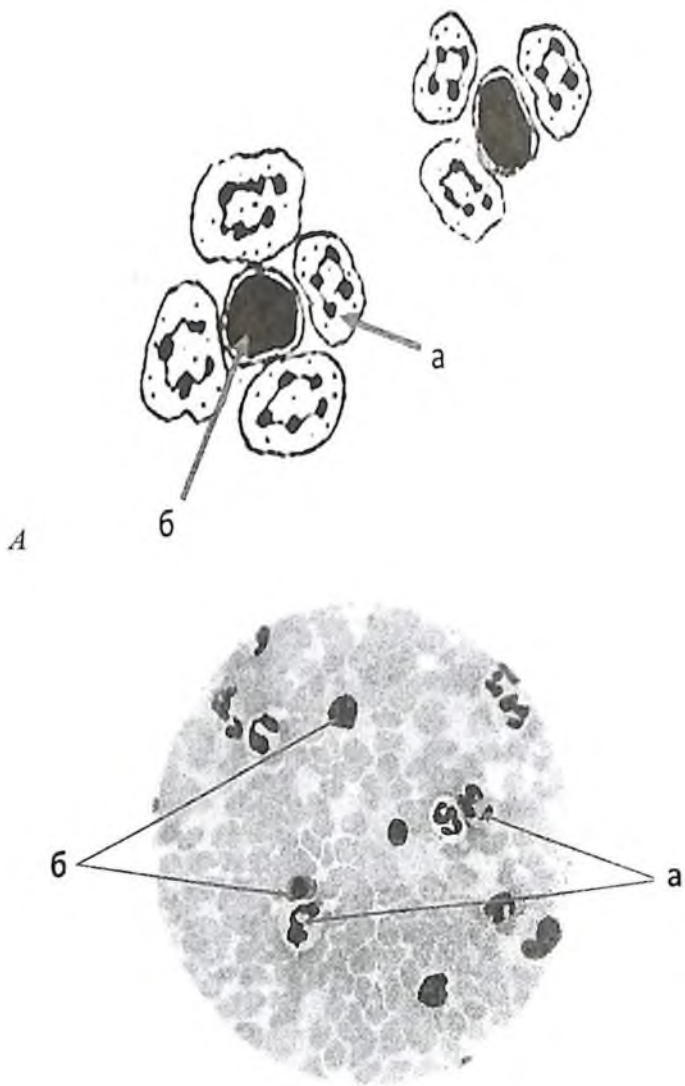
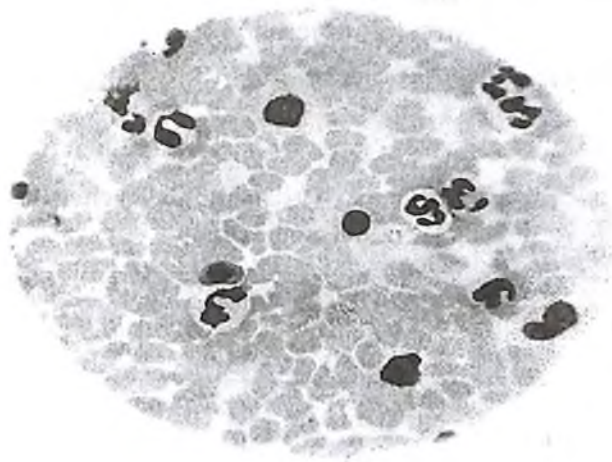
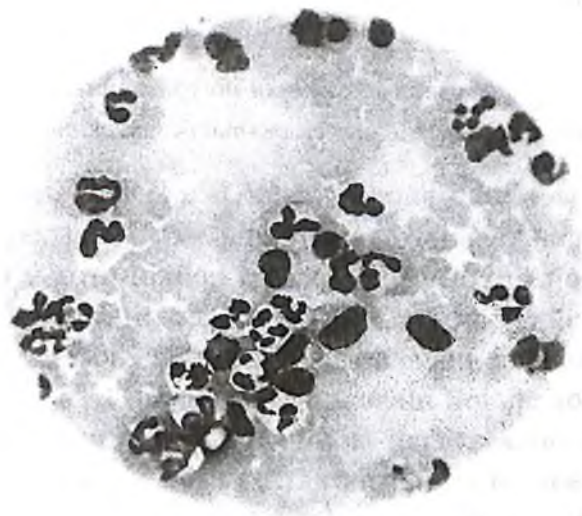


Рис. 4.3. А – спонтанная агломерация лейкоцитов (схема): а – нейтрофил; б – лимфоцит. Б – спонтанная агломерация лейкоцитов у здоровых младенцев. Окр. Р-Г. × 900, в поле зрения 4 агломерата: а – нейтрофил; б – лимфоцит.



А



Б

Рис. 4.4. Спонтанная агломерация лейкоцитов у детей первого года жизни:
А – при локальной инфекции (в поле зрения – скопление 7 агломератов.
Окр. Р–Г. $\times 900$.); Б – при сепсисе в поле зрения – скопление 15 агломератов.
Окр. Р–Г. $\times 900$)

Первую группу составили 42 больных с хирургическим сепсисом, во вторую группу включены 32 больных с септициемией, в третью группу вошли 18 больных с локальной инфекцией (табл. 4.20).

Таблица 4.20

Показатели ПСАЛ и ИЯСН у больных с сепсисом и локальной инфекцией

Параметр	Контроль	Хирургический сепсис, n = 42	Септициемия, n = 32	Локальная инфекция, n = 18
ПСАЛ (n = 22)	3,9 ± 0,17	15,3 ± 0,71 p < 0,001	16,3 ± 0,55 p < 0,001	9,7 ± 0,71
ИЯСН (n = 22)	2,67 ± 0,04	2,27 ± 0,04 p < 0,001	2,21 ± 0,03 p < 0,001	2,69 ± 0,05

Примечание: p – достоверные отличия по сравнению с нормой; p₁ – достоверность различий по сравнению с локальной инфекцией.

Из таблицы 4.20 видно, что ПСАЛ и ИЯСН четко отражают характер воспалительного ответа, на что указывает исходный показатель спонтанной агломерации лейкоцитов у больных хирургическим сепсисом (15,3 ± 0,71) и септициемией (16,3 ± 0,55), достоверно повышенные по сравнению с нормой (3,9 ± 0,17, p < 0,001) и локальной инфекцией (9,7 ± 0,71, p < 0,001).

Динамику показателей ПСАЛ и ИЯСН при сепсисе у детей первого года жизни с благоприятным и неблагоприятным течением патологического процесса изучали у 74 детей (табл. 4.21). Так, при благоприятном течении заболевания ПСАЛ имеет тенденцию к понижению, а при неблагоприятном течении – достоверно повышается (p < 0,001). Обратная картина отмечается с показателем ИЯСН: при благоприятном течении имеет тенденцию к повышению, а при летальном исходе – достоверно понижает-

Таблица 4.21

Динамика ПСАЛ и ИЯСН при сепсисе у детей первого года жизни с благоприятным и неблагоприятным течением патологического процесса ($M \pm m$)

Параметр, норма	При поступлении, $n = 74$	При благоприятном течении, $n = 89$	Летальный исход, $n = 12$
ПСАЛ $3,94 \pm 0,17 (n = 22)$	$15,8 \pm 0,63$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$11,1 \pm 0,47$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$19,7 \pm 0,8$ $p < 0,001$
ИЯСН $2,67 \pm 0,04 (n = 22)$	$2,24 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$2,51 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$1,9 \pm 0,05$ $p < 0,001$

Примечание: p – достоверность отличий по сравнению с нормой; p_1 – достоверность различий в динамике по сравнению с летальным исходом.

ся по сравнению с нормой и исходными данными ($p < 0,001$ в обоих случаях).

На рисунках 4.5 и 4.6 представлена динамика кривых ПСАЛ и ИЯСН при благоприятном и неблагоприятном течении сепсиса у детей первого года жизни.

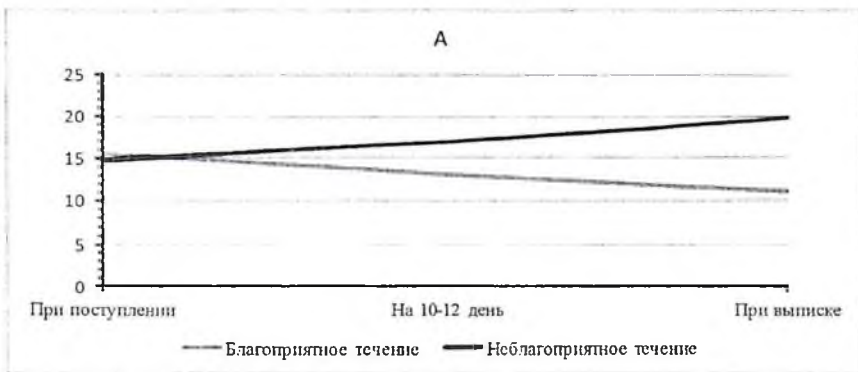


Рис. 4.5. Динамика ПСАЛ больных сепсисом при благоприятном и неблагоприятном течении заболевания

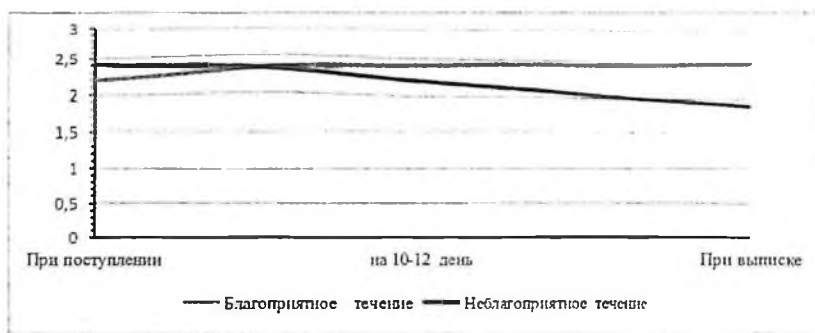


Рис. 4.6. Динамика кривых ИЯСН при благоприятном и неблагоприятном течении сепсиса у младенцев

Оценка показателей спонтанной агломерации лейкоцитов и индекса ядерной сегментации нейтрофилов в диагностике и прогнозе послеоперационных осложнений изучена у 42 больных с хирургическим сепсисом. Обследованные больные разделены на 2 группы.

В первую группу (основная группа) включены 12 больных, у которых после хирургической санации первичного гнойно-септического очага в послеоперационном периоде отмечалось развитие новых гнойных очагов (табл. 4.22).

Таблица 4.22
Динамика ПСАЛ и ИЯСН у детей с хирургическим сепсисом, осложненным новыми пневмическими очагами в послеоперационном периоде ($n = 12$)

Параметр, норма	До операции	Дни после операции				Перед выпиской
		1-2	3-4	5-6	7-8	
ПСАЛ $3,72 \pm 0,12$ ($n = 22$)	$15,3 \pm 0,31$ ***	$13,2 \pm 0,54$ ***, ^, °	$14,8 \pm 0,52$ ***, ^	$16,4 \pm 0,53$ ooo	$13,5 \pm 0,42$ ^ ^, oo	$9,7 \pm 0,51$ ^^^ oo
ИЯСН $2,64 \pm 0,03$ ($n = 22$)	$2,27 \pm 0,04$	$2,40 \pm 0,04$	$2,36 \pm 0,07$	$2,24 \pm 0,02$	$2,38 \pm 0,05$	$2,52 \pm 0,04$

Примечание: * – p – достоверные отличия по сравнению с нормой; ^ – достоверность различий в динамике по сравнению с предыдущим исследованием; ° – достоверность различий по сравнению с показателем до операции.

Вторую группу (группа сравнения) составили 30 больных сепсисом, у которых послеоперационный период протекал без гнойных осложнений (табл. 4.23).

Из данных таблиц 4.22 и 4.23 видно, что при благоприятном течении хирургического сепсиса, не осложнившимся в послеоперационном периоде новыми пиемическими очагами, агломерационные свойства лейкоцитов крови постепенно снижались, достигая перед выпиской $7,22 \pm 0,44 \%$. В тех случаях, когда после санации первичного гнойно-септического очага в послеоперационном периоде появлялись новые метастазированные гнойные очаги, ПСАЛ вновь повышался до уровня исходного и не имел тенденции к снижению, сигнализируя о развитии новых пиемических очагов уже на 3–4 сутки. после санации первичного септического очага. ИЯСН в послеоперационном периоде при благоприятном течении гнойно-септического процесса без новых пиемических осложнений на 1–2 сутки повышался до $2,39 \pm 0,03$, на 3–4 сутки – до $2,45 \pm 0,02$, на 5–6 сутки – до $2,56 \pm 0,05$, а перед выпиской практически нормализовался – $2,70 \pm 0,05$.

Таблица 4.23

Динамика ПСАЛ и ИЯСН у детей с сепсисом с благоприятным течением гнойно-септического процесса в послеоперационном периоде ($M \pm m$) ($n = 30$)

Параметр, норма	До операции	Дни после операции			
		1–2	3–4	5–6	выписка
ПСАЛ $3,72 \pm 0,12$ ($n = 25$)	$15,7 \pm 0,58$ **	$13,4 \pm 0,72$ **	$11,7 \pm 0,64$ *** ⁰⁰	$10,7 \pm 0,38$ ⁰⁰	$7,22 \pm 0,44$ ⁰⁰
ИЯСН $2,64 \pm 0,03$ ($n = 25$)	$2,28 \pm 0,03$ **	$2,32 \pm 0,03$ **	$2,39 \pm 0,03$ **	$2,45 \pm 0,02$ ⁰⁰	$2,60 \pm 0,05$ ⁰⁰

Примечание: р – достоверность отличий по сравнению с нормой; р₁ – достоверность различий в динамике по сравнению с предыдущим исследованием.

Таким образом, показатель спонтанной агломерации лейкоцитов и индекс ядерной сегментации нейтрофилов позволяют заподозрить развитие новых пиемических очагов уже на 3–4 сутки послеоперационного периода.

По данным публикаций последних лет стало известно о роли ЛЖК в симбиозе микробов с макроорганизмом, одним из процессов которого является стимуляция пролиферации эпителиальных клеток, их дифференцировка и улучшение микроциркуляции [Белобородова Н.В., 2000], перистальтики, регуляция адгезии и хемотаксиса нейтрофилов в кишечнике. С целью определения влияния ЛЖК на функции лейкоцитов при сепсисе у детей первого года жизни нами изучены их корреляция ПАЛ и фагоцитоз нейтрофилов при этой патологии. Выявлена сильная положительная коррелятивная связь содержания масляной кислоты в сыворотке крови и ПАЛ в периферической крови ($r = +0,87$). На наш взгляд, закисление цитоплазмы снижает способность нейтрофилов мигрировать в ответ на действие хемоаттрактантов. Согласно данным литературы, для проникновения в нейтрофилы ЛЖК могут использовать систему котранспорта молочной кислоты и протонов водорода, которые обладают низкой специфичностью [Grinstein S. et al., 2011]. При достаточной концентрации ЛЖК они без труда попадают в клетку, захватывая с собой ионы водорода и тем самым снижая рН цитоплазмы и индекс завершенности фагоцитоза. Это свидетельствует о регулирующей роли ЛЖК в процессах фагоцитоза. При больших концентрациях ЛЖК происходит перегрузка клетки кислотами, ее транспортные системы не справляются, и происходит закисление фагоцита, с одной стороны, а с другой – происходит нарушение регуляции адгезии и хемотаксиса нейтрофилов, о чем свидетельствует повышение показателя агломерации лейкоцитов при сепсисе у детей первого года жизни.

Таким образом, при всей простоте определения показателей ПСАЛ и ИЯСН при сепсисе у детей первого года жизни являются достоверными индикаторами тенденции воспалительного процесса, позволяющие определить эффективность проводимого лечения и своевременно диагностировать прогрессирование патологического процесса и вероятность возникновения новых писмических очагов.

Таким образом, в этиологической структуре сепсиса у детей первого года жизни немаловажную роль играет грамотрицательная флора, однако слабая высеваемость в гемокультуре не позволяет своевременно установить этиологический фактор. Регистрация возбудителей при инфекционно-воспалительном процессе методом АСЛ значительно превышает выявление микробов бактериологическим методом, обладает большей информативностью, легко выполняема, является специфичной, поскольку по содержанию АСЛ в крови можно судить о степени антигенной нагрузки. Изучение состава ЛЖК в сыворотке крови и фекалиях больных методом ГЖХ показало изменение количественного и качественного состава микробиоты, проявляющееся повышением в биологических средах метаболитов анаэробной условно-патогенной и патогенной флоры (масляной и пропионовой кислот), что свидетельствует о высокой степени микробной нагрузки анаэробной контаминацией и отражает выраженную активностью септического процесса.

Определение АСЛ у детей первого года жизни с сепсисом можно применять и для диагностики органной дисфункции, так, выявлено увеличение уровня АСЛ к тканям органов, вовлеченных в патологический процесс. Повышенные значения АСЛ к тканям опережают по информативности рутинные лабораторно-инструментальные исследования, четко коррелируют с тяжестью органной дисфункции и патологического процесса.

Выявленные нами высокие значения АСЛ ко всем тканям свидетельствуют том, что ни одна система при сепсисе у детей первого года жизни не остается интактной. Высокие значения тканевых АСЛ, превышающие норму в 10 и более раз, можно расценивать как недостаточность этого органа.

При сепсисе у детей первого года жизни выявлен дисбаланс как в клеточном, так и в гуморальном звене иммунитета, свидетельствующий о значительном снижении реактивности и супрессорной направленности иммунного ответа организма детей при сепсисе. Нарушена и неспецифическая защита организма больных детей, проявляющаяся снижением поглотительной и переваривающей функции фагоцитов. Изученный цитокиновый профиль и в сыворотке крови детей с сепсисом показал значительное их превышение показателей нормальных величин и показателей при локальной инфекции с заметным превалированием противовоспалительных цитокинов. Восстановление адекватной функциональной активности иммунокомпетентных клеток у детей первого года жизни с сепсисом, по-видимому, возможно при купировании генерализованного воспалительного процесса и нормализации концентрации цитокинов. А это, в свою очередь, может быть достигнуто проведением адекватной детоксикации, целью которой является элиминация цитокинов и эндотоксинов из циркулирующей крови.

