

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ДИАГНОСТИКУ СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Резюме. В статье приведен сравнительный анализ определения понятий сепсиса и системного воспалительного ответа, отражены современные взгляды на раннюю диагностику сепсиса у новорожденных. Доказана эффективность определения провоспалительных медиаторов, способствующих началу сепсиса.

Ключевые слова: новорожденные; диагностика; сепсис; системный воспалительный ответ

Летальность вследствие сепсиса возрастает и, по различным данным, колеблется от 28 до 50 %. Сепсис в структуре неонатальной смертности занимает 2–3-е место. Особую проблему представляют новорожденные, находящиеся в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), среди которых частота развития сепсиса составляет 14–30 %, в том числе у недоношенных — 40–60 %. Исход лечения напрямую зависит от времени постановки диагноза и начала лечения. Ранняя диагностика сепсиса дает возможность применять своевременную и рациональную этиопатогенетическую интенсивную терапию, в частности антибактериальную. К сожалению, диагноз сепсиса, следуя «каноническому» представлению, преобладающему среди врачей хирургических специальностей, а также патоморфологов, ставят лишь при наличии множественных очагов инфекции и септицемии, а это, как правило, поздно. Необходимость появления статьи такого рода определяется некоторыми разногласиями в диагностических и лечебных подходах клиницистов к лечению состояний, охватываемых понятием «сепсис».

Стандарты определения сепсиса даны на согласительной конференции Всемирного общества пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) в 1992 г. в Чикаго [8], США, и подтверждены на X Международном симпозиуме ISF 2007 г. в Париже.

Однако и в настоящее время сохраняется путаница в терминологии и определениях. Поэтому целесообразно дать основные понятия. Так, согласно Энциклопедическому словарю медицинских тер-

минов, *sepsis* (сепсис, греч. — гниение) — патологическое состояние, обусловленное непрерывным или периодическим поступлением в кровь микроорганизмов из очага гнойного воспаления, характеризующееся несоответствием тяжелых общих расстройств местным изменениям и часто образованием новых очагов гнойного воспаления в различных органах и тканях. Таким образом, понятие «сепсис» подразумевает наличие очага гнойного воспаления в сочетании с бактериемией.

Симптом (*symptomum*, греч. — совпадение, признак) — признак патологического состояния или болезни. *Синдром* (*syndromum*, греч. — стечение признаков болезни — син. симптомокомплекс) — совокупность симптомов, объединенных единым патогенезом; иногда этим термином обозначают самостоятельные нозологические единицы или стадии (формы) какой-либо болезни.

Воспаление (*inflammation*) — защитно-приспособительная реакция целостного организма на действие патогенного раздражителя, проявляющаяся развитием на месте повреждения ткани или органа изменений кровообращения и повышения сосудистой проницаемости в сочетании с дистрофией тканей и пролиферацией клеток.

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) — это системная воспалительная реакция в ответ на различные тяжелые повреждающие воздействия инфекционной и неинфекционной природы, т.е. это «типовой, мультисиндромный, фазоспецифический патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактив-

ностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах — микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях» (академик В.А. Чернышев). И.Н. Лейдерман убежден, что *системный воспалительный ответ* (СВО) — это симптомокомплекс, характеризующий выраженность воспалительной реакции в системе эндотелиоцитов. Таким образом, СВО — ответ органов и систем на воспаление, а ССВО — симптомокомплекс основных патологических состояний (дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, острая почечная недостаточность и пр.). Обобщая вышесказанное, отметим, что синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) и ССВО являются идентичными. В основе обоих понятий лежит системное воспаление. Примечательно, что участники Международной конференции, посвященной проблемам критериев СВО, состоявшейся в 2001 году [12], критически отнеслись к существующей терминологии, но оставили ее без изменений, признав полезной для дальнейшего использования как клиницистами, так и исследователями. Из недостатков было отмечено, что существующие критерии не позволяют оценить этапность и прогнозируемость реакции макроорганизма на агрессию.

Особое место в патогенезе ССВО отводится повышению в крови провоспалительных цитокинов, которые обеспечивают согласованность действий иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия. Активирование провоспалительными цитокинами эндотелиальных клеток неизменно влечет за собой нарушение в свертывающей системе крови. Анализ литературных данных позволяет выделить три ключевых этапа развития ССВО: эндотоксемия, тромбогеморрагические осложнения, эндотелиальная дисфункция и недостаточность. В настоящее время можно считать доказанным, что патогенез всех критических состояний сводится к механизмам развития воспаления, следовательно, терапевтическая тактика должна быть направлена на выявление и коррекцию предыдущих и профилактику последующих этапов развития воспалительного ответа [1].