Установлена принципиальная значимость показателей эндогенной интоксикации (ЦИК, МСМ, ПТК) в развитии сепсиса у детей первого года жизни и зависимость показателей эндотоксемии от числа вовлеченных органов и глубины патологического процесса. Пусковым механизмом в развитии эндогенной интоксикации при сепсисе у детей первого года жизни являются эндотоксины грамотрицательных микробов, обладающие наиболее стрессорным действием, повышенные значе-

ния метаболитов анаэробной условно-патогенной микрофлоры (пропионовой и масляных кислот). Анализ индексов клеточной реактивности, отражающих характер воспалительного ответа на инфекционный процесс, выявил, что типичными изменениями при сепсисе у детей первого года жизни являются значения ИИР – более 8; ЛИИ – более 4 и ЛИ – менее 0,7, которые являются дифференциально-диагностическим критерием местной и системной воспалительной реакции. Показателями, позволяющими прогнозировать течение септического процесса, включая развитие послеоперационных осложнений при хирургическом сепсисе у детей первого года жизни, являются показатель спонтанной агломерации лейкоцитов и индекс ядерной сегментации нейтрофилов, а также уровень содержания ЛЖК в фекалиях у детей с сепсисом.

Глава V

ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ СЕПСИСА У МЛАДЕНЦЕВ

5.1. Комплексное консервативное лечение

Всем больным проводили:

– рациональную антибиотикотерапию, комплексную интенсивную терапию, включающую коррекцию нарушений водно-электролитного баланса, дезинтоксикационную терапию, медикаментозную коррекцию нарушений функций жизненно важных органов, поддержание кислородного гомеостаза и энергетического баланса, иммунокорректирующую терапию;

– поддержание ОЦК и инотропную терапию для достаточной перфузии тканей, за счет гемодилюции, в режиме гиперволемии. Учитывались: суточный объем и патологические потери жидкостей, качественный состав инфузионных препаратов, способ и скорость их введения, метаболические и электролитные нарушения;

– антибактериальную терапию, основанную на принципах деэскалационной терапии.

Нами использовались следующие схемы стартовой антибактериальной терапии в стандартных ситуациях:

1) при локализации очага в брюшной полости – цефалоспорины 2–3 поколения + аминогликозиды + метронидазол;

2) при локализации очага в костях и/или мягких тканях – цефалоспорины + аминогликозиды;

3) при локализации очага в легких – цефалоспорины 2–3-й генерации или аминогликозиды;

4) при подозрении на смешанную инфекцию (аэробы + анаэробы) – клафоран или клиндамицин.

В последующем, после уточнения характера микрофлоры, вносили коррекцию с учётом чувствительности возбудителя. В случаях тяжелого сепсиса в качестве стартовой терапии назначали препараты из группы карбапенемов и фторхинолонового ряда.

Продолжительность антибиотикотерапии определялась индивидуальными особенностями течения заболевания. Критериями ее прекращения служили: стойкая нормализация (10 дней и более) температуры тела, ликвидация инфекционных очагов, нормализация показателей спонтанной агрегации лейкоцитов.

Программа инфузионной терапии – с соотношением коллоидов и кристаллоидов от 1:3 до 1:5. Объем инфузионной терапии определялся возрастными физиологическими потребностями, наличием или отсутствием дефицита воды, темпом диуреза и необходимостью водной нагрузки с целью дезинтоксикации.

Больные в группе с локальной инфекцией получали традиционную антибактериальную и симптоматическую терапию. При локальной гнойной инфекции терапия заключалась во вскрытии и дренировании гнойных очагов с проведением местной санацией антисептическими растворами и физиотерапевтическими процедурами. Антибиотикотерапия назначалась по показаниям.

Распределение больных по методу лечения

Способы лечения		Группы больных		Всего
		Септицемия, n = 109	Хирургический сепсис, n = 54	
Основная группа, n = 125	Первая подгруппа	38	18	56
	Вторая подгруппа	26	11	37
	Третья подгруппа	23	9	32
Группа сравнения (традиционное лечение), n = 38		22	16	38
Итого		109	54	163

Обязательным компонентом интенсивной терапии хирургического сепсиса являлось проведение адекватной предоперационной подготовки, направленной на устранение основных патологических синдромов, угрожающих организму больного ребенка. Продолжительность подготовки определяли степенью тяжести выявленных нарушений.

Распределение больных по группам в зависимости от примененных лечебно-тактических подходов представлено в таблице 5.1, из которой видно, что, в зависимости от способа лечения, все больные были разделены на две клинические группы.

Основную группу составили 125 больных, которым проводилось поэтапное комплексное дифференцированное лечение сепсиса.

Первая подгруппа – 56 больных сепсисом, получавших на фоне традиционной базисной терапии селективную деконтаминацию (пероральные антибиотики и энтеросорбент Смекта) и нейрометаболическую терапию (актовегин).

Вторая подгруппа – 37 больных сепсисом, которым в комплексе с базисной терапией и селективной деконтаминацией включали сеансы УФО крови.

Третья подгруппа – 32 пациента с сепсисом, к которым на фоне применения вышеперечисленных методов применялся метод дискретного плазмафереза.

Группу сравнения составили 38 больных, которые получали традиционную терапию сепсиса, заключающуюся в антибактериальной терапии, инфузионно-детоксикационной и посиндромной терапии.

В процессе лечения и перед выпиской больных из стационара проводился мониторинг лабораторных показателей.

Сочетанная деконтаминация кишечника. Для этой цели использовали антибиотики, применяемые перорально, не всасывающиеся из кишечника и не оказывающие системного действия. Для быстрого подбора эффективной схемы деконтаминации индивидуально каждому больному применяли экспресс-метод «деконтаминация *in vitro*». Препараты для селективной деконтаминации вводили энтерально в течение суток 3 раза, после приема пищи, доза введения препаратов: эрсефурил (нифуросказид) – 250 мг/сут, фунистатин – 1 мл на одно введение. Длительность селективной деконтаминации варьировала от 5 сут. и более, что определялось индивидуально, в соответствии с тяжестью состояния больного, результатами лабораторных исследований в динамике заболевания.

Для энтеросорбции нами применен энтеросорбент на основе силиката глинозема – Смекта. 1 пакетик предварительно растворяли в 50 мл воды, давали младенцам по 15 мл, трехкратно между приемами пищи и энтерального антибиотика. Таким образом, в лечении сепсиса у детей первого года жизни в качестве метода сочетанной деконтаминации применена селективная деконтаминация кишечника в сочетании с энтеросорбцией.

Ультрафиолетовое облучение аутокрови. Ультрафиолетовое облучение крови выполняли аппаратом УФОК-М (производство Российской Федерации). Источник ультрафиолетового облучения – бактерицидная лампа ДРБ-8, спектр излучения которой приходится на длину волны 254 нм.

Кровь за 1 сеанс УФО облучали из расчета 2 мл на 1 кг веса больного с дозой квантовым воздействием 3,5 Дж/мл в течение 30 мин. Больные получали от 3 до 5 сеансов.

Дискретный плазмаферез. Показаниями для проведения дискретного плазмафереза у больных сепсисом были: инфекционно-токсический шок, выраженный эндотоксикоз, несостоятельность иммунитета, неэффективность примененных методов и средств интенсивной терапии.

Противопоказаниями к применению дискретного плазмафереза явились агональное состояние, нестабильная гемодинамика, аллергическая реакция на введение донорской плазмы и плазмозаменителей.

Для выполнения процедуры дискретного плазмафереза использовали рефрижераторную центрифугу со скоростью вращения ротора 2500–3500 об/мин, адаптированную для вмещения одноразовых 20 мл шприцев. Объем циркулирующей крови, плазмы и показателей гематокрита больных определяли по Миронову П.И. (2017) [87] (табл. 5.2).

Оптимальной скоростью эксфузии и реэксфузии крови являлось 5–6 мл/мин. Внутривенно перед началом эксфузии крови вводился гепарин из расчета 5–8 ЕД/кг массы тела. После этого под контролем гемодинамики проводили эксфузию крови больного в 20 мл одноразовый шприц с гемоконсервантом. Стабилизация крови осуществлялась гепарином в дозе 0,5–1,0 ед/мл.

После эксфузии крови в одноразовый шприц его помещали в рефрижераторную центрифугу и проводили центрифугирование контейнера (шприц с кровью) в течение 3 мин при 3100 об/мин.

Объем циркулирующей крови в зависимости от средней величины массы тела, длины и площади поверхности тела

Возраст	Масса (кг)	Длина (см)	Площадь (м ²)	ОЦК (мл)
1 мес.	4005–4500	56	0,24	300
3 мес.	5,5	60	0,3	450
6 мес.	7,5	65	0,35	600
1 год	10	75	0,43	750

После центрифугирования отделенная от форменных элементов плазма удалялась, и эритроцитарная масса реинфузировалась больному. После первой и второй эксфузии половина удаленного объема крови восполнялась донорской эритроцитарной массой, а остальное количество – собственной эритроцитарной массой с добавлением 2–5 мл 0,9% раствора хлористого натрия.

После третьей и четвертой эксфузии половина удаленного объема крови восполнялась 5% альбумином. После последующих эксфузий плазмопотерю компенсировали гипериммунной или нативной плазмой в полном объеме под контролем показателей гомеостаза.

Объем однократной эксфузии крови у детей зависел от показателей гемодинамики (АД, ЧСС), объема циркулирующей крови больного, возраста, массы тела больного и составил 1–5% от массы тела, а у детей с гипотрофией 3 степени – 0,5–1% массы тела.

Результаты эффективности разработанных схем лечения сепсиса у детей первого года жизни оценивали по результатам клинических данных, бактериологического исследования, по уровню содержания АСЛ к возбудителям, показателям эндо-

генной интоксикации и иммунологическими данными оценки, а также по оценке состояния ВНС по данным КИГ.

Хирургическое лечение

Лечение данного контингента больных представляло значительные трудности и предопределяло проведение комплекса неотложной интенсивной терапии и рациональной санации пиелического очага с целью предотвращения прогрессирования полиорганных дисфункций.

Для хирургического сепсиса особенно важна своевременная диагностика и санация основного пиелического очага и адекватная интенсивная терапия, способная прервать пусковые моменты патологического процесса. В соответствии с задачами исследования, с учетом того, что сепсис у детей является пограничным заболеванием между хирургией и педиатрией, нами не предполагалось проведение исследования эффективности хирургических вмешательств.

Хирургическое лечение гнойно-воспалительных заболеваний детей раннего возраста проводилось с учётом нозологической формы, этиопатогенеза и стадии заболевания, возникших осложнений. Обязательным компонентом интенсивной терапии считаем проведение адекватной предоперационной подготовки, направленной на устранение основных патологических синдромов, угрожающих организму больного ребенка.

Учитывая вышеизложенное, кратко приведем особенности и тактику проведения хирургических вмешательств на гнойных очагах при хирургическом сепсисе.

В отношении лечения гнойных хирургических инфекций применялась активная хирургическая тактика, направленная на рациональное дренирование и санацию всех гнойных очагов.

При ОГО у детей до 3-х месяцев хирургическая тактика заключалась в санации и дренировании очага в зависимости от стадии и распространенности процесса: при гнойном артрите



Рис. 5.1. Б-ной О., 1 мес., № и.б. 2830/209. Диагноз: острый гематогенный метаэпифизарный остеомиелит дистального метаэпифиза левой бедренной кости, осл. гнойным артритом левого коленного сустава.

Операция – артротомия левого коленного сустава

проводили пункционную санацию или по показаниям – артротомию, а при запущенных формах остеомиелита с явлениями параартикулярных флегмон – вскрытие остеомиелитических флегмон (рис. 5.1).

У детей первого года жизни более старшего возраста (старше 4–6 месяцев) наряду с вышеприведенными манипуляциями применяли дренирование костномозгового канала с помощью устройства для остеопункции и внутрикостных промываний.

При ОДЛ, осложненных пиотораксом и пиопневмотораксом на фоне комплексного интенсивного лечения, проводили пункционную санацию плевральной полости растворами антисептиков и по показаниям – торакоцентез и дренирование плевральной полости с помощью троакар-дренажа (А.М. Шамсиев, 1987).

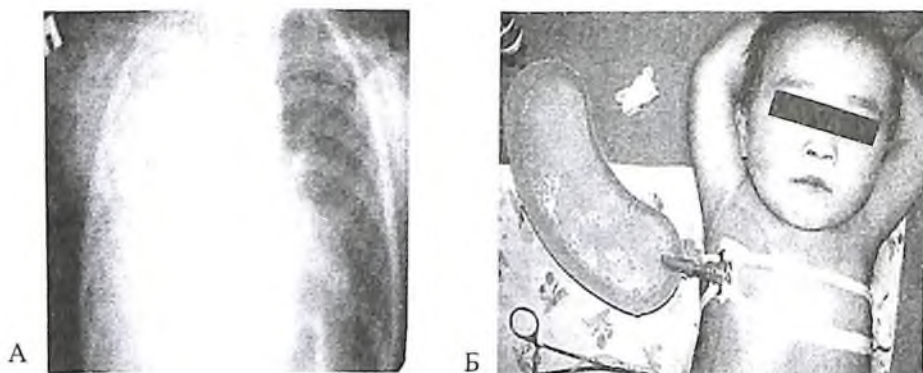


Рис. 5.2. Рентгенограмма б-ного с тотальным пиотораксом (А).
Операция – торакоцентез с установлением троакар-дренажа (Б)



Рис. 5.3. Б-ной Э., 1 мес., № и.б. 1600/255. Д-з: некротическая флегмона пояснично-крестцовой и ягодичной области. Сепсис. Нанесение множественных насечек на пораженную зону кожи с захватом здоровой ткани

Для промывания плевральной полости широко использовали озонированные растворы антисептиков с периодическим рентгенологическим (рентгенография грудной клетки) и УЗИ контролем в динамике (рис. 5.2).

При НФН производили множественные насечки кожи и подкожной клетчатки на пораженные участки с захватом здоро-

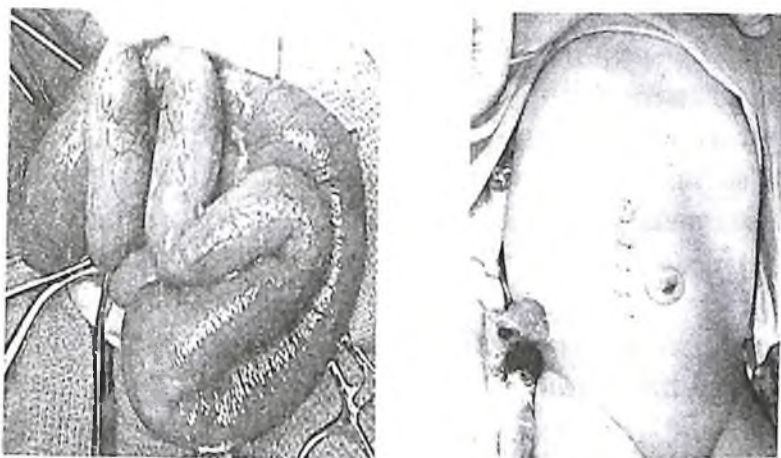


Рис. 5.4 Некротизирующий энтероколит с перфорацией тонкой кишки, осложненный перитонитом. Лапаротомия, энтеростомия

вой ткани и наложением повязок с гипертоническим раствором с последующей заменой на мазевые.

Такая методика позволяет уменьшить отёк в пограничной зоне и является профилактическим мероприятием для отграничения распространения процесса. В случае развития некроза кожи по мере четкого отграничения некротизированных участков проводили поэтапную некрэктомию.

При НЭК, осложненном перфоративным перитонитом, тактика хирургического лечения заключалась в лапаротомии, санации брюшной полости с наложением энтеростомии или колостомии с последующей реконструктивной операцией через 2–4 месяца (рис. 5.4).

При псевдофурункулезе хирургическое вмешательство заключалось во вскрытии гнойных очагов с местной озонотерапией и наложением повязок с антисептическими растворами.

При остром гнойном мастите под местной анестезией производили вскрытие гнойника радиальным разрезом с озонированием полости раны, наложением повязки с антисептическим раствором.

При остром парапроктите производили вскрытие гнояника радиарным разрезом с охватом крипты и дренированием раны с последующими мазовыми повязками.

При аденофлегмоне под местной анестезией производили вскрытие гнояника с озонированием полости раны, дренированием резиновым выпускником с наложением асептической повязки.

5.2. Эффективность сочетанной деконтаминации и нейропротекции в лечении сепсиса у детей первого года жизни (первая подгруппа)

Выявленные в процессе нашего исследования клиничко-лабораторные признаки свидетельствуют о глубоких нарушениях гомеостаза у детей первого года жизни с сепсисом, связанных с эндогенной интоксикацией, нарушением иммунного статуса и вегетативного регулирования организма больного. Учитывая это, при лечении детей с сепсисом использовалась совершенствованная комплексная этиотропная и детоксикационная терапии. Они проводились в дополнение к общепринятому использованию ингибиторов протеаз, антиоксидантов, антигистаминных препаратов и др. В комплекс этиотропной и дезинтоксикационной терапии входили:

- 1) рациональная антибактериальная терапия; при неадекватности ее эффективность всего комплексного лечения была кратковременной и безуспешной вследствие истощения защитных резервов организма;
- 2) хирургическая санация очага инфекции при септикопиемической форме сепсиса;
- 3) санация кишечника с целью предотвращения гиперколонизации и попадания токсинов во внутреннюю среду организма путем проведения сочетанной деконтаминации кишечника;

3) применение УФО крови, обладающего антиоксидантной активностью и свойством нейтрализовать эндогенные и микробные токсины в крови, и одновременно применение энтеросорбции, способствующей нейтрализации и связыванию токсинов в просвете кишечника;

4) выведение токсинов из организма путем адекватной поддержки функции органов, осуществляющих детоксикационные процессы (печени, почек, кишечника, легких).

В предыдущей главе нами установлено, что в формировании сепсиса у детей первого года жизни важную роль играет феномен транслокации бактерий из поврежденной кишечной стенки. Выраженность этого феномена зависела от уровня популяции бактерий в кишечнике, т.е. наряду с бактериями во внутреннюю среду проникали и эндотоксины, являясь механизмом эндогенного инфицирования и патофизиологическим звеном, поддерживающим и усугубляющим воспалительный процесс при сепсисе у детей младенческого возраста. Кроме того, в многочисленных экспериментальных работах подтверждено предположение о частичном поступлении эндогенных токсинов из крови в просвет кишечника, как орган элиминации. Исходя из этого, меры, направленные на нормализацию состава микрофлоры кишечника с предотвращением чрезмерной антигенной перегрузки иммунной системы, и коррекция эндотоксикоза со связыванием токсических веществ, в том числе токсинов бактерий и их метаболитов в просвете кишки, являются патогенетически обоснованными в лечении сепсиса у детей первого года жизни. Это явилось основанием для применения метода сочетанной деконтаминации кишечника с применением селективной пероральной антибиотикотерапии и энтеросорбции.