Концепция сепсиса принята зарубежной академической наукой на протяжении последнего десятилетия. Различают колонизацию (микробиологическая ситуация), инфекцию (микробиологическая ситуация в сочетании с местной воспалительной реакцией), сепсис (микробиологическая ситуация в сочетании с системным воспалительным ответом), тяжелый сепсис (сепсис в сочетании с синдромом полиорганной недостаточности — ПОН), септический шок (тяжелый сепсис в сочетании с гипотензией).

В патогенезе синдрома системного воспаления и септического шока лежат изменения системной циркуляции, связанные с активацией компонентов иммунной системы: периферическая вазоконстрик-

ция/вазодилатация, внутрисосудистое перемещение жидкости, депрессия миокарда, повышенный метаболизм. Все перечисленное ведет к нарушению равновесия между доставкой и потреблением кислорода и, как результат этого, к развитию глобальной тканевой гипоксии, вызывающей органныю недостаточность.

Клиническим критерием ССВО (по данным согласительной конференции) является наличие хотя бы двух из следующих признаков:

- 1) температура тела выше 38 °С или ниже 35,5 °С;
- 2) частота сердечных сокращений более 165 в 1 мин;
- 3) частота дыхания более 60 в 1 мин;
- 4) количество лейкоцитов в периферической крови более $14 \cdot 10^9/\text{л}$ или менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$ (или не менее 10 % незрелых клеток);
- 5) тромбоцитопения менее 120 тыс.

Клиническими критериями для постановки диагноза «сепсис» [8] являются наличие очага инфекции в совокупности с двумя или тремя признаками СВО; для тяжелого сепсиса характерен выявленный очаг инфекции в совокупности с полиорганной недостаточностью (коагуляционные нарушения в стадии гипокоагуляции — ДВС II, олигурия, гипоксемия, ацидоз). Отсутствие бактериемии при наличии вышеописанных критериев не исключает диагноза «сепсис», что противоречит основному определению сепсиса.

Физиологической особенностью новорожденных является склонность к генерализации реакций в ответ на воздействие повреждающих факторов, в т.ч. инфекции. Поэтому клинические стадии сепсиса у новорожденных протекают молниеносно, их трудно отграничить по времени. Вот почему неонатальный сепсис даже в стадии СВО практически всегда протекает с полиорганной недостаточностью.

Возбудителями сепсиса у новорожденных могут быть свыше 40 видов условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Спектр наиболее вероятных возбудителей определяется временем инфицирования плода или ребенка (антенатальное, интранатальное или постнатальное), локализацией входных ворот инфекции и условиями инфицирования (внебольничная или больничная инфекция). В течение последних 10 лет отмечается рост роли грамположительных условно-патогенных микроорганизмов, которые могут являться причиной развития внебольничного и больничного сепсиса (*Streptococcus shh.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*). Кроме того, в структуре грамотрицательных возбудителей сепсиса преобладают *Pseudomonas aer.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter*, наиболее часто у пациентов в ОИТ, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Не следует также недооценивать роль вирусов в развитии и патогенезе сепсиса. У новорожденных наиболее часто определяют цитомегаловирус, РС-вирус, герпес.

В последние годы все более отчетливой становится тесная взаимосвязь воспаления и системы

свертывания крови. Одним из проявлений тяжелого СВО является неуправляемая активация свертывающей системы крови, которая в условиях прогрессирования фибринолиза неизбежно приводит к развитию тромбоцитопении и коагулопатии потребления (ДВС-синдром). То есть у всех пациентов с сепсисом обнаруживается нарушение свертывания крови, которое варьирует от легких отклонений параметров свертывания до молниеносного течения диссеминированного свертывания крови (ДВС) с одновременным тромбообразованием и профузным кровотечением. Нарушение свертывания крови при сепсисе является следствием комплексных взаимодействий между эндотелием, контактной системой, клетками (моноциты, тромбоциты) и медиаторами воспаления (цитокины, тканевый фактор). Результатом такого нарушения является внутрисосудистое образование фибрина, играющее решающую роль в развитии полиорганной недостаточности.

Клиническая диагностика основана на тяжести общего состояния новорожденного, нарушении терморегуляции (у зрелых новорожденных чаще отмечается лихорадка, у недоношенных — гипотермия), лейкоцитоз/лейкопения, тромбоцитопения/тромбоцитоз, склонность к кровоточивости (иногда изолированная из ЖКТ), появившийся отечный синдром, гипер-/гиподинамический тип кровообращения (мраморность кожи), апноэ или тахипноэ (т.е. нарушение самостоятельного дыхания) при отсутствии воспалительных изменений на рентгенограмме, синдром угнетения ЦНС, быстрое нарастание желтухи, увеличение печени и селезенки (непостоянный признак), парез кишечника (дисфункция ЖКТ), некротизирующий энтероколит, отсутствие прибавки массы тела.