В качестве антибактериальной терапии при проведении сочетанной деконтаминации кишечника использовали антибиотики, которые не всасывались из желудочно-кишечного тракта

и действовали только на условно-патогенную флору, сохраняя бифидо- и лактофлору. К таким антибиотикам относятся эрсефурил, фунистатин, а также применялся метронидазол, при повышенных значениях – ЛЖК. Для предотвращения развития устойчивой флоры эти антибиотики применяли курсом по 5 дней (последовательно 3 курса). Продолжительность селективной деконтаминации кишечника определялась по результатам бактериологического и микроскопического исследования фекалий у детей с сепсисом. Энтеросорбция проводилась препаратом Смекта, из расчета 12–15 мл растворенного порошка, 3-кратно внутрь, через 1 час после приема лекарств и пищи. Продолжительность энтеросорбции определялась устранением клинических и лабораторных признаков интоксикации и в среднем составляла 10–15 дней.

Как выявлено, существенным фактором патогенеза сепсиса у детей первого года жизни является дисфункция ВНС, в основе которой лежат гипоксические поражения ЦНС в ante- и интранатальном периоде. В этой связи применение церебропротекторного препарата пептидной структуры актовегина является основой патогенетической коррекции, направленной на нормализацию нейровегетативной регуляции. Актовегин применяли из расчета 0,3–0,5 мл/кг внутривенно струйно в течение 10 дней. Такую терапию получали 56 больных, которые составили первую подгруппу.

Для определения эффективности сочетанной деконтаминации кишечника и актовегина использовались клинический анализ общего состояния больных и показателей эндотоксикоза, показателей вегетативного обеспечения и иммунореактивности. Полученные результаты сопоставлялись с группой сравнения, получавшей общепринятую базисную терапию.

Результаты изучения содержания АСЛ к возбудителям в крови больных в динамике проводимой терапии представлены в таблице 5.3. В результате проведенной терапии средние значения указанных показателей в 1-й группе с высокой значимостью отличаются от исходных значений, характеризуясь 2–3-кратным снижением содержания АСЛ по всем видам возбудителей ($P<0,001$). Также отмечается достоверно значимое снижение этих показателей по отношению к группе сравнения. Следует отметить, что содержание АСЛ снижается по отношению к некоторым возбудителям (стрептококк ($P<0,05$), клебсиелла ($P<0,01$)) и после традиционной терапии.

Таблица 5.3

Содержание циркулирующих АСЛ к возбудителям сепсиса у младенцев при СДК, % ($M\pm m$)

АСЛ к возбудителям	Контроль, $n = 30$	До лечения, $n = 129$	После лечения	
			Первая подгруппа, $n = 56$	Группа сравнения (после традиционной терапии), $n = 38$
Стафилококк	$2,3\pm 0,4$	$12,9\pm 0,6^{***}$	$4,6\pm 0,3^{***\wedge\wedge}$	$11,7\pm 0,2^{***\circ\circ\circ}$
Стрептококк	$1,8\pm 0,2$	$8,9\pm 0,8^{***}$	$3,8\pm 0,7^{**\wedge\wedge}$	$7,4\pm 0,7^{***\circ\circ\circ}$
Клебсиелла	$1,5\pm 0,1$	$16,8\pm 0,5^{***}$	$5,6\pm 0,3^{***\wedge\wedge}$	$14,8\pm 0,6^{***\wedge\wedge\circ\circ\circ}$
Протей	$1,7\pm 0,3$	$14,3\pm 0,9^{***}$	$7,0\pm 0,1^{***\wedge\wedge}$	$12,7\pm 0,8^{***\circ\circ\circ}$
Синегнойная палочка	$1,3\pm 0,04$	$15,2\pm 0,8^{***}$	$4,9\pm 0,2^{***\wedge\wedge}$	$14,7\pm 0,5^{***\circ\circ\circ}$
Грибы рода <i>Candida</i>	$1,9\pm 0,5$	$22,8\pm 0,6^{***}$	$12,2\pm 0,4^{***\wedge\wedge}$	$22,5\pm 0,7^{***\circ\circ\circ}$

Примечание: * – различия относительно данных группы здоровых значимы ($*** - P<0,001$), ^ – различия относительно данных группы до лечения значимы (^ – $P<0,01$, ^^ – $P<0,001$), ° – различия относительно данных 1 группы значимы (°°° – $P<0,001$).

Следовательно, в результате проведенной терапии в организме у детей первого года жизни с сепсисом происходит снижение антигенной нагрузки, о чем свидетельствует достоверное уменьшение содержания АСЛ практически по всем возбудителям. Хотя эти показатели и не достигали значений нормы, они были в 2–3 раза меньше, чем в группе больных, получавших традиционную терапию.

При исследовании показателей эндогенной интоксикации крови у детей первого года жизни первой подгруппы, в отличие от больных группы сравнения, отмечается благоприятная динамика (табл. 5.4). Так, на 10-й день проведения сочетанной деконтаминации и применения актовегина содержание МСМ в сыворотке крови у детей первого года жизни этой группы достоверно ниже, чем в группе детей, получивших базисную терапию ($P < 0,05$).

Таблица 5.4

Показатели эндогенной интоксикации у детей с сепсисом при применении СДК и нейропротекции ($M \pm m$)

Показатели эндотоксикоза	Контроль, $n = 30$	Больные с сепсисом			
		До лечения, $n = 106$	Первая подгруппа, $n = 56$		Группа сравнения (после град. терапии), $n=38$
			на 10–12 день лечения	после лечения	
МСМ, усл.ед.	0,25±0,02	0,52±0,01**	0,31±0,02***	0,24±0,01*^	0,37±0,03***
ЦИК, усл. ед	1,04±0,02	3,1±0,1**	2,5 ±0,09*	2,1±0,04***^^	3,5±0,14****°°°
ПТК, ед.	27,5±1,1	47,2±2,5**	31,2±2,4***	28,1±2,7^^^	49,3±1,4****^°°°
ЛИИ, ед.	1,96±0,18	4,51±0,41***	3,5±0,43***	2,3±0,23^^^	4,4±0,15****°°°

Примечание: * – различия относительно данных группы здоровых значимы (* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы до лечения значимы (^ – $P < 0,05$, ^^ – $P < 0,01$, ^^ ^ – $P < 0,001$), ° – различия относительно данных 1 группы значимы (°° – $P < 0,01$, °°° – $P < 0,001$).

Известно, что при хроматографическом исследовании белкового состава химуса в содержимом кишечника у детей с гнойно-септическими заболеваниями преобладают протеины МСМ [64]. По-видимому, уровень его содержания в крови в значительной мере зависит от состояния кишечника, в частности, от гиперколонизации кишечника, что способствует увеличению содержания МСМ в просвете и может явиться звеном в механизме эндотоксикоза, в том числе при сепсисе. Вполне логично, что в результате сочетанной деконтаминации кишечника снижается содержание МСМ в просвете кишечника, что приводит к уменьшению их уровня в крови.

Содержание ЦИК в первой подгруппе больных по сравнению с показателями до лечения снижается в 1,4 раза ($P < 0,001$), а по сравнению с результатами группы с традиционной терапией после лечения – в 1,5 раза ($P < 0,001$). Однако по сравнению с показателями здоровых детей уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови у больных 1-й группы и группы сравнения еще остаются в 2,2 и 3,4 раза выше ($P < 0,001$). В первой подгруппе исходные показатели токсичности крови и ЛИИ статистически значимо снижаются в 1,7 и 1,9 раза и достигают показателей нормы, но у детей первого года жизни группы сравнения эти показатели имеют лишь тенденцию к снижению и достоверно превышают нормативные величины в 1,8 и 2,2 раза соответственно.

В первой подгруппе больных после полученного лечения отмечалось достоверное снижение показателя спонтанной агрегации лейкоцитов по сравнению с результатами до лечения и с группой сравнения после лечения ($P < 0,001$ в каждом случае), что является косвенным признаком снижения воспалительной активности в организме больного (табл. 5.5).

Динамика ПСАЛ и ИЯСН у детей при лечении сепсиса
с СДК ($M \pm m$) ($n=40$)

Параметр, норма	До лечения, $n = 20$	Первая подгруппа, $n = 56$		Группа сравнения (после трал. терапии), $n = 38$
		10–12 день	после лечения	
ПСАЛ $3,72 \pm 0,12$ ($n = 25$)	$13,1 \pm 0,5$ $P < 0,001$	$11,3 \pm 0,6$ $P < 0,001$ $P1 < 0,05$	$7,1 \pm 0,53$ $P < 0,001$ $P1 < 0,001$	$10,7 \pm 0,65$ $P < 0,001$ $P1 < 0,001$
ИЯСН $2,67 \pm 0,04$ ($n = 25$)	$2,35 \pm 0,03$	$2,29 \pm 0,04$	$2,45 \pm 0,03$	$2,41 \pm 0,04$

Примечание: P – показатель достоверности различий по сравнению с нормой, P1 – достоверность различий по сравнению с исходными данными.

Анализ влияния сочетанной деконтаминации и актовегина на состояние напряженности адаптивных механизмов, по данным КИГ, у детей первого года жизни с сепсисом (табл. 5.6) показал, что подобное лечение обуславливает тенденцию к повышению величин АМо и Δx , а также уменьшается значение ИН при параллельном, хотя и незначительном снижении величины Мо. Тем не менее, при лечении сепсиса достигнутые значения КИГ существенно отличаются от нормативных показателей. Отличие обусловлено за счет более низких значений Мо больных ($P < 0,05$), превышением величины АМо ($P < 0,001$), а также ИН ($P < 0,001$) и за счет более низких показателей у больных Δx ($P < 0,001$).

Хотя сочетанная деконтаминация и актовегин оказывают позитивное действие на показатели адаптивных реакций в организме в процессе лечения, полного восстановления в полной мере не достигается, что является вполне логичным, поскольку

Показатели кардионтервалографии у больных в зависимости от метода лечения

Показатели КИГ	Контроль, n = 38	Первая подгруппа, n = 56		Группа сравнения (после град. те- рапии), n = 38
		исходные данные	после лечения	
Мо, сек.	0,46±0,02	0,38±0,01*	0,38±0,01*	0,42±0,01
АМо, %	44±1,9	61±3,74***	62±2,7***	63±3,6***
Δх, сек.	0,32±0,006	0,032±0,006***	0,039±0,003***^	0,041±0,02***°
ИН, усл. ед.	478±17	2501±261***	2381±257***	2137±237***

Примечание: * – различия относительно данных группы здоровых значимы (* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы до лечения значимы (^ – $P < 0,05$), ° – различия относительно данных I группы значимы (° – $P < 0,05$).

тяжесть заболевания еще сохраняет свой определенный уровень за счет активности ряда патофизиологических процессов, могущих оказывать влияние на состояние адаптивных механизмов, что подтверждается сохранением гиперсимпатикотонии у обследованных детей.

Таким образом, применение новой тактики антибактериальной терапии, отличительными чертами которой являются щадящее отношение к становлению бифидо- и лактофлоры, активное управление эндогенной кишечной флорой путем применения селективной деконтаминации кишечника и совместное применение энтеросорбционной терапии, а также включение нейропротекторной терапии актовегином, позволяет устранить гиперколонизацию, предотвращая чрезмерную антигенную перегрузку, восстанавливает естественную детоксикационную функцию кишечника, поднимает адаптационные возможности больных младенцев на более высокий уровень, что существен-

но повышает эффективность базисной схемы лечения сепсиса у детей первого года жизни. Одним из преимуществ данного метода является то, что это не прерогатива специализированных клиник, его можно применять и на периферии.

Следует отметить, что из 54 больных, получавших сочетанную деконтаминацию кишечника и актовегин, позитивный ответ на примененное лечение наблюдался у 92,8% больных. Летальность в этой группе больных составила 7,14%.

5.3. Применение сочетанной деконтаминации, нейтропротекции и ультрафиолетового облучения крови у детей с сепсисом (вторая подгруппа)

В последнее время в лечении гнойно-септических заболеваний применяется метод квантовой гемотерапии – УФО крови. Изучены некоторые механизмы действия УФО крови на организм больного: усиление бактерицидных свойств крови, улучшение микроциркуляторных процессов в результате оксигенирующего влияния УФО. Однако, несмотря на многочисленные исследования по изучению биологического действия УФО крови в лечении сепсиса у детей первого года жизни с учетом особенностей течения сепсиса в этом возрасте, этот метод до конца не изучен.

Показаниями к назначению УФО крови явились недостаточная эффективность проведенной терапии, высокие показатели эндогенной интоксикации и снижение иммунной реактивности больного ребенка. Учитывалось, что у больных отмечалось выраженное снижение количества клеток, участвующих в фагоцитозе, более выраженная ингибция завершеного фагоцитоза, высокие уровни ЦИК и МСМ в сравнении. В определённой мере это обстоятельство послужило основанием для изыскания путей возможного усиления положительного эффекта сочетанной деконтаминации кишечника с проведением им УФО крови.

УФО крови проводили в условиях ОРИТ в процессе проведения интенсивной терапии у 37 детей в составе комплексной базисной терапии 3–5 процедур. Эффективность данной терапии определялась по клиническим данным, показателям иммунной реактивности и эндогенной интоксикации. Полученные результаты сравнивали с исходными значениями у этих же больных. Для определения эффективности УФО крови в комплексе традиционной терапии с селективной деконтаминацией кишечника и энтеросорбцией проводилась оценка клинических тестов в динамике заболевания.

У детей с хирургическим сепсисом УФО крови проводили после хирургического санирования очага гнойной инфекции, предварительная адекватная санация кишечника от условно-патогенной микрофлоры в результате полученной селективной деконтаминации и энтеросорбции у ребенка. Этот факт является наиболее важным в клиническом плане обстоятельством для назначения УФО-терапии, так как под действием УФО улучшается микроциркуляция в тканях, в том числе и в очаге поражения, что приводит к неизбежному «выбросу» бактерий и токсинов в сосудистое русло, что сопровождается повышением температуры и ознобом. Данное обстоятельство позволяет обосновать одно из противопоказаний к назначению метода УФО терапии. Появление температурной реакции после реинфузии УФО – аутокрови следует расценивать как диагностический критерий неполной санации первичного гнойного очага или формирования нового, либо наличие клинически недиагностированного пиемического очага гнойной инфекции, что в какой-то степени помогает в диагностике этих осложнений.

Результаты клинической эффективности УФО крови по динамике купирования отдельных симптомов и синдромов в целом показали, что в процессе УФО крови у большинства исследуемых больных отмечается отчетливый диуретический

эффект, который регистрируется в первые 30–40 минут УФО крови. Установлено нейролептическое и анальгетическое действие процедур, которое проявляется появлением признаков мышечной релаксации, успокоением ребенка, сонливостью. По-видимому, в механизме эффекта процедур решающую роль играет восстановление микроциркуляции и оксигенации в очаге поражения, что приводит к уменьшению отека и сдавления пораженных тканей, улучшению оттока лимфы крови и ускоренному выведению токсинов и продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (табл. 5.7).

Улучшается морфофункциональное состояние лейкоцитов при действии УФО крови и сочетанной деконтаминации кишечника. Так, о восстановлении миграционной способности

Таблица 5.7

Показатели эндогенной интоксикации у детей с сепсисом при применении УФО крови ($M \pm m$)

Пок-ли ЭИ	Контроль, $n = 30$	До лечения	Вторая подгруппа, $n = 37$		Группа сравнения (после град. терапии), $n=38$
			10–12 день	после лечения	
МСМ, усл. ед.	0,25±0,02	0,53±0,01**	0,38±0,01**^	0,29±0,02***^	0,37±0,03***
ЦИК, усл. ед.	1,04±0,02	3,5 ±0,09**	2,8±0,08***^^	2,4±0,1***^^	3,5±0,14***°°°
ПТК, ед.	27,5±1,1	53,7±2,1**	43,3±2,3^^^	29,3±2,4^^^	49,3±1,4***^°°°
ЛИИ, ед.	1,96±0,18	4,53±0,41***	2,5±0,5^^	2,5±0,5^^	4,4±0,15***°°°

Примечание: * – различия относительно данных группы здоровых значимы (* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы до лечения значимы (^ – $P < 0,05$, ^^ – $P < 0,01$, ^^ – $P < 0,001$), ° – различия относительно данных 1 группы значимы (°° – $P < 0,01$, °°° – $P < 0,001$).

Показатели ПСАЛ и ИЯСН у детей с сепсисом в зависимости от метода лечения, подгруппа В, $M \pm m$

Параметр, норма	До лечения, $n = 20$	Вторая подгруппа, $n = 56$		Группа сравнения (после традиционной терапии), $n = 38$
		на 12 день	после лечения	
ПСАЛ $3,72 \pm 0,12$ ($n = 22$)	$16,1 \pm 0,7$ $P < 0,001$	$13,5 \pm 0,6$ $P < 0,001$ $P1 < 0,05$	$8,7 \pm 0,61$ $P < 0,001$ $P1 < 0,001$	$10,7 \pm 0,65$ $P < 0,001$ $P1 < 0,001$
ИЯСН $2,67 \pm 0,04$ ($n = 22$)	$2,27 \pm 0,03$	$2,28 \pm 0,04$	$2,63 \pm 0,04$	$2,41 \pm 0,04$

Примечание: P – показатель достоверности различий по сравнению с нормой, P1 – достоверность различий по сравнению с исходными данными.

лейкоцитов свидетельствует достоверное снижение показателя спонтанной агломерации лейкоцитов в сравнении с исходными показателями (табл. 5.8). Увеличение полисегментоядерных нейтрофилов связано, скорее, с реперфузией клеток с периферии, на фоне улучшения микроциркуляции в тканях под действием УФО крови.

Проведение процедуры в большинстве случаев сопровождается отчетливым увеличением поглотительной функции и микробиоцидной способности лейкоцитов. Они регистрировались непосредственно после облучения и нарастали в течение суток и после повторных процедур.

Интенсивность фагоцитоза у детей с сепсисом при включении УФО крови и сочетанной деконтаминации кишечника в комплексную терапию достаточно быстро достигала уровня, свойственного локальной инфекции (табл. 5.9).

Состояние показателей фагоцитоза у детей первого года жизни при сепсисе в зависимости от метода терапии, $M \pm m$

Показатели фагоцитоза	Норма	Вторая подгруппа, $n = 37$		Группа сравнения (после град. терапии), $n = 38$
		до лечения	после лечения	
ПФ, %	$50,2 \pm 1,7$	$42,0 \pm 2,4^{**}$	$48,4 \pm 1,4^{\wedge}$	$47,4 \pm 1,2^{*\wedge\wedge\circ\circ}$
ИФ, ед.	$3,52 \pm 0,07$	$2,8 \pm 0,06^{***}$	$3,45 \pm 0,04^{\wedge\wedge}$	$3,3 \pm 0,05^{*\wedge\wedge\circ\circ}$
ПЗФ, ед.	$1,2 \pm 0,11$	$0,9 \pm 0,13$	$1,3 \pm 0,12^{\wedge}$	$2,6 \pm 0,13^{***\wedge\wedge\circ\circ}$

Примечание: * – различия относительно данных группы сравнения значимы (* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы до лечения значимы (^ – $P < 0,05$, ^^ – $P < 0,001$), ° – различия относительно данных группы через сутки значимы (°° – $P < 0,01$, °°° – $P < 0,001$).

Таким образом, анализ данных о действии УФО крови и сочетанной деконтаминации кишечника при лечении сепсиса у детей первого года жизни свидетельствует о том, что благодаря ему в кровяное русло поступают лейкоциты, обладающие повышенной функциональной активностью. Кроме того, метод оказывает лечебно-оздоровительное действие на структурно-функциональную перестройку лейкоцитов.

Итоги позитивного влияния УФО крови на эффективность купирования клинических проявлений сепсиса имеют в своей основе не только улучшение неспецифических иммунных реакций через повышение количественного, качественного и функционального состава лейкоцитов, как указано выше. Данный эффект имеет в своей основе также активное воздействие энергии квантовой терапии на показатели иммунных реакций.

После УФО крови изменяется уровень сенсibilизированности лимфоцитов к тканевым антигенам, так отмечается достоверное снижение АСЛ к ткани легких ($P < 0,05$), миокарда ($P < 0,01$), мозга ($P < 0,05$) и печени ($P < 0,05$) у детей с сепсисом.

Проведенные исследования частично подтвердили обоснованность и целенаправленность сочетания деконтаминации кишечника с УФО. В результате проведения последней существенно активизировалась фагоцитарная активность, что подтверждается увеличением значений показателей, характеризующих поглотительную активность и, что очень важно, завершённый фагоцитоз оказывает более выраженное позитивное влияние на анализируемые параметры показателей спонтанной агломерации лейкоцитов и сегментированность нейтрофилов с увеличением в периферической крови гиперсегментированных клеток ($P < 0,001$), по некоторым показателям отмечено нарастание иммунной реактивности.

Анализ влияния УФО крови при одновременном включении вегетотропных препаратов на состояние адаптационных механизмов у детей при сепсисе показал, что подобная процедура обуславливает уменьшение ИН (2415 ± 235 у.е.) за счёт увеличения Δx относительно исходных ($P < 0,05$), а также уменьшения величины АМо ($P < 0,01$) (табл. 5.10).

Таблица 5.10

Показатели кардиоинтервалографии у больных в зависимости от метода лечения

Показатели КИГ	Контроль	Вторая подгруппа, $n = 37$		Группа сравнения (после традиционной терапии), $n = 38$
		исходные данные	после лечения	
Мо, сек.	$0,46 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,01^*$	$0,41 \pm 0,02^*$	$0,38 \pm 0,01^*$
АМо, %	$44 \pm 1,9$	$63 \pm 2,4^{***}$	$66,1 \pm 2,2^{***}$	$63 \pm 3,6^{***}$
Δx , сек.	$0,10 \pm 0,003$	$0,04 \pm 0,005^{***}$	$0,052 \pm 0,003^{***\wedge}$	$0,039 \pm 0,003^{***\wedge}$
ИН, усл.ед.	478 ± 17	$2592 \pm 247^{***}$	$2415 \pm 235^{***}$	$2381 \pm 125^{***}$

Примечание: * – различия относительно данных группы здоровых значимы (* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы до лечения значимы (^ – $P < 0,05$), ° – различия относительно данных I группы значимы (° – $P < 0,05$).

В целом влияние УФО крови с сочетанной деконтаминацией в большей или меньшей степени проявляется на всех показателях КИГ, что объясняет положительное влияние его на вегетативное обеспечение, реализуется через стабилизацию медиаторов ведущих звеньев ВНС.

В этой группе больных летальность была у 3,1% (1) больного.

5.4. Применение сочетанной деконтаминации, нейропротекции, ультрафиолетового облучения крови и дискретного плазмафереза в лечении сепсиса у детей первого года жизни (третья подгруппа)

У больных сепсисом детей вышеуказанные методы детоксикации оказались недостаточно эффективными. У этих больных течение болезни было наиболее тяжелым, вследствие развития у них органических дисфункций с вовлечением 3–4 и более систем. Это было основанием для проведения им процедур экстракорпоральной детоксикации методом дискретного плазмафереза (ДПА), как менее травматичного и наиболее эффективного. При проведенном исследовании было установлено, что для достижения хорошего клинического эффекта требуется в среднем 2 сеанса ДПА.

Токсичность крови после сеанса ДПА снижается, достигая нормативных значений, тогда как у детей с традиционной терапией токсичность крови, незначительно снижаясь, не достигает нормы. Высокие значения ЦИК и МСМ после 2-х сеансов ДПА значительно снижаются и достигают нормы к 15-м суткам, тогда как в группе сравнения сохраняются достоверно высокими (табл. 5.11).

Показатели эндогенной интоксикации у детей с сепсисом ($M \pm m$)

Показатели ЭИ	Контроль, $n = 30$	Больные с сепсисом			Группа сравнения (после традиционной терапии), $n = 38$
		До лечения, $n = 28$	Третья подгруппа, $n = 32$		
			На 10–12 день	после лечения	
МСМ, усл. ед.	$0,25 \pm 0,02$	$0,57 \pm 0,02^{**}$	$0,31 \pm 0,02^{***\wedge}$	$0,24 \pm 0,02^{***\wedge}$	$0,37 \pm 0,03^{***}$
ЦИК, усл. ед.	$1,04 \pm 0,02$	$3,6 \pm 0,08^{**}$	$3,1 \pm 0,1^{***\wedge}$	$2,7 \pm 0,03^{***\wedge}$	$3,5 \pm 0,14^{***\circ\circ}$
ПТК, ед.	$27,5 \pm 1,1$	$63,8 \pm 2,7^{**}$	$49,1 \pm 2,5^{\wedge\wedge}$	$32,3 \pm 2,5^{\wedge\wedge}$	$49,3 \pm 1,4^{***\wedge\circ\circ}$
ЛИИ, ед.	$1,96 \pm 0,18$	$4,9 \pm 0,4^{***}$	$2,5 \pm 0,5^{\wedge}$	$2,5 \pm 0,3^{\wedge}$	$4,4 \pm 0,15^{***\circ\circ}$

Примечание: различия относительно данных группы здоровых значимы (* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы до лечения значимы (^ – $P < 0,05$, ^^ – $P < 0,01$, ^^ – $P < 0,001$), ° – различия относительно данных 1 группы значимы (°° – $P < 0,01$, °°° – $P < 0,001$).

Также достоверно изменялись показатели ПСАЛ и ИЯСН у детей с сепсисом в зависимости от метода лечения (табл. 5.12).

Положительный детоксикационный эффект экстракорпорального ДПА при условии его адекватного применения проявлялся и в улучшении показателей КИГ с четкой положительной динамикой АМо, Мо и ИН, который составил 2173 ± 132 у.е. в сравнении с исходными значениями у этих больных до применения ДПА (табл. 5.13).

Изучение влияния процедур ДПА на клиническое течение сепсиса у детей первого года жизни показало относительно быстрое улучшение общего состояния больных – снижение температуры тела с $38,5$ до $37,3$ °С, нормализацию сердечно-сосудистой деятельности, исчезновение гепатолиенального синдрома, – связанное с выраженным детоксикационным эффектом плазмафереза. При этом в группе сравнения (получав-

ших базисную терапию) лихорадка и признаки полиорганной недостаточности сохранялись значительно дольше.

Таблица 5.12

Показатели ПСАЛ и ИЯСН у детей с сепсисом в зависимости от метода лечения, подгруппа С, M±m

Параметр, норма	До лечения, n = 20	Третья подгруппа, n = 32		Группа сравнения (после традиционной терапии), n = 38
		10–12 день	после лечения	
ПСАЛ 3,72 ± 0,12 (n = 25)	18,2 ± 0,6	15,1 ± 0,7**	11,0 ± 0,72***	10,7 ± 0,65***
ИЯСН 2,67 ± 0,04 (n = 25)	2,1 ± 0,04	2,5 ± 0,04***	2,83 ± 0,04***	2,41 ± 0,04***

Примечание: * – различия относительно данных до лечения значимы (** – P < 0,01, *** – P < 0,001).

Таблица 5.13

Показатели кардиоинтервалографии у больных в зависимости от метода лечения

Показатели КИГ	Норма	Исходные данные, n = 32	Третья подгруппа после лечения, n = 32	Группа сравнения (после традиционной терапии), n = 38
Мо, сек.	0,46 ± 0,02	0,41 ± 0,01*	0,38 ± 0,07*	0,42 ± 0,01
АМо, %	44 ± 1,9	64 ± 3,74***	59,6 ± 2,3***	63 ± 3,6***
Δх, сек.	0,10 ± 0,003	0,04 ± 0,005***	0,061 ± 0,004***^	0,03 ± 0,01***°
ИН, усл.ед.	478 ± 17	2810 ± 271***	269 ± 217***	2542 ± 237***

Примечание: * – различия относительно данных группы здоровых значимы (* – P < 0,05, ** – P < 0,01, *** – P < 0,001), ^ – различия относительно данных группы до лечения значимы (^ – P < 0,05), ° – различия относительно данных 1 группы значимы (° – P < 0,05).

Анализ иммунологических показателей выявил, что при применении ДПА достоверно значимо снижается уровень содержания иммуноглобулина М до значений, близких к адекватному иммунному ответу (табл. 5.14).

Таблица 5.14

Показатели клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от примененного лечения, М±m

Показатели	Контроль, n = 30	Третья подгруппа, n = 32		Группа сравнения (после град. терапии), n = 38
		до лечения	после лечения	
CD3+, %	55,4±0,84	49,3±1,15***	50,2±1,4	50,1±1,5**
CD3+, абс.	2,21±0,15	1,61±0,14**	1,71±0,11**	1,65±0,13**
CD4+, %	43,7±0,71	41,3±0,66*	39,1±0,24	41,7±0,35**
CD8+, %	8,07±0,18	9,16±0,22***	8,9±0,11***	9,45±0,12***°
CD4+/CD8+	4,92±0,4	3,72±0,3*	4,3±0,32	3,56±0,17***°
CD20+, %	13,8±0,63	10,8±0,70**	12,30±0,53	11,03±0,42***
CD20+, абс.	0,54±0,04	0,41±0,05*	0,48±0,04	0,43±0,07
IgA	1,53±0,12	0,86±0,11***	1,13±0,20*	0,88±0,31
IgM	1,72±0,08	2,52±0,08***	1,71±0,02*^^^	2,3±0,05***^°°
IgG	9,6±0,15	8,9±0,18**	9,1±0,16*	8,7±0,16***

Примечание: * – различия относительно данных группы здоровых значимы (* – P < 0,05, ** – P < 0,01, *** – P < 0,001), ^ – различия относительно данных группы до лечения значимы (^ – P < 0,05, ^^ – P < 0,01, ^^ ^ – P < 0,001), ° – различия относительно данных 1 группы значимы (°° – P < 0,01. °°° – P < 0,001).

Таким образом, анализ исследуемых показателей иммунного статуса, эндогенной интоксикации у больных сепсисом при применении в комплексной терапии, сочетанной деконтаминации кишечника, УФО крови и ДПА указывает на расширенное иммунокорректирующее свойство с активацией клеточного звена иммунитета при оптимизации содержания гуморальных

факторов, а также на их эффективное дезинтоксикационное действие.

Итог проведенного исследования приведен в таблице 5.15. Как показал сравнительный анализ лечебных мероприятий, в основной и контрольной группах отмечается статистически достоверный положительный результат предложенного метода. Продолжительность периода тяжелого состояния в контрольной группе равнялась $14,0 \pm 0,7$ дня, тогда как этот показатель в основной группе достигал 9,2 дней. Сроки нормализации температуры в контрольной и основной группах изменялись соответственно с $23,5 \pm 1,5$ суток до $14,4 \pm 0,1$ суток. Достоверно снизилась и летальность. Если в контрольной группе она достигала 15,4%, то в основной равнялась 4,8%.

Таблица 5.15

Клиническая эффективность способов лечения в исследуемых группах

Показатели	Традиционная терапия (n = 38)	Основная группа (n = 125)			Всего (n = 125)
		первая под-группа (n = 56)	вторая под-группа (n = 37)	третья под-группа (n = 32)	
Сроки нормализации температуры, сут.	$23,5 \pm 1,5$	$12,2 \pm 1,2$	$16,2 \pm 2,1$	$15,3 \pm 2,1$	$14,4 \pm 0,1^*$
Длительность пребывания на койке, к/д	$32,1 \pm 2,0$	$28,7 \pm 1,6$	$26,9 \pm 1,7$	$29,4 \pm 1,9$	$28,2 \pm 0,1^*$
Летальный исход, %	6 (15,4%)	4 (7,1%)	1 (2,7%)	1 (3,1%)	6 (4,8%)

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы ($p < 0,001$).

Таким образом, разработанный нами метод комплексной терапии сепсиса у детей раннего возраста является эффективным, позволяющим достичь снижения летальности, улучшения выздоровления детей, уменьшения сроков госпитализации в стационар.

5.5. Комплексный подход к реабилитации детей, перенесших сепсис

Отсутствие в период клинической ремиссии сепсиса у детей первого года жизни полной нормализации показателей гуморального и клеточного иммунитета вызывает необходимость диспансерного наблюдения за детьми и их реабилитационного лечения. Отдаленные результаты лечения изучены у 89 (58,9%) из 163 пролеченных больных.

При катамнестическом обследовании учитывались показатели физического, психомоторного развития, состояние функционирования органов и систем, состояние иммунного статуса по некоторым показателям гуморального и клеточного иммунитета, а также состояние вегетативного обеспечения адаптационно-приспособительных реакций по данным КИГ. Следует отметить, что дети, перенесшие сепсис, имели различные отклонения в развитии. Практически у каждого отмечались нарушения в формировании моторных функций. У значительного числа детей имелись стойкие нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, связанные с развитием приобретенной ферментопатии с периодическими проявлениями дисбактериоза 1–2-й степени, умеренные проявления гематомегалии, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. У всех детей отмечалась легкая или среднетяжелая степень железодефицитной анемии.

Проведенное комплексное лечение детей с сепсисом с применением сочетанной деконтаминации, УФО крови и, по показаниям, дискретный плазмаферез хотя и оказывали опосредованную неспецифическую иммунокоррекцию, однако некоторые показатели иммунитета все же оставались различными с нормативными значениями. В доступной литературе имеются сообщения о длительно сохраняющихся иммунных нарушениях у детей после перенесенного сепсиса. Практически у всех обследованных детей, получавших лечение, сохранялись отклонения со стороны иммунной системы в виде снижения хелперной активности Т-лимфоцитов, не нормализовывались уровни содержания иммуноглобулинов А, М, G. Это является обоснованием для проведения иммунореабилитации младенцам, перенесшим сепсис.

По данным КИГ, гиперсимпатикотония сохранялась у 43 (26,4%) детей, симпатикотония – у 92 (56,4%), у 17 (10,4%) была ваготония и у 11 (6,7%) наблюдалась эйтония. Индекс напряжения варьировал от 1589 до 2000 ед., т.е. характеризовал сохранившуюся напряженность адаптационных процессов у детей, перенесших сепсис и, возможно, может использоваться в качестве критерия повторного срыва механизмов адаптации, способствующего рецидиву сепсиса у этих детей. Сохранившиеся отклонения в функционировании симпатико-адреналовой системы, определяющие формирование вегето-висцеральных нарушений нейроэндокринных регуляций адаптационных процессов являются обоснованием необходимости включения в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий у детей первого года жизни, перенесших сепсис, ноотропных препаратов, физиологически регулирующих механизмы, воздействующие на нейромедиаторные системы мозга, метаболические и биоэнергетические процессы в нервной ткани.

С целью адекватной оценки при обеспечении комплексного системного подхода к проблеме реабилитации младенцев, перенесших сепсис, обследование проводили на 3-й мес., 6-й мес. и 12-й мес.

Комплекс восстановительной терапии сепсиса у детей первого года жизни включал следующие основные направления:

1. Коррекция биоценоза кишечника: а) применение пребиотиков (Хилак форте), при необходимости – проведение антимикотической терапии; б) обеспечение грудного вскармливания.

2. Иммунореабилитация.

3. Нейрометаболическая терапия.

Дети были разделены на 2 группы: 1-я группа получала комплекс реабилитационной терапии; препаратом выбора для иммунореабилитации детей этой группы после перенесенного сепсиса является человеческий рекомбинантный ИФН α – Виферон. Преимуществом Виферона является неинвазивный способ введения, длительное использование Виферона не вызывает побочных реакций у больных. Виферон применяли в периоде клинического благополучия в дозе 150 тыс. ед. 2 раза в сутки с введением суппозиторий через день в течение 3 месяцев. 2-я группа получала иммунокорректирующую терапию с Т-активиним в виде 0,01% раствора для инъекций, который вводится в дозе 25 мг/кг подкожно 1 раз в сутки в течение 10 дней. Препарат способствует нормализации нарушенных показателей Т-звена иммунитета и опосредованно влияет на функциональную активность В-лимфоцитов, обладает регулирующими свойствами на синтез лимфокинов, интерферона, влияет на этапы созревания, дифференцировки и развития Т-лимфоцитов. Результаты исследования гемограмм, иммунного статуса и фагоцитоза у исследуемых детей 1-й и 2-й групп приведены в таблице 5.16.

**Динамика некоторых клинических показателей у детей,
перенесших сепсис, в зависимости от реабилитации**

Группы		Положительная кривая массы тела		Нормальное психомоторное развитие		Кишечные дисфункции		Заболееваемость ОРИ		Рецидив септического процесса	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Через 3 мес.	1 группа, n = 35	46	51,7	15	16,8	23	25,8	0	0	0	0
	2 группа, n = 25	32	36,0	7	7,9	68	76,4	14	16,0	1	4,0
Через 6 мес.	1 группа, n = 33	65	73,0	27	30,3	13	14,6	0	0	0	0
	2 группа, n = 23	35	39,3	15	16,8	46	51,7	10	43,4	2	8,6
Через 12 мес.	1 группа, n = 35	79	88,8	69	77,5	5	5,6	0	0	0	0
	2 группа, n = 24	52	58,4	26	29,2	37	41,6	10	41,6	1	4,2

Через 3 месяца самочувствие больных обеих групп оставалось стабильно удовлетворительным. Прибавка массы имела положительную динамику у 51,4% и у 36,0% больных 1-й и 2-й групп соответственно. В этих группах кишечная дисфункция не отмечалась у 74,3% и 24% детей соответственно. У 17,1% детей 1-й группы психомоторное развитие уже соответствовало возрасту, а во 2-й оно отмечено в 8,0% случаях.

Иммунологические показатели еще отличались от нормальных величин, хотя в 1-й группе по таким показателям, как CD4⁺, IgA, фагоцитоз, отмечалась тенденция к увеличению.

Переносимость Виферона была удовлетворительной, побочных реакций не наблюдалось. Через 6 месяцев после начала

курса реабилитации состояние и самочувствие детей 1-й группы было стабильно удовлетворительным, клинических признаков воспаления не отмечалось. 74,3% детей догнали сверстников по массе, психомоторное развитие соответствовало возрасту у 31,4% детей. У 85,7% не отмечалось кишечной дисфункции. Рецидива септического процесса и острых респираторных инфекций за этот период времени в этой группе обследованных не отмечалось. Показатели содержания Т-хелперов в периферической крови, соотношение CD4+/CD8+, иммуноглобулинов А, G достоверно увеличились по сравнению с исходными значениями в начале периода восстановления и достигли нормальных значений к этому сроку реабилитации. Во 2-й группе в течение 6 месяцев у 4,0% детей отмечались эпизоды подъема температуры тела до субфебрильных цифр в сочетании с катаральными симптомами со стороны верхних дыхательных систем, расцененные как проявления интеркуррентной острой респираторной инфекции (табл. 5.16). Продолжительность ОРИ составила 10–12 дней. У 52,0% отмечалась дисфункция со стороны желудочно-кишечного тракта. Положительная прибавка массы была у 10 (40,0%) больных. К этому периоду психомоторное развитие соответствовало норме у 16,0% детей 2-й группы.

Такая же динамика клинических показателей была характерна и после 9 месяцев наблюдения: положительная кривая массы тела в 1-й группе составила 80,0%, а к 12 мес. – 88,6%, улучшилось развитие детей со стороны психомоторной активности у 57,1% – за 9 месяцев и 77,1% – за 12 месяцев наблюдения. Эпизоды кишечной дисфункции наблюдались у 11,4% за 9 месяцев и 5,7% за 12 месяцев реабилитационных мероприятий. В этой группе не отмечались случаи рецидива септического процесса и острой респираторной инфекции, тогда как из 2-й группы за 12 месяцев 16% детей были повторно госпитализированы, все дети неоднократно переносили ОРИ.

У 9 (36%) за 9 месяцев наблюдения и 40% за 12 месяцев имелись явления кишечной дисфункции. Нормальному психомоторному развитию соответствовали 6 (24%) и 7 (28%) за 9 и 12 месяцев наблюдения.

Иммунный статус у исследованных детей за период 6, 9 и 12 месяцев наблюдения быстрее восстанавливался среди детей 1-й группы: к 6-му месяцу по многим показателям иммунитета отмечалась нормализация: значения хелперных Т-лимфоцитов достигали нормы, а у 2-й группы детей этот показатель достоверно увеличивался лишь через 9 месяцев и достиг нормы через 12 месяцев. Такая же динамика изменений наблюдалась в показателях IgA, IgG, индекса фагоцитоза. Т-супрессоры оставались достоверно высокими на протяжении 6 месяцев в обеих сравниваемых группах, затем через 9 месяцев у 1-й группы детей нормализовались, а у 2-й группы детей оставались высокими и к 12-му месяцу наблюдения. Это отразилось и на показателе CD4⁺/CD8⁺, который был у 1-й группы достоверно выше показателей начала восстановительного к 6 месяцу, а к 9 месяцам соответствовал нормальным значениям. У 2-й группы этот показатель нормализовался к 12-му месяцу наблюдения (табл. 5.17).

Кроме того, при оценке частоты распределения различных типов исходного вегетативного тонуса в структуре обеспечения организма детей, перенесших сепсис, выявлены различия в зависимости от метода реабилитации (табл. 5.18). Так, у детей 1-й и 2-й групп начало восстановительного периода характеризовалось высокой активностью симпатического звена регуляции вегетативной нервной системы с увеличением частоты гиперсимпатикотонии по сравнению со здоровыми детьми. В последующие этапы отмечалось динамичное уменьшение частоты гиперсимпатикотонии и симпатикотонии в 1-й группе исследуемых детей. Одновременно отмечалось увеличение детей с эйто-

**Динамика показателей клеточного иммунитета и фагоцитоза
у наблюдавшихся детей**

Показатели	Норма	Начало восстанов. периода	Через 3 мес.		Через 6 мес.		Через 12 мес.	
			1 группа, n = 35	2 группа, n = 25	1 группа, n = 35	2 группа, n = 25	1 группа, n = 35	2 группа, n = 25
CD3+, %	55,4±0,84	50,8±1,3**	50,2±1,6**	50,3±1,4**	53,9±1,5	51,7±1,4*	55,9±1,5^^	52,4±1,2*
CD4+, %	43,7±0,71	39,2±0,56***	41,8±0,65^^^	39,7±0,89***	42,1±0,72^^	40,8±0,57***^	43,4±0,76^^^	42,5±0,74^^^
CD8+, %	8,07±0,18	8,9±0,14***	8,9±0,19**	8,8±0,13**	8,8±0,17**	8,8±0,15**	8,4±0,14^^	8,6±0,14*
CD4+/CD8+, %	4,92±0,4	4,4±0,10	4,7±0,12	4,5±0,21	4,8±0,1^^	4,6±0,16	5,04±0,12^^^	4,90±0,13^^
IgA, г/л	1,53±0,02	1,37±0,07*	1,48±0,07	1,37±0,03***	1,54±0,02^	1,43±0,05	1,54±0,07	1,53±0,04
IgM, г/л	1,72±0,08	1,73±0,05	1,75±0,06	1,78±0,04	1,73±0,03	1,83±0,05	1,77±0,04	1,9±0,03***^
IgG, г/л	9,6±0,15	8,9±0,15**	9,1±0,16*	9,0±0,15**	9,3±0,12^	8,9±0,13**	9,5±0,20^	9,4±0,14^
ИФ, %	52,6±2,2	48,5±1,4	51,2±1,2	48,7±1,4	51,7±0,9	49,3±1,1	52,6±1,2^	50,7±1,2
ИФ, ед.	4,9±0,3	3,2±0,5**	3,4±0,2***	3,6±0,4**	4,1±0,2*	3,9±0,3*	4,8±0,5^	4,3±0,6
ПЗФ, ед.	3,6±0,5	2,6±0,3	2,7±0,2	2,7±0,5	2,9±0,4	2,8±0,3	3,4±0,2^	3,0±0,4

Примечание: * – различия относительно данных нормы значимы (* – P < 0,05, ** – P < 0,01, *** – P < 0,001), ^ – различия относительно данных группы восстановительного периода значимы (^ – P < 0,05, ^^ – P < 0,001).

Частота распределения различных типов исходного вегетативного тонуса в структуре обеспечения организма детей, перенесших сенсис, в зависимости от метода реабилитации

Типы	Норма, n = 32		До реабилитации, n = 89		Через 3 мес.				Через 6 мес.				Через 12 мес.			
					1 группа, n = 50		2 группа, n = 39		1 группа, n = 50		2 группа, n = 39		1 группа, n = 50		2 группа, n = 39	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гиперсимпатикотония	0	0	16	26,6**	5	14,3*	4	16,0*	4	12,1*	3	13,0*	1	1	3	12,0*
Симпатикотония	12	37,5	34	56,7	19	54,2	17	68,0*	17	51,5	15	65,2*	14	14	17	68,0*
Ваготония	3	9,4	6	10	4	11,5	3	12,0	2	6,1	2	8,7	3	3	2	8,0
Эйтония	17	53,1	4	6,7***	7	20,0**	1	4,0***	10	30,3^^	3	13,0**	17	17	3	12,0**
Всего	32	100,0	60	100,0	35	100,0	25	100,0	33	100,0	23	100,0	35	35	25	100

Примечание: * – различия относительно данных нормы значимы (* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы до реабилитации значимы (^ – $P < 0,05$, ^^ – $P < 0,05$, ^^ – $P < 0,001$).

ний. Исходный уровень показателей КИГ в восстановительном периоде у детей 1-й группы постепенно приближался к такому у практически здоровых детей. Происходила перестройка взаимосвязей симпатического и парасимпатического отделов нервной системы по пути усиления последнего, проявляющегося увеличением показателей КИГ.

Следовательно, примененный комплексный подход к реабилитации детей, перенесших сепсис, с точки зрения оценки реактивности организма указывает на снижение напряжения механизмов адаптации, и в процессе поддержания гомеостаза не включаются более высокие уровни управления, свидетельствуя об определённой мере поддержания состояния удовлетворительной адаптации у детей 1-й группы.

Таким образом, проведенное сравнительное исследование в двух группах детей, получавших в реабилитационном периоде комплекс восстановительной терапии с проведением мер по коррекции биоценоза кишечника, нейрометаболическую терапию и иммунокоррекцию Вифероном, и детей, получавших только иммуномодулятор Т-активин, показало достоверную эффективность комплексного подхода в реабилитации. Сравнительно быстрый достигнутый положительный иммунологический эффект, хорошая переносимость препарата Виферон, неинвазивный путь введения и отсутствие побочных реакций при описанной методике иммунореабилитации позволяют рекомендовать данный препарат в комплекс иммунореабилитационных мероприятий у детей первого года жизни, перенесших сепсис.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Факторами риска развития сепсиса у младенцев являются: перинатальное поражение ЦНС, ранний перевод на искусственное вскармливание, белково-энергетическая недостаточность, а также наличие у их матерей тяжелой и среднетяжелой анемии, хронических инфекционных очагов ЛОР-органов, бронхолегочной и урогенитальной систем.

2. Клиническое течение сепсиса у младенцев характеризуется ПОН с наиболее частым вовлечением в патологический процесс легких, кишечника, ЦНС. Среди диагностических тестов определение АСЛ к тканям показало, что у младенцев в септический процесс вовлечены все жизненно важные системы, и при этом АСЛ увеличиваются пропорционально тяжести органной дисфункции.

3. Объективными критериями тяжести септического процесса у младенцев является: увеличение содержания в крови медиаторов воспаления: ФНО-альфа, IL-1Ra, MСM, а также высокие значения индекса напряжения вегетативной регуляции и повышение содержания ЛЖК в кале. Обнаруженная сильная положительная корреляционная связь между ПАЛ и ЛЖК доказывает их информативность в определении степени тяжести сепсиса у младенцев.

4. Сепсис у младенцев сопровождается недостаточностью вегетативной регуляции и дисрегуляцией иммунного ответа. При этом снижение CD4+/CD8+ и недостаточность факторов

гуморального иммунитета находятся в прямой корреляционной связи с выраженностью гиперсимпатикотонии и пропорциональны тяжести заболевания, что указывает на немаловажную роль нейроиммунных механизмов в развитии сепсиса у младенцев.

5. Выявление этиологического фактора сепсиса у младенцев методом АСЛ к возбудителям является более оптимальным в связи с ранней (до 1 суток) и отличающейся простотой диагностикой, позволяющей своевременно начать таргетную антибактериальную терапию.

6. Обнаруженное увеличение ЛЖК в кале, коррелирующее с уровнем МСМ в крови, указывает на влияние состава кишечной флоры на уровень эндогенной интоксикации при сепсисе у младенцев и требует корректирующих мероприятий.

7. Проведение в послеоперационном периоде у младенцев с сепсисом динамического мониторинга: ПСАЛ, МСМ в крови и ЛЖК в кале позволяет прогнозировать развитие осложнений.

8. Разработанный комплекс ранней диагностики сепсиса у младенцев обосновал, наряду с коррекцией водно-электролитных нарушений, кислотно-основного баланса в пред- и послеоперационном периоде, проведение таргетной антибактериальной терапии, нейропротекции и селективной деконтаминации кишечника, что позволило уменьшить сроки пребывания больных в стационаре на 3,9 койко-дня (с 32,1 до 28,2) и снизить летальность с 15,4% до 4,8%, что подтверждает эффективность разработанной нами тактики.

9. Комплекс реабилитационных мероприятий, включающий организацию правильного режима, рационального питания, нейропротекцию, иммунокоррекцию и восстановление микробиоценоза кишечника позволил в 2,1 раза улучшить показатели физического и нервно-психического развития детей, в 2,5 раза уменьшить частоту общей заболеваемости и снизить в 4,3 раза обострение сепсиса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более точного определения этиологического возбудителя сепсиса необходимо применение уровня АСЛ в крови к возбудителям, а для выявления ПОН – использование АСЛ к различным тканям.

2. Для определения характера воспалительного ответа, тяжести течения септического процесса информативными являются результаты исследования показателя спонтанной агрегации лейкоцитов (ПСАЛ) и ядерной сегментации нейтрофилов (ИЯСН), а также цитокинового профиля и АСЛ к тканям органов.

3. У детей с сепсисом с поражением 2-х органов необходимо, наряду с базисной терапией сепсиса, проведение сочетанной деконтаминации кишечника с применением пероральных антибактериальных препаратов (нифуроксазид, метронидазол, последовательно) и энтеросорбента (Смекта либо Энтеросгель) в течение 10 дней в дозе 12–15 мл 2 раза между кормлением и нейропротекцию (L-карнитин в дозе 20 капель однократно/сутки в течение 10 дней либо актовенин); при органной дисфункции по 3–4 системам – сочетанной деконтаминации и нейропротекции по вышеописанной схеме с УФО крови (3-кратно); при полиорганной недостаточности 4 и более органных дисфункций – сочетанной деконтаминации, нейропротекции, сеансов УФО крови по вышеописанной схеме и операции ДПА (2-кратно).

4. Комплекс восстановительной терапии сепсиса у детей первого года жизни должен включать следующие основные направления: 1) организация правильного режима и рационального питания: кормление материнским молоком, при его отсутствии – применение высокоадаптированных и лечебных смесей с пробиотиками); 2) коррекция микробиоты кишечника (Хилак форте, 30 капель 3 раза);

3) иммунореабилитация (Виферон в дозе 1500 ЕД/свечи по убывающей схеме: 1 свеча 1 раз в день – 10 дней, 1 свеча через день – 10 раз, затем 1 свеча – 2 раза в неделю – 4 недели); 4) нейрометаболическая терапия (кортексин – 0,5 мг/кг, 2 курса по 10 дней).

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Адамашвили Г.Г., Дгебуадзе М.А., Швангирадзе Е.В.* Эффективность плазмафереза при лечении хирургического сепсиса с полиорганной недостаточностью // *Новости хирургии.* – Том 19. – 2011. – № 1. – С. 68–71.

2. *Аксенов А.Н.* Использование прокальцитонинового теста в диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний и оценке эффективности антибактериальной терапии у новорожденных в раннем неонатальном периоде / *А.Н. Аксенов, И.И. Бочарова, Н.Ф. Башакин, М.В. Троицкая и др.* // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – М., 2014. – № 3. – С. 50–53.

3. *Алешина Р.М.* Иммунореабилитация: методы, иммунотропные препараты, принципы иммунотерапии // *Клінічна імунологія. Алергологія, Інфектологія.* – 2007. – № 4. С. 54–58.

4. *Алешина Р.М.* Синдром вторичной иммунной недостаточности: клинично-лабораторная характеристика // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* – 2007. – № 2 (07). <https://kiai.com.ua/>

5. *Алиев А.Л.* Клинико-патогенетические механизмы формирования внутрибольничных пневмоний у детей, оптимизация диагностических критериев и методов терапии. Автореф. дис. докт. мед. наук. – Ташкент, 2004. – 38 с.

6. *Алимов А.В.* Структура и формы реализации адаптивных и дисадаптивных реакций у новорожденных при токсико-септических состояниях. Дисс. ... докт. мед. наук. – Ташкент, 2008. – 32 с.

7. *Алимов А.В.* Влияние применения УФО крови на состояние лейкоцитов и адаптационные возможности организма при лечении сепсиса у детей первого года жизни // Педиатрия. – Ташкент, 2015. – № 3 – С. 45–48.
8. *Алмазов В.А.* и др. Физиология лейкоцитов человека. – JL: Наука. – 1979. – 232 с.
9. *Антонишкис Ю.А.* Сегментация ядер нейтрофилов: новый взгляд на природу явления // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 8. – С. 20–25.
10. *Антонов А.Г.* Объективные диагностические критерии сепсиса у новорожденных / А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина, Ю.В. Соколовская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – № 4 (4–5). – С. 113–115.
11. *Ардатская М.Д., О.Н. Минушкин, Г.А. Елаветина.* Нарушение баланса микрофлоры и ее коррекция // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 41. – С. 58–63.
12. *Ардатская М.Д.* Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции // Медицинский совет. – 2016. – № 14. – С. 88–95.
13. *Ароскин Е.В., Тузанкина И.А., Ковтун О.П., Шершнев В.Н., Мухамедзян М.Н., Уфимцева О.А.* Влияние применения пентаглобина в неонатальном периоде на динамику иммунологических параметров недоношенных детей на протяжении первого года жизни // Педиатрия. – 2007. – Том 86, № 1. – С. 40–44.
14. *Афанасьева А.И., Одинцова И.Н., Удут В.В.* Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: Общность и различия // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 4. – С. 67–71.
15. *Ахмадеева Э.Н., Валиулина А.Я.* Психомоторное развитие детей, перенесших неонатальную реанимацию // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 2. – С. 34–37.

16. *Ашиткова Н.В., Володин Н.Н., Дегтярева М.В.* и др. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина человека в терапии неонатального сепсиса и тяжелых неонатальных инфекций. – Педиатрия, 2009. – 867 (3). – С. 80–84.

17. *Багин В.А.* Острое почечное повреждение в структуре полиорганной недостаточности при тяжелом сепсисе. – Автореф. дисс....к.м.н. – 2011. – 21 с.

18. *Байбарина Е.Н., Зубков В.В., Михайлова О.И., Тютюник В.Л.* Состояние здоровья новорожденных, родившихся у женщин с плацентарной недостаточностью и инфекцией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 5. – С. 14–20.

19. *Барашнев Ю.И.* Роль гипоксически-травматических поражений головного мозга в формировании инвалидности с детства // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 4. – С. 41–46.

20. *Бархатова Н.А.* Детоксикационная и противовоспалительная терапия генерализованных форм инфекции мягких тканей // Хирургия. – 2009. – № 5. – С. 27–30.

21. *Бархатова Н.А.* Совершенствование диагностики и лечения сепсиса при гнойно-некротической инфекции мягких тканей на основе современной концепции его патогенеза. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2011. – 46 с.

22. *Белобородова Н.В.* Бактериемия и сепсис. – М., 2008. – 78 с.

23. *Белобородова Н.В.* Участие ароматических микробных метаболитов в развитии тяжелой инфекции и сепсиса // Анестезиология и реаниматология. – М., 2016. – Том 61. – № 3. – С. 202–209.

24. *Белобородова Н.В., Попов Д.А.* Тест на прокальцитонин: алгоритм применения и новые возможности: Пособие для врачей. – М., 2008 – 82 с.

25. *Белобородова Н.В., Туманян М.Р., Черневская Е.А., Попов Д.А., Ефремов С.О., Левченко Е.Г., Трунина И.И.* Современные

биомаркеры бактериальной инфекции в кардиохирургии новорожденных // *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2009. – № 1. – С. 48–55.

26. *Бережная Н.М.* Неспецифическая иммунотерапия аллергических заболеваний // *Аллергология и иммунология*. – 2005. – Том 6, № 2. – С. 127–128.

27. *Бирюкова Т.В., Ашиткова Н.В., Солдатова И.Г., Бабак О.А., Воронцова Ю.Н., Продеус А.П., Котов А.Ю., Симбирцев А.С., Дегтярева М.В.* Особенности диагностики системной воспалительной реакции при бактериальных инфекциях у новорожденных различного гестационного возраста // *Материалы Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Новые технологии в перинатологии»*. – М., 21–22 ноября 2006. – С. 56–57.

28. *Бирюкова Т.В., Солдатова И.Г., Володин Н.Н.* Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина 8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе // *Педиатрия*. – 2007. – Том 86, № 4. – С. 43–50.

29. *Бочкарева Н.М., Долгинова А.А., Антоненко А.Н.* Динамика состояния микрофлоры кишечника при использовании различных пробиотиков у детей с энтероколитом // *Материалы II конгресса детских врачей Союзного государства*. – М., 2011. – С. 109–110.

30. *Брегель Л.В., Павленок К.Н., Павленок Т.В., Каня О.В.* Сепсис в педиатрической практике: Пособие для врачей. – Иркутск, 2006. – 126 с.

31. *Будкевич Л.И.* Роль прокальцитонинового теста в ранней диагностике сепсиса у детей с обширными ожогами / Л.И. Будкевич, А.У. Лекманов, В.В. Сошкина // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – М., 2011. – № 6. – С. 107–113.

32. *Булава Г.В.* Предикторы сепсиса у пациентов с неотложными состояниями // *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. – М., 2017. – Том 1, № 6. – С. 13–19.

33. *Ватазин А.В.* Современные методы экстракорпоральной детоксикации при сепсисе // *Клиническая медицина*. – М., 2013. – Том 91, № 6. – С. 9–13.
34. *Вельков В.В.* Биомаркеры неонатального сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин // *Медицинский алфавит*. – 2016. – № 13. – С. 9–20.
35. *Вельков В.В.* Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. – М.: ЗАО «Диакон», 2015 – 117 с.
36. *Гельфанд Б.Р.* Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство. – 4-е изд., доп. и перераб. – Издательство МИА, 2017. – 408 с.
37. *Е.Г. Головня, А.В. Сотников, В.Н. Байкова, А.В. Лебедева.* Оценка прогностической значимости маркеров воспаления у детей с онкопатологией // *Онкопедиатрия*. – 2016. – № 4. – С. 292–296.
38. *Гисак С.* Патоморфоз возбудителей гнойно-септических заболеваний у детей: /Автореф. дисс... к.м.н. – 2012. – 23 с.
39. *Гисак С.Н., Шестаков А.А., Вечеркин В.А.* Ранняя диагностика острого гематогенного остеомиелита у детей с целью оптимизации его лечения // *Детская хирургия*. – 2014 – № 5. – С. 28–41.
40. *Гнусаев С.Ф.* Диагностическое значение холтеровского мониторинга в выявлении нарушений сердечного ритма и вегетативной дисрегуляции у новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию // *Вестник аритмологии*. – 2006. – № 4. – С. 48–52.
41. *Гнусаев С.Ф., Шibaев А.Н., Федерякина О.Б.* Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // *Педиатрия*. – 2006. – № 1. – С. 9–14.
42. *Громада Н.Е., Ковтун О.П.* Иммунные нарушения и биоэнергетическая недостаточность у детей с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы и их коррекция // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2007. – № 1. – С. 26–30.

43. Громов М.И. ЛПС-индуцированная активация иммунной системы при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Селективная ЛПС-сорбция / М.И. Громов, Л.П. Пивоварова, С.А. Шляпников // Инфекции в хирургии. – 2015. – Том 13, № 3. – С. 15–18.
44. Гудумак Е., Пасиковская Т., Бабуч В., Мальцев М., Жаблэ А., Хынку Г. Применение дискретного плазмафереза в комплексной интенсивной терапии гнойно-септических заболеваний у детей в возрасте до трех лет. – М., 2006. – 52 с.
45. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Уирченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. – 2007. – Том 6. – № 4. – С. 9–21.
46. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Уирченко Л.Н. Варианты развития острого системного воспаления. // Цитокины и воспаление. – 2008. – Том 7, № 2. – С. 9–17.
47. Гусев Е.Ю., Уирченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. – 2008. – Том 7, № 1. – С. 15–23.
48. Гушанова Н.А. Возможность индивидуализации применения пробиотиков для профилактики и коррекции дисбиозов / Гушанова Н.А., Блинов А.И. // Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения С.П. Боткина. – СПб., 2007. – 28–29.
49. Дегтярева М.В., Бирюкова Т.В., Володин Н.Н. Клинико-лабораторные особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка эффективности иммунозаместительной терапии пентаглобином. // Педиатрия. – 2008. – Том 87. – № 1. – С. 54–61.
50. Джагарян А.Д. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы // Сб. тез. Ташкент – 2009 – VI съезд педиатров Республики Узбекистан. 5–6 ноября – 153 с.

51. Диагностические и прогностические возможности прокальцитонина и С-реактивного белка при различных инфекционно-воспалительных процессах у детей/Е.В. Гиматдинова, Р.М. Хайруллина, М.И. Гарипова, Ю.М. Сотникова, С.Ю. Веселов // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 10. Часть 2 – С. 280–282.

52. Доклад Секретариата Всемирной организации здравоохранения: Совершенствование профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса. Исполнительный комитет Стосороковой сессии EB140/12 от 9 января 2017 г.

53. *Дуденко Л.А.* Пектинсодержащие препараты в послеоперационной инфузионной энтеральной зондовой коррекции нарушений гомеостаза при лечении абдоминального хирургического эндотоксикоза: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 с.

54. *Егоров А.Л.* Ранняя диагностика, прогнозирование течения и лечение сепсиса у детей с критическими ожогами. Автореф. дис. ...канд. мед. наук – СПб.,: Б. и., 2006. – 22 с.

55. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Основы общей патофизиологии. Ч. 1. – М., 2001. – 624 с.

56. *Захарова И.Н.* Роль прокальцитонинового теста в диагностике микробно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы у детей / И.Н. Захарова, Э.Б. Мумладзе, В.В. Кучсрова, В.И. Свинцицкая, Н.В. Гавеля // *Вопросы практической педиатрии*. – М., 2012. – № 2. – С. 58–63.

57. *Захарова Ю.А., Фельдблюм И.В.* Сравнительная характеристика микрофлоры, выделенной из очагов гнойно-септических инфекций с единичными и множественными случаями. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – М., 2009. – № 5 – С. 16–21.

58. *Зотова Н.В.* Новые интегральные показатели выраженности системной воспалительной реакции при сепсисе. /Автореф. Дисс. ...к. б. н. – Екатеринбург, 2008. – 24 с.

59. *Зубков В.В.* Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей. / В.В. Зубков, Е.Н. Байбарина, И.И. Рюмина, Д.Н. Дегтярев // *Акушерство и гинекология.* – М., 2012. – № 7. – С. 45–49.
60. *Иванов Д.О.* Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург, 2002. – 38 с.
61. *Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В.* Сепсис у детей. – М. – 2001. – 363 с.
62. *Истратов В.Г., Демидова В.С., Радионова С.С.* Использование газовой хроматографии и масс-спектрометрии для контроля состояния больных тяжелым сепсисом на фоне нутритивной поддержки // *Клиническая лабораторная диагностика.* – М., 2013. – № 9. – С. 60–63.
63. *Карсанов А.М., Ремизов О.В., Маскин С.С., Кульчиев А.А.* Диагностика сепсиса // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* – СПб., 2016. – Том 175, № 6. – С. 98–103.
64. *Клычникова Е.В., Оазина Е.В., Рей С.И., Александрова И.В., Годков М.А.* Оценка прогностической значимости биохимических маркеров окислительного стресса, эндогенной интоксикации и сосудистой регуляции в развитии неблагоприятных исходов у больных сепсисом // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* – М., 2016. – № 2. – С. 25–30.
65. Комплексное лечение больных с осложненными формами рожи / М.П. Королев, Ю.А. Спесивцев, О.А. Толстов [и др.] // *Вестник хирургии.* – 2010. – Том 159, № 4. – С. 64–69.
66. *Козлов В.К.* Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок как смысловые и клинические категории (общая методология диагностики) // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* – 2008. – № 2 (13). – С. 39–50.

67. *Козлова Е.М.* Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. – Нижний Новгород, 2009. – 36 с.

68. *Козначеева Л.Ф., Ишкова Н.С.* Методы коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей. – Новосибирск, 2007. – 48 с.

69. *Коплатадзе А.М., Носов В.А., Проценко В.М.* Ультрафиолетовое облучение крови в комплексном лечении больных острым парапроктитом // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 94–96.

70. *Краснова Е.И.* Стрептококковая инфекция. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ. – 2015. – 160 с.

71. *Кречтова А.В., Галстян Г.М.* Оценка тяжести состояния больных сепсисом в динамике по соотношению фибринолитической и антикоагулянтной активности плазмы крови // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Том 54. – № 6. – С. 23–29.

72. *Кудрявцева Л.Г.* Пейзаж и частота выявления возбудителей гнойно-септических инфекций от новорожденных в течение первого года функционирования перинатального центра / Л.Г. Кудрявцева, Н.Г. Зуева, В.И. Сергевнин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – М., 2013. – № 4. – С. 61–64.

73. *Кулагина Л.Ю., Матвеев В.Ю., Валиуллина И.Р., Хасанов Р.М.* Использование ПЦР-РВ для определения тактики антибактериальной терапии при гнойно-септических осложнениях у пациентов отделения торакальной хирургии // Практическая медицина. – 2016. – Том 1. – № 2. – С. 45–49.

74. *Курзина Е.А.* Катамнез детей, перенесших сепсис в неонатальном периоде: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург. – 2010. – 26 с.

75. *Лекманова У., Миронов П.И., Руднов В.А., Кулабухов В.В.* Современные дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018 – Том 15. – № 4 – С. 61–68

76. *Леонов В.В.* Рост и экспрессия факторов вирулентности условно-патогенных микроорганизмов в сыворотке крови при разных вариантах гомеостаза железа: научное издание / В.В. Леонов, И.А. Булатов, А.Ю. Миронов // Клиническая лабораторная диагностика. – М. – 2016. – Том 61, № 8. – С. 498–501.

77. *Клычникова Е.В.* Оценка прогностической значимости биохимических маркеров окислительного стресса, эндогенной интоксикации и сосудистой регуляции в развитии неблагоприятных исходов у больных сепсисом // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – М., 2016. – № 2. – С. 25–30.

78. *Мадаминов М.С., Маматкулов И.Х., Ахмедова М.Д.* Плазмидный профиль основных возбудителей неонатального сепсиса // Врачебное дело. – Киев, 2003. – № 5–6. – С. 43–46.

79. *Мальцева Л.А., Царев А.В., Волков А.О.* Оптимизация стратегий интенсивной терапии больных сепсисом на основе клинико-статистической модели PIRO // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 7. – С. 46–50.

80. *Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Лисничая В.Н., Базиленко Д.В.* Сепсис: традиции и инновации в терминологии, патогенезе, диагностике, интенсивной терапии – ради спасения и сохранения жизни больного // Медицина неотложных состояний. – 2017. – № 3 (82). – С. 86–92.

81. *Матвеев С.* Диагностическая значимость интегрального показателя эндогенной интоксикации при тяжелом сепсисе и септическом шоке // Врач. – М., 2014. – № 7. – С. 41–49.

82. *Махмудов О.С., Носирова Ш.С.* Факторы, влияющие на течение сепсиса у детей раннего возраста // Вестник врача. – Самарканд, 2008. – № 4. – С. 23–26.

83. *Махмудов О.С., Турсунов Ш.Б., Пулатова Р.З., Насирова Ш.С., Рожкова С.Н., Шагиясова Д.А., Собирова Ф.Б.* Реабилитация детей, перенесших сепсис в раннем возрасте // Вестник врача. – Самарканд, 2009. – № 4. – С. 46–49.

84. *Мешков М.В.* Инфузионная зондовая энтеросорбция в профилактике и лечении послеоперационных осложнений при абдоминальном хирургическом эндотоксикозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 с.

85. *Миронов П.И.* Проблемы и перспективы организации клинических исследований при сепсисе у детей // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 4. – С. 55–59.

86. *Миронов П.И.* Эволюция терминологии сепсиса у детей в последнее десятилетие. П.И. Миронов, Е.Ц. Цыденжапов, В.А. Михельсон // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 1. – С. 69–73.

87. *Миронов П.И., Лекманов А.У.* Диагностические и лечебные аспекты сепсиса в педиатрии с позиций Surviving Sepsis Campa // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии – 2013. – № 2. – С. 38–47.

88. *Можяев А.В., Иванов С.К., Баклушин А.Е., Акайзин Э.С., Можяева А.Н., Добромыслова Н.С.* Уровень летучих жирных кислот у детей с тяжелыми и осложненными заболеваниями верхних дыхательных путей // Перспективы и пути развития неотложной педиатрии – СПб., 2006. – № 2. – С. 45–49.

89. *Москалец О.В., Машиков А.Е., Друзик Е.З.* Сравнительная характеристика лабораторных методов диагностики инфекционной патологии в клинической практике // Педиатрия. – 2006. – № 5. – С. 32–35.

90. *Муллаева Л.Д., Низамова З.А.* Динамика иммунологических показателей у детей с перинатальным поражением ЦНС // Вестник врача. – Самарканд, 2008. – № 4. – С. 45–49.

91. *Мурашко Е.В.* Стандартная электрокардиограмма в диагностике пограничных изменений сердечно-сосудистой системы у детей / Е.В. Мурашко, М.Ю. Щербакова, Е.Г. Владимирова, Н.Г. Степанова // Педиатрия. – 2007. – № 2. – С. 36–39.
92. *Мухамеджанова Д.К.* Сепсис у новорожденных детей (этиология, клиника, патоморфология, лечение и профилактика). Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Ташкент, 2006. – 22с.
93. *Мухаметзян М.Н., Аронскинд Е.В., Ковтун О.П.* и др. Структура органной дисфункции у недоношенных детей с сепсисом // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. тез. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 52
94. *Мушкин А.Ю.* Вертебральные осложнения позднего сепсиса новорожденных // Хирургия позвоночника. – Новосибирск, 2016. – Том 14, № 4. – С. 78–83.
95. *Насырова Ш.С.* Коррекция эндогенной интоксикации с инфекционно-токсическим поражением нервной системы при сепсисе у детей раннего возраста // Педиатрия. № 4. – Ташкент. – 2016. – С. 40–42.
96. *Насырова Ш.С.* Определение уровня эндогенной интоксикации при сепсисе у детей раннего возраста // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 6. – С. 44–46.
97. *Никонов В.В., Соколов А.С., Феськов А.Э.* Сепсис от древности до современности. Взгляд сквозь века // Медицина неотложных состояний – 2017. – №3. – С. 73–81.
98. *Нурмухамедов Х.К.* Острые расстройства кровообращения при септическом шоке у детей раннего возраста / Х.К. Нурмухамедов, Р.Х. Дунанов // Хирургия Узбекистана. – Ташкент, 2003. – № 3. – С. 56–60.
99. *Олеидарь Н.В.* Адаптивные реакции сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных детей с очень низкой массой тела при рождении // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 111–112.

100. *Ортикбаев Ж.О.* Показатели уровня прокальцитонина и С-реактивного белка как предиктора развития септического шока у детей // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017. – № 3. – С. 78–81.

101. *Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В.* Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 7–78.

102. Патологии у новорожденных детей: Р.А. Авдеева, Э.Ф. Старых, Н.Л. Прокопцева, Е.Г. – Нейман – СПб, Феникс, Издательские проекты. – 2007. – 124 с.

103. *Пафомова, Г.А.* Экспресс-метод определения токсических свойств крови и лимфы с помощью парамеций при экзо- и эндотоксикозах Текст. / Г.А. Пафомова, Ф.А. Бурдыга, Н.А. Жирнова // Сов. мед., 1980. – №1. – С. 42–45.

104. *Петриков С.С.* Сепсис у больных с внутричерепными кровоизлияниями. Частота развития и влияние на исход заболевания. // Анестезиология и реаниматология. – М., 2011. – № 4. – С. 66–70.

105. *Петров Л.Н.* Бактериальные пробиотики: биотехнология, клиника, алгоритм выбора / Петров Л.Н. с соавт. // СПб.: ФГУП Гос. НИИ ОЧБ. – 2008. – 136 с.

106. *Петровская В.Г.* Микрофлора человека в норме и патологии. / В.Г. Петровская, О.П. Марко. – М.: Медицина, 1976. – 231 с.

107. *Покровский Е.Ж., Станкевич А.М., Айказин Э.С.* Диагностическое значение содержания летучих жирных кислот в крови и экссудате брюшной полости при распространенном перитоните // Вестник Ивановской медицинской академии – Т. 16. – № 2 – 2011. – С. 45–47.

108. *Поletaев А.Б.* Клиническая и лабораторная иммунология. Избранные лекции. – М.: МИА, 2007. – 184 с.

109. *Постников С.С.* Пути оптимизации антибактериальной терапии аминогликозидами и β -лактамами тяжелых инфекций у детей // Педиатрия. – 2007. – Том 86. – № 3. – С. 90–94.
110. *Потапнев М.П.* Фагоцитоз, апоптоз и воспаление // Иммунология. – 2014. – № 2. – С. 95–102.
111. *Потапнев М.П.* Иммунные механизмы стерильного воспаления // Иммунология. – 2015. – № 5. – С. 312–318.
112. *Потапнев М.П.* Молекулярные аспекты распознавания в иммунном и воспалительном ответе. // Здоровоохранение (Минск). – 2014. – № 5. – С. 18–27.
113. *Пулатова Р.З.* Методы иммунокоррекции сепсиса у детей раннего возраста и перспективные направления решения этой проблемы в педиатрии: обзор / Р.З. Пулатова // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2008. – № 3. С. 25–28.
114. *Пухтинская М.Г., Эстрин В.В., Гулова Е.С.* Клинико-диагностическое значение факторов апоптоза в прогнозировании бактериальных инфекций и профилактике человеческим рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором у новорожденных в критических состояниях // Материалы II конгресса детских врачей Союзного государства. – М., 2011. – С. 477–478.
115. *Ражева И.В.* Дискретный плазмаферез в интенсивной терапии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 22 с.
116. *Ребенок Ж.А.* Банкротство синдромальной концепции сепсиса // Материалы Росс. научно-практ. конф. «Узловые вопросы борьбы с инфекцией», Санкт-Петербург: ВМА, 2009. – С. 203–204.
117. *Руднов В.А., Миронов П.И.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга // Вестник анестезиологии и реаниматологии, Том 13., № 5, 2016. – С. 88–94.

118. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии // Интенсивная терапия. – 2006. – Том 5. – № 1. – С. 46–49.

119. Руднов В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга // Санкт-Петербург. – 2016. – 96 с.

120. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. С. 4–10.

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

122. Руселик Е.А. Факт внутриутробного инфицирования в развитии гнойно-септических заболеваний у новорожденных и детей грудного возраста // Материалы II конгресса детских врачей Союзного государства. – М., 2011. – С. 115.

123. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство. – 3-е изд. – М.: Медицинское информационное агентство МИА, 2010. – 216 с.

124. Савельев В.С. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Руководство / В.С. Савельева. – М.: МИА, 2013. – 360 с.

125. Саенко В.Ф. Показания к проведению экстракорпоральной детоксикации у больных с абдоминальным сепсисом // Анналы хирургии. – М., 2015. № 1. – С. 12–20.

126. Салаева З.Ш. Госпитальный сепсис у детей раннего возраста // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017. – № 3. – С. 45–49.

127. *Самсыгина Г.А.* Лечение сепсиса новорожденных // *Consilium Medicum. Педиатрия.* – М., 2008. – № 1. – С. 114–119.
128. *Самсыгина Г.А.* Сепсис и септический шок у новорожденных детей // *Педиатрия.* – М., 2009. – № 1. – С. 120–127.
129. *Самсыгина Г.А.* Сепсис новорожденных. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Руководство для врачей. Книга 1. Под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. – М.: Литтера, 2007. – 243 с.
130. *Самсыгина Г.А.* Современные подходы к лечению сепсиса новорожденных // *Педиатрия.* – 2010. – Том 89, № 1. – С. 95–101.
131. *Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Дегтярева М.В.* Сепсис. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володиной. М.: Геотар-Медиа, 2007. – 687 с.
132. Сепсис. Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии: В.К. Козлов — М.: Диалект, 2008. – 296 с.
133. Сепсис: Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: Рук. для врачей // В.В. Мороз, В.Н. Лукач, Е.М. Шифман и др. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – 291 с.
134. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: ООО «МИА», 2010. – 352 с.
135. *Серов В.Н., Твердикова Н.В., Вересова А.А.* Иммуномодуляторы при лечении воспалительных заболеваний // *РМЖ.* – 2011. – № 20. С. 20–21.
136. *Скардникова Е.Ю., Чистякова Г.Н., Газиева И.А.* Признаки системной воспалительной реакции новорожденных, развивавшихся в условиях хронической гипоксии // *Сибирский медицинский журнал.* – 2008. – № 3, выпуск 1. – С. 113.
137. *Сманцер В.А., Еременко В.Г., Гвак Г.В.* Нутритивная поддержка интенсивной терапии гнойно-септических заболеваний у детей // *Сепсис: вопросы клинической патофизиологии, эпиде-*

миологии, диагностики и интенсивной терапии: материалы межрегиональной научно-практической конференции, 27–28 апреля 2006 г. – Кемерово, 2006. – С. 222–225.

138. *Соколовская М.А.* Факторы риска и профилактики развития синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных с первичным поражением центральной нервной системы и легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск, 2008. – 22 с.

139. *Сугян Н.Г.* Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М.: 2010. – 25 с.

140. *Сурков Д.Н., Суркова А.Д., Иванов Д.О.* Эпидемиология неонатального сепсиса: анализ работы отделения интенсивной терапии для новорожденных // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Том 7, № 6. – С. 56–61.

141. *Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г.* Актуальные проблемы сепсиса и септического шока // Педиатр. – 2014. – № 2. – С. 77–80.

142. *Тец В.В.* Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии // Практическая пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 60–64.

143. *Тешаев О.Р., Муродов, Ш.Р. Курбонов.* Сепсис: современные стандарты диагностики и лечения: Научное издание // Хирургия Узбекистана. – Ташкент, 2009. – № 3. – С. 45–49.

144. *Титова Е.А., Реуцкая Е.М., Эйрих А.Р.* Пресепсин – маркер сепсиса и тяжелой пневмонии // Пульмонология. – М., 2017. – Том 27, № 3. – С. 366–370.

145. *Уралов Ш.М., Рустамов М.Р., Абдусалымов А.А.* Прокальцитонин – параметр диагностики и контроля за лечением сепсиса и тяжелой инфекции (Обзор литературы) // Умумий амалиёт духтири ахборотномаси. – 2006. – № 3. – С. 41–46.

146. *Усеинова И.Н., Шовкун В.А., Мизерницкий Ю.Л.* Роль нейроэндокринных процессов в формировании адаптационных реакций у детей раннего возраста, часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2009. – № 3. – С. 29–34

147. *Усманова Г.М., Нурмухамедов Х.К., Кадиркулов Х.А., Бобониязов К.К.* Рациональность антибиотикотерапии при сепсисе у детей раннего возраста // *Материалы IX Республиканского съезда эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана.* – Ташкент, 2010. – С. 49.

148. *Федорова Т.А., Яковлев В.Н., Семенов Н.А., Тазина С.Я., Ройтман А.П., Шутов В.Ю.* Диагностика активности воспаления при инфекционном эндокардите // *Клиническая медицина.* – 2010. – № 6. – С. 20–24.

149. *Фесенко О.В.* Клинические аспекты септической энцефалопатии // *Клиническая медицина.* – М., 2016. – Том 94, № 1. – С. 67–69.

150. *Фомин А., Зулъкарнаев А, Яковлев В.* Современные подходы к ведению больных тяжелым сепсисом и септическим шоком на основе доказательной медицины // *Медицина неотложных состояний* – М., 2013. – № 4. – С. 114–118.

151. *Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Николаева И.В.* Клинико-эпидемиологические особенности и предикторы летальности при неонатальном сепсисе // *Инфекционные болезни.* – М., 2017. – Том 15, № 4. – С. 13–19.

152. *Харитонова Н.А., Коротаева Н.В., Лазуренко С.Б.* Особенности психомоторного развития детей, перенесших критические состояния в перинатальном периоде // *Российский педиатрический журнал.* – 2009. – № 4. – С. 21–25.

153. *Хацко В.В., Потанов В.В., Зеин О.К.* Этиология, патогенез и диагностика сепсиса (обзор литературы) // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* – 2017. – № 3. – С. 139–150.

154. *Холичев Д.А.* Клинико-лабораторные проявления воспалительной реакции у новорожденных детей с церебральной ишемией: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Хабаровск, 2008. – 21 с.

155. *Царегородцев А.Д., Хаертынов Х.С., Анохин В.А.* Клебсиеллезный неонатальный сепсис // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – М., 2016. – Том 61, № 4. – С. 49–54.

156. *Чепелева М.В.* Экспрессия молекул главного комплекса тканевой совместимости класса II на моноцитах как прогностический критерий развития гнойно-воспалительных процессов на этапах хирургического лечения // Клиническая медицина. – М., 2016. – Том 94, № 5. – С. 379–382.

157. *Чернов В.Н., Мареев Д.В.* Энтеральные способы детоксикации у больных с распространенной абдоминальной хирургической инфекцией // Кубанский научный медицинский журнал. – 2011. – № 5. – С. 188–193.

158. *Шабалов.* Национальное руководство по неонатологии. – 2004.

159. *Шамсиев А.М., Гришаев В.В., Атакулов Д.О., Шамсиев Ж.А.* Метаэпифизарный остеомиелит у детей первых месяцев жизни // Материалы II конгресса детских врачей Союзного государства. – М., 2011.

160. *Шаринов А.М.* Оценка эффективности экстракорпоральной детоксикации при сепсисе у детей // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017. – № 3. – С. 41–45.

161. *Шахриев А.К.* Ранняя диагностика, хирургическое лечение и профилактика послеоперационных абсцессов брюшной полости при перитоните у детей: Автореф. дисс....канд. мед. наук. – Ташкент, 2005. – 23 с.

162. *Шевцова О.М., Шаповалова Н.В., Струк Ю.В.* Новые технологии экстракорпоральной гемокоррекции в интенсивной терапии абдоминального сепсиса. //Журнал «Системный анализ и управление в биомедицинских системах». – 2009. – № 4. – С. 875–879.

163. Шляпников С.А., Насер Н.Р. Опыт разработки и внедрения локального протокола антибактериальной терапии сепсиса // Инфекции в хирургии. – 2015. – № 1. – С.11–16.
164. Шовкун В.А., Лутовина О.В., Сависько А.А., Малахова В.А., Хан В.О. Факторы риска нарушения формирования микробиоты организма у детей раннего возраста // Материалы II конгресса детских врачей Союзного государства. – М., 2011. – С. 332.
165. Ўсупова У.У. Ўйрингли-ялиглиниш касалликларини чакалларда ўзига хос кечиши // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017. – № 3. – С.47–50.
166. Akdag A. Role of Pentoxifylline and/or IgM-Enriched Intravenous Immunoglobulin in the Management of Neonatal Sepsis / A. Akdag, U. Dilmen, K. Haque // Am. J. Perinatol. – 2014. – Vol. 31(10): 234–9.
167. Al-Nedawi K., Mian M.F., Hossain N. et al. Gut commensal microvesicles reproduce parent bacterial signals to host immune and enteric nervous systems. FASEBJ. 2015; Vol. 29 (2): 684–95.
168. Alshaikh B., Yee W., Lodha A., Henderson E. et al. Coagulase-negative staphylococcus sepsis in preterm infants and longterm neurodevelopmental outcome. J Perinatol. 2014; Vol. 34 (2): 125–9.
169. Al-Taiar A., Hammoud M.S., Cuiqing L. et al. Neonatal infections in China, Malaysia, Hong Kong and Thailand. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013; Vol. 98 (3): p. 249–55.
170. An international sepsis survey: a study of doctors knowledge and perception about sepsis / G. Ramsay [et al.]. // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31: 77–86.
171. Andersson B., Wold A.E. Gram-positive and gram-negative bacteria elicit different patterns of pro-inflammatory cytokines in human monocytes // Cytokine. – 2005. – Vol. 30, № 6: 56–62.
172. Awad H., Mokhtar H., Imam S.S., Gad G.I. et al. Comparison between killed and living probiotic usage versus placebo for the

prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in neonates. *Pak J Biol Sci.* 2010; Vol. 13 (6): 253–62.

173. *Barton P., Kalil A., Nadel S.* et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 113: 45–9.

174. *Basu S.* Neonatal sepsis: the gut connection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; Vol. 34 (2): 215–22.

175. *Bone R.G., Balk R.A., Cerra F.B.* American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition of sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapy in sepsis // *Critical Care Med.* – 1992. – Vol. 20, № 6. – P.864 874.

176. *Bone R.G.* Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // *Crit Care Med.* – 1996. – Jul; 24(7) – P. 1125–8.

177. *Bizzarro M.J., Shabanova V., Baltimore R.S., Dembry L.M.* et al. Neonatal sepsis 2004–2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr.* 2015; Vol. 166 (5): 1193–9.

178. *Bosshart H., Heinzelmann M.* Targeting bacterial endotoxin: two sides of a coin. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2014, v. 1096.

179. *Bukhari E.E., Al-Otaibi F.E.* Severe community-acquired infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Saudi Arabian children // *Saudi Med J.* – 2009. – Vol. 30, № 12.:1109–1112.

180. *Cavazzuti J., Serafini G., Busani S., Rinaldi L.* et al. Early therapy with IgM – enriched polyclonal immunoglobulin in patients with septic shock // *Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 40, issue 2: 213–8.

181. *Chamisa I.* A clinicopathological review of 324 appendices removed for acute appendicitis in Durban // *South Africa: a retrospective analysis Ann R Coll Surg Engl.* – 2009. – Vol. 91, №8: 133–9.

182. *Claudius I., Baraff L.J.* Pediatric emergencies associated with fever *Emerg // Med Clin North Am.* – 2010. – Vol. 28, № 1: 78–82.

183. *Cotta M.O., Roberts J.A., Lipman J.* We need to optimize piperacilline – tazobactam dosing in critically ill patients – but how? // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20: 23–38.
184. *Daniela Carla de Souza, MD et al.* Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America // *Pediatric Crit Care Med* – 2016 – № 17 – P. 727–734.
185. *Dark P.M., Dean P., Warhurst G.* Bench-to-bedside review: the promise of rapid infection diagnosis during sepsis using polymerase chain reaction based pathogen detection. *Crit. Care* 2009, 13: p. 217.
186. *Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J. et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit Care Medicine.* – 2008. – Vol. 36: 78–82.
187. *Dellinger R.P.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 / *R.P. Dellinger* // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41: 144–9.
188. *Diez-Padriza N.* Procalcitonin and C-reactive protein as predictors of blood culture positivity among hospitalised children with severe pneumonia in Mozambique // *Trop Med Int Health.* 2012 Sep; 17 (9): 1100–7.
189. *Dong X.Y., Hui Y.C., Shen Y.* Onset sepsis in late preterm infants // *Pediatr Infect Dis J.* – 2009. – Vol. 28, № 12: 247–52
190. *Dong Y., Speer C.P.* Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; Vol. 100 (3): 257–63.
191. *Donnino M.W., Andersen L.W., Chase M.* Randomized Doubleblind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 44, issue 2: 56–64.
192. *Dovies A.R., Morrison S.S., Bailey M.J., Bellomo R. et al.* A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasogastric

with nasogastric nutrition in critical illness // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40, issue 8 (for the ENTERJC Study Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group): 328–34.

193. *Dunser M., Hjortrup P.B., Pettila V.* Vasopressors in shock: are we meeting our target and do we really understand what we are aiming at? // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42, issue 7: 78–85.

194. *Duvis J.S., Cheng A.C., McMillan M., Humphrey A.B., Stephens D.P., Anstey N.M.* Sepsis in the tropical Top End of Australia's Northern Territory: disease burden and impact on Indigenous Australians. *Med J Aust* 2011; 194 (10): 519–24.

195. *Eisen D.P., Reid D., McBryde E.S.* An observational study fluid balance and patients outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented levee of replacement therapy trial. The RENAL. Replacement Therapy Study Investigators // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40, issue 6: 23–43.

196. *Elster T., Beata Czeszynska M., Sochaczewska D., Konefal H.* Analysis of risk factors for nosocomial infections in the Neonatal Intensive Care Unit of the Pomeranian Medical University in Szczecin in the years 2005–2008 // *Ginekol Pol.* – 2009. – Vol. 80, №: 78–82.

197. *Endo E., Takahashi G., Shozushima T.* et al. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis. *JJAAM.* 2012; 23: 27–38.

198. *Endo S., Suzuki Y., Takahashi G.* et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20 (1): 30–34.

199. *Erenler A.K., Yardan T.* Presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of sepsis in clinical practice and in emergency department: a mini review. *J. Lab. Med.*, 2015, 39. 6, 11–17.

200. Esophageal atresia/tracheoesophageal fistula in very low-birth-weight neonates: improved outcomes with staged repair // *J Pediatr Surg.* – 2009. – Vol. 44, № 12:52–9.

201. *Fischer C., Meylan P., Bickle Graz M., Gudinchet F., Vaudaux B., Berger C., Roth-Kleiner M.* Severe Postnatally Acquired Cytomegalovirus Infection Presenting with Colitis, Pneumonitis and Sepsis-Like Syndrome in an Extremely Low Birthweight Infant // *Neonatology*. – 2009. – Vol. 24, №4: 234–41.
202. *Garzotto F., Ostermann M., Martin-Langerwert D., Sanchez-Sacher M.* et al. The dose response mueticentre investigation of fluid assessment (Do Re MIFA) in critically ill patients // *Crit. Care*. – 2016. – Vol. 20: 356–67.
203. *Grinstein S., Swallow C.J., Rotstein O.D.* V-ATP-ases in phagocytic cells // *Clin. Biochem*, – 2011. – 24: 3: p. 241–247.
204. *Grisson C.K., Hirshberg E.L., Dicker I.B., Brown S.M.* et al. Management with a Simplified Conservative Protocol for the Acute Respiratory Distress Syndrome // *Crit. Care Med*. – 2015. – Vol. 43, issue 2 : 158–62.
205. *Guilbert J., Levy C., Cohen R.* Bacterial meningitis group, Delacourt C, Renolleau S, Flamant C. Late and ultra late onset Streptococcus B meningitis: clinical and bacteriological data over 6 years in France // *Acta Paediatr*. – 2010. – Vol. 99, № 1: 78–82.
206. *Haase R., Kreft B., Foell J., Kekule A.S., Merkel N.* Successful treatment of *Candida albicans* septicemia in a preterm infant with severe congenital ichthyosis (Harlequin baby) // *Pediatr Dermatol*. – 2009. – Vol. 26, № 5:89–96.
207. *Haneya A., Die Z.C., Phillipp A., Bein Th.* et al. Impact of acute kidney infyry on outcome in patients with severe acute respiratory failure receiving extracorporeal membrane oxygenation // *Crit. Care Med*. – 2015. – Vol. 43, issue 9: 84–96.
208. *Hikaru U., Koichi S., Yayoi S.* et al. Bifidobacteria prevents preterm infants from developing infection and sepsis. *Int J Probiotics Prebiotics*. 2010; Vol. 5 (1): 33–6.
209. *Hornik C.P., Fort P., Clark R.H.* et al. Early and late onset sepsis in very-low-birthweight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012; Vol. 88 (suppl 2): 69–74.

210. *Hofer N., Zacharias E., Müller W., Resch B.* An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012; 102: 25–36.

211. *Hotchkiss R.S.* Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy / R.S. Hotchkiss, G. Monneret, D. Payen // *Immunology*. – 2013. – Vol. 13: 27–34.

212. *Hsieh M.H., Pai W., Tseng H.I., Yang S.N., Lu C.C., Chen H.L.* Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors // *Pediatr Neonatol*. – 2009. – Vol. 50, №5 : 78–82.

213. *Janota J., Sebkova S., Visnovska M., Kudlackova J.* et al. Hand hygiene with alcohol hand rub and gloves reduces the incidence of late onset sepsis in preterm neonates. *Acta Paediatr*. 2014; Vol. 103 (10): 1053–6.

214. *Javed M., Memon A.M.* Maternal risk factors in early neonatal sepsis at a tertiary care teaching hospital // *Saudi Med J*. – 2009. – Vol. 30, № 10:26–32.

215. *Jende S., Austin S., Rhodes A., Finfer S.* et al. Long-term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials // *Crit. Care Med*. – 2016. – Vol. 44, issue 8:67–72.

216. *Jsnisch S., Germerott T., Bange F.C., Schmidt A., Debertin A.S.* Postnatal sepsis due to group A Streptococcus in a mother and her newborn // *Arch Kriminol*. – 2009. – Vol. 224, №3–4: 25–6.

217. *Karm G., Chastre J., Wilcox M.H., Vincent J.L.* Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance // *Crit. Care*. – 2016. – Vol. 20: 56–62.

218. *Kim H.S., Yang H.T., Hur J., Chun W., Ju Y.S., Shin S.H., Kang H.J., Lee K.M.* Procalcitonin levels within 48 hours after burn injury as a prognostic factor // *Ann Clin Lab Sci*. 2012 Winter;42(1):57–64.

219. *Lai M.Y., Tsai M.H., Lee C.W.* et al., Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein (≤ 10 mg/L). *BMC Infect Dis*. 2015 Aug 11: 138–42.

220. *Lean W.L., Kamlin C.O., Garland S.M., Jacobs S.E.* Stable rates of neonatal sepsis in a tertiary neonatal unit. *J Paediatr Child Health*. 2015; Vol. 51 (3): 294–9.

221. *Lerman Y.V.* Neutrophil migration under normal and sepsis conditions / Y.V.Lerman, M. Kim // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. – 2015. – Vol. 15. – № 1: 78–82.

222. *Lin H.Y., Tsai M.L., Hung F.K.* et al. Early oral probiotics and lactoferrin reduces necrotizing enterocolitis and or late onset sepsis for preterm very low birth weight infants. In: *Pediatric Academic Societies meeting E-PAS:3853.103*; San Diego, CA 2015.: 23–31.

223. *Lona Reyes J.C., Verdugo Robles M.A., Perez Ramirez R.O., Perez Molina J.J., Ascencio Esparza E.P., Benitez Vazquez E.A.* Etiology and antimicrobial resistance patterns in early and late neonatal sepsis in a neonatal intensive care unit. *Arch Argent Pediatr*. 2015; Vol. 113 (4): 317–23.

224. *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 Pediatr.*, 2017, vol. 171, p. 1–23.

225. *Masson S., Caironi P., Spanuth E.* et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit. Care*. 2014; 18 (1): 64.

226. *Mathew B. (1), Roy D.D., Kumar T.V.* The use of procalcitonin as a marker of sepsis in children // *J Clin Diagn Res*. 2013 Feb; 7(2):305–7.

227. *Mickiewicz B., Vogel H.J., Wong H.R., Winston B.W.* Metabolomics as a novel approach for early diagnosis of pediatric septic shock and its mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 –May 187(9):967–76.

228. *Molyneux E., Gest A.* Neonatal sepsis: an old issue needing new answers. *Lancet Infect Dis.* 2015; Vol. 15 (5): 503–5.

229. *Monica M. Lahra, Philip J. Beeby, and Heather E. Jeffery* Intrauterine Inflammation, Neonatal Sepsis, and Chronic Lung Disease: A 13-Year // Hospital Cohort Study *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123: 45–51

230. *Monneret G.* How to identify systemic sepsis-induced immunoparalysis // *Advances in sepsis.* 2005. – Vol. 4, №2: 53–58

231. *Moore L.J., Moore F.A., Jones S.L., Xu J., Bass B.L.* Sepsis in general surgery: a deadly complication *Am J Surg.* – 2009. – Vol. 198, № 6: 78–82.

232. *Muley V.A., Ghadage D.P., Bhore A.V.* Bacteriological profile of neonatal septicemia in a tertiary care hospital from Western India. *J Glob Infect Dis.* 2015; Vol. 7 (2): 75–7.

233. *Mussap M., Puxeddu E., Puddu M.* et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS. *Clin. Chim. Acta.* 2015 Jul 29. P. 14–19.

234. *Nakada T.A., Russell J.A., Boyd J.H., Aguirre-Hernandez R., Thain K.R., Thair S.A., Nakada E., McConechy M., Walley K.R.* Adrenergic receptor gene polymorphism is associated with mortality in septic shock // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 181, № 2:54–61.

235. *Nakadai H., Yoshizawa S., Miyamoto H., Ikeda Y., Akizuki S., Ohnishi A.* Clinical verification of serum procalcitonin measurement in sepsis // *Rinsho Byori.* – 2013 Sep; 61(9):781–6.

236. *Namas R.* Sepsis: Something old, something new, and a systems view / *R. Namas, R. Zamora // J. Crit. Care.* – 2012. – Vol. 27 (3) : 23–30.

237. *Neyra J., Canepa-Escaro F., Li X., Manllo J.* et al. Association of Hyper-chloremia with Hospital Mortality in Critically ill Septic Patients // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 43, issue 9.

238. *Notrins A.L.* New predictors of disease // *J. Scientific American.* – 2007. – Vol. 296, №3: 55–64.
239. *Novelli G., Morabito V., Ferretti G.* et al. Pathfast Presepsin Assay for Early Diagnosis of Bacterial Infections in Surgical Patients: Preliminary Study. *Transplant. Proc.* 2013; 45 (7): 2750–2753.
240. *Oda S.* The Japanese guidelines for the management of sepsis / *S. Oda, M. Aibiki, T. Ikeda, H. Imaizumi* // *Intensive Care.* – 2014. – № 2: 36–44.
241. *Opal S.M.* Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 6, № 3: 78–82.
242. *Ospina-Tascon G.A., Umana M., Bermudez W.F., Bautistarincon D.* et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42, issue 2: 70–8.
243. *Ostrowski J.A., MacLaren G., Alexander J.* et al. The burden of invasive infections in critically ill Indigenous children in Australia. *Med J Aust* 2017; 206(2):78–84.
244. *Ovalle A., Martinez M.A., Kakarieka E., Garcia M., Salinas.* Fatal neonatal sepsis caused by vertical transmission of *Morganella morganii* // *Med Chil.* – 2009. – Vol. 137, № 9.: 8–12.
245. *Pallua N.* Pathogenic role of interleukin-6 in the development of sepsis. / *N. Pallua, D. von Heimburg* // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 31, № 5: 79–84.
246. *Pannu S.R., Dziadzko M.A., Gajic O.* How Much Oxygen Titration Goals during Mechanical Ventilation // *Am. J. of Resp. and Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 1: 55–61.
247. *Panwar R., Harelle M., Bellomor R., Barrol L.* et al. Conservative versus liberal oxygenation target for mechanically ventilated patients: 72–80.
248. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial // *Am. J. of Resp. and Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 1: 112–31.

249. *Prusakowski M.K., Chen A.P.* Pediatric Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017 Feb;35(1):123–138.

250. *Puxeddu E., Noto A., Mussap M., et al.* Is soluble CD14 subtype (sCD14-ST) prespesin and early biomarker of neonatal sepsis? Yes it is. Abstract 63. *Pediatr. Neonat. Individualized Med.* 2012; 1 (1): 152.

251. *Ramasamy S., Biswal N., Bethou A., Mathai B.* Comparison of two empiric antibiotic regimen in late onset neonatal sepsis: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2014; Vol. 60 (1): 83–6.

252. *Rao S.C., Athalye-Jape G.K., Deshpande G.C., Simmer K.N., Patole S.K.* Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2016; 17: 1–17.

253. *Resende D.S., Peppe A.L., dos Reis H., Abdallah V.O., et al.* Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis.* 2015; Vol. 19 (1): 52–7.

254. *Roy A., Chaudhuri J., Sarkar D., Ghosh P., Chakraborty S.* Role of en-teric supplementation of probiotics on late-onset sepsis by *Candida* species in preterm low birth weight neonates: a randomized, double blind, placebocontrolled trial. *N Am J Med Sci.* 2014; Vol. 6 (1): 32–9.

255. *Sakai A.F., Rocha L.L., Pessoa M.S.* Patterns of organe dysfunction in severe sepsis and septic shock patients admitted to the ICU from the emergency department: a 4-year retrospective cohort // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19: 78–82.

256. *Samraj R.S.* Role of biomarkers in sepsis care / R.S. Samraj, B. Zingarelli, H.R. Wong // *Shock.* – 2013. – Vol. 40 (5) : 152–9.

257. *Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R.* et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit // *Int. Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – P. 179–188.

258. *Serce O., Benzer D., Gursoy T., Karatekin G., Ovali F.* Efficacy of *Saccharomyces boulardii* on necrotizing enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants: a randomised controlled trial. *Early Hum Dev.* 2013; Vol. 89 (12): 1033–6.

259. *Shah J., Jefferies A.L., Yoon E.W., Lee S.K.* et al. Risk factors and outcomes of lateonset bacterial sepsis in preterm neonates born at <32 weeks' gestation. *Am J Perinatol.* 2015; Vol. 32 (7): 675–82.

260. *Shane A.L., Stoll B.J.* Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect.* 2014; Vol. 68 (suppl. 1): 24–32.

261. *Shouman B., Badr R.* Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted and tumor necrosis factor-alpha in septic neonates // *J Perinatol.* – 2009. Oct 22: 178–82.

262. *Singer M., Deutschman C.S.* et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis – 3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8: 73–80.

263. *Singer M., Deutschman C.S.* The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8: 321–9.

264. *Solomkin J.S.* Neutrophil dysfunction in sepsis. II. Evidence for the role of complement activation products in cellular deactivation / *J.S. Solomkin, M.K. Jenkins, R.D. Nelson, et al.* // *Surgery.* – 2011. – Vol. 90. – №2: 78–82.

265. *Strunk T., Inder T., Wang X., Burgner D.* et al. Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants. *Lancet Infect Dis.* 2014; Vol. 14 (8): 751–62.

266. *Strunk T., Kollmann T., Patole S.* Probiotics to prevent early life infection. *Lancet Infect Dis.* 2015; Vol. 15 (4): 378–9.

267. *Tavares E., Maldonado R., Ojeda M.L., Miflano F.J.* Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-positive infections in leukopenic rats // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* – 2005. – Vol. 12, № 9: 332–45.

268. *Tewari V.V., Dubey S.K., Gupta G.* Bacillus clausii for prevention of late-onset sepsis in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2015; Vol. 61 (5): 377–85.

269. *Thompson P.A., Tobias P.S., Viriyakosol S., Kirkland T.N., Kitchens R.L.* Lipopolysaccharide (LPS)-binding Protein Inhibits Responses to Cell-bound LPS // *The Journal Of Biological Chemistry.* – 2003. – Vol. 278: 78–82.

270. *Tran H.T., Doyle L.W., Lee K.J., Dang N.M., Graham S.M.* A high burden of late-onset sepsis among newborns admitted to the largest neo-natal unit in central Vietnam. *J Perinatol.* 2015; Vol. 35: 846–51.

271. *Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cuoherat M., Perret G.Y.* Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34, № 7: 275–81.

272. *Van der Ree M., Tanis J.C., Van Braeckel K.N., Bos A.F., Roze E.* Functional impairments at school age of preterm born children with late-onset sepsis. *Early Hum Dev.* 2011; Vol. 87 (12): 821–6.

273. *Venick R.S., Farmer D.G., McDiarmid S.V., Duffy J.P., Gordon S.A., Yersiz H., Hong J.C., Vargas J.H., Ament M.E., Busuttill R.W.* Predictors of Survival Following Liver Transplantation in Infants: A Single-Center Analysis of More Than 200 Cases // *Transplantation.* – 2009. – № 7: 279–85.

274. *Vincent J.L., Bassetti M., Franconi B., Karm G. et al.* Advance in antibiotic therapy in the critically ill // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20: 70–8.

275. *Vincent J.L., Martin G.S., Levy M.M.* SOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20: 157–62.

276. *Vincent J.L.* Sepsis definitions: time for a change / *J.L. Vincent, S.M. Opal, J.C. Marshall, K.J. Tracey* // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381: 79–83.

277. *Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P.* Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):426-35.

278. *Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P.* Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5): 426–35.

279. *Waechter J., Kumar A., Lapinsky S.E., Marshall J. et al.* Interaction Between Fluids and Vasoactive Agent on Mortality in Septic Shock: A. Multicenter, Observational Study // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, issue 10: 38–45.

280. *Wang H., Donnelly J.P., Griffin R., Levitan E.B., Shapiro N.J. et al.* Derivation of novel risk prediction scores for community – required sepsis and severe sepsis // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 44, issue 7: 378–82.

281. *Weiss S.L., Deutschman C.S.* Are septic children really just «septic little adults»? // *Int. Care Med.* – 2018 – vol. 44 – pp. 392–394

282. *Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.* Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study // *Clin Infect Dis.* – 2004. – Vol. 39: 178–82.

283. *Yamaguchi H., Fukuoka S., Oto H. et al.* Soluble CD14-subtype, a possible new biomarker increases in septic patients' plasma from pediatric department. 2014 AACC Annual Meeting Abstracts. *Clin. Chem.* – 2014 – 60 – p. 166.

284. *Yang Y., Guo Y., Kan Q., Zhou X.G. et al.* A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Braz J Med Biol Res.* 2014; Vol. 47 (9): 804-10.

285. *Xiao Z.* Inflammatory mediators in intraabdominal sepsis or injury – a scoping review /Z. Xiao [et al.] // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19: 78–82.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	3
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СЕПСИСА У МЛАДЕНЦЕВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	7
1.1. Этиопатогенез и особенности течения сепсиса у младенцев	8
1.2. Диагностика сепсиса у детей первого года жизни	14
1.3. Состояние иммунной и вегетативной нервной систем у детей первого года жизни с сепсисом и их взаимосвязь.....	25
1.4. Проблемы лечения и реабилитации сепсиса у младенцев на современном этапе.....	31
Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Характеристика клинического материала	41
2.2. Методы обследования больных.....	46
Глава III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ	54
3.1. Факторы риска развития сепсиса	54
3.2. Особенности клинических проявлений сепсиса у младенцев	62
Глава IV. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СЕПСИСА У МЛАДЕНЦЕВ.....	76
4.1. Этиологическая характеристика сепсиса у младенцев	76
4.2. Значение АСЛ в диагностике этиологического фактора.....	80
4.3. Содержание летучих жирных кислот в биологических средах при сепсисе.....	84

4.4. Значение АСЛ в диагностике полиорганной недостаточности при сепсисе у детей первого года жизни.....	87
4.5. Состояние иммунного статуса при сепсисе у младенцев	90
4.6. Значение показателей эндогенной интоксикации в диагностике течения патологического процесса при сепсисе у младенцев.....	97
4.7. Особенности регуляторной функции ВНС при сепсисе у детей первого года жизни по данным кардиоинтервалографии.....	110
4.8. Новые подходы к диагностике сепсиса у детей первого года жизни.....	118

Глава V. ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ СЕПСИСА

У МЛАДЕНЦЕВ.....	130
5.1. Комплексное консервативное лечение.....	130
5.2. Эффективность сочетанной деконтаминации и нейтропротекции в лечении сепсиса у детей первого года жизни (первая подгруппа).....	140
5.3. Применение сочетанной деконтаминации, нейтропротекции и ультрафиолетового облучения крови у детей с сепсисом (вторая подгруппа).....	148
5.4. Применение сочетанной деконтаминации, нейтропротекции, ультрафиолетового облучения крови и дискретного плазмафереза в лечении сепсиса у детей первого года жизни (третья подгруппа).....	154
5.5. Комплексный подход к реабилитации детей, перенесших сепсис	159
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	169
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	170
ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА	172

Научное издание

Шамсиев Азамат Мухитдинович,
Раббимова Дилфуза Тоштемировна

СЕПСИС У МЛАДЕНЦЕВ
Монография

Редактор *Л. Бабаева*

Технический редактор *Т. Харитонова*

Художник-дизайнер *Х. Кутлуков*

Младший редактор *М. Салимова*

Компьютерная верстка *К. Хамидуллаева*

Издательская лицензия АІ №158, 14.08.09.
Подписано в печать 27 ноября 2019 года. Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman». Печать офсетная.
Условно-печатных листов 12,09. Учетно-издательских листов 10,57.
Тираж 50 экз. Заказ №

Издательско-полиграфический творческий дом «Узбекистан»
Агентства информации и массовых коммуникаций
при Администрации Президента Республики Узбекистан.
100011, г. Ташкент, ул. Навои, 30.
Телефон: (371) 244-87-55, 244-87-20
Факс: (371) 244-37-81, 244-38-10.

e-mail: uzbekistan@iptd-uzbekistan.uz
www.iptd-uzbekistan.uz

**Ш24 Сепсис у младенцев [Текст]: Монография / А.М. Шамсиев,
Д.Т. Раббимова. – Ташкент : ИПТД «Узбекистан», 2019. – 208 с.
ISBN 978-9943-25-911-9 УДК:616.94-053.3-07-08
ББК 57.3**

«УЗБЕКИСТАН»

ISBN 978-9943-25-911-9



9 789943 259119