Лабораторная диагностика должна включать в динамике бактериологический мониторинг новорожденного, общий клинический анализ крови с тромбоцитами, осмолярностью и ВСК, расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) при поступлении и на 3-и, 7, 14-е сутки (по формуле Я.Я. Кальф-Калифа), что позволяет дать ответ о сроках инфицирования новорожденного, биохимический мониторинг, включающий определение уровня мочевины, креатинина, уровня среднемолекулярных пептидов (УСМ) крови — количественный маркер синдрома эндогенной интоксикации, выявление С-реактивного белка и индекса распределения (ИР). Лабораторные исследования гемостаза позволяют выявить склонность к тромбообразованию, гиперкоагуляционные сдвиги, гипокоагуляционные расстройства. Поэтому обязательными являются коагуляционные тесты, забор крови на общие сывороточные иммуноглобулины (А, G, М) и специфические при подозрении на вирусную инфекцию — ПЦР (обнаружение ДНК возбудителей), а также вирусологическое исследование (моча). При наличии необходимо проводить полуколичественный экспресс-РСТ-тест сыворотки крови.

Для ранней диагностики сепсиса у оперированных новорожденных целесообразно изучение гормона прокальцитонина (ПКТ), являющегося прогормоном кальцитонина (КТ) и вырабатываемого клетками щитовидной железы. Повышение концентрации ПКТ в плазме крови при генерализованном инфекционном процессе позволяет использовать его в качестве маркера септических осложнений [3].

Считается, что оксид азота играет ключевую роль в патогенезе септического шока, хотя большинство механизмов его действия при сепсисе изучены плохо [12].

Заметное волнение среди клиницистов вызвало определение провоспалительных медиаторов, способствующих началу сепсиса и ССВО, определение их дейтропических эффектов. Первыми из таких, требующих определения эндогенных медиаторов стали фактор некроза опухоли и интерлейкин-1 (IL-1) [7]. Список вырос за счет массы других цитокинов, продуктов дегрануляции нейтрофильных лейкоцитов, тромбоцитов и образованных на их поверхности коагулирующих факторов, дополнительных фрагментов, тромбоцитарных факторов и производных арахидоновой кислоты. Добавился и новый класс медиаторов — хемокины, которые запускают сильный эффект активации и хемотаксиса лейкоцитов [11]. Данный подход отличается достаточно высокой достоверностью, но, к сожалению, является сравнительно дорогостоящим для большинства клиник. Другие факторы, без сомнения, еще ждут своего открытия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Афанасьева А.Н., Одинцова И.Н., Удут В.В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия // *Анестезиология и реаниматология*. — 2007. — № 4. — С. 67-71.
2. Белобородов В.Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции // *Вестник интенсивной терапии*. — 2010. — № 4.
3. Бузурная Е.М., Мельникова Е.В. Прокальцитонин как маркер ранних септических осложнений у новорожденных, оперированных по поводу пороков внутриутробного развития. — М., 2002. — <http://www.critical.ru/ann/pages/referat/sepsis/page7.html>
4. Ершов А.Л. Некоторые вопросы прижизненной и посмертной диагностики вентилятор-ассоциированной пневмонии // http://www.critical.ru/actual/IT/ershov_11.htm
5. Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Методические рекомендации / Под ред. В.С. Савельева. — М., 2004.
6. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F. et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002; D001090.
7. Bone R.C. The pathogenesis of sepsis // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — 115. — 457-469.

8. *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACC/SCCM consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B.V. Cerra et al. // Soc. of Crit. Care Med. Chest. — 1992. — № 101. — P. 1644-1655.*

9. *Vincent J.-L., Zhang H., Szabgo C. et al. Effects of nitric oxide in septic shock // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161, № 6. — 1781-1785.*

10. *Malloy J.L., Weldhusen R.A., Lewis J.F. Endotoxin receptors blockade attenuates lipopolysaccharide — induced pulmonary nitric oxide production // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161, № 3. — 982-989.*

11. *Oppenheim J.J., Zachariae C.O.C., Mukaida N. et al. Properties of the novel proinflammatory supergene «integrin» cytokine family // Ann. Rev. Immunol. — 1991. — 9. — 617-647.*

12. *Juni P., Altman D.G., Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials // BMJ. — 2001. — 323. — 42-46.*

Получено 22.09.2016 ■

Данилова В.В.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ СЕПСИСУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ

Резюме. У статті наданий порівняльний аналіз визначення понять сепсису і системної запальної відповіді, відображені сучасні погляди на ранню діагностику сепсису в новонароджених. Доведена ефективність визна-

чення прозапальних медіаторів, що сприяють початку сепсису.

Ключові слова: новонароджені; діагностика; сепсис; системна запальна відповідь

Danilova V.V.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

CURRENT VIEWS ON THE DIAGNOSIS OF SEPSIS IN NEWBORNS

Abstract. Sepsis morbidity is increasing and according to various data ranges from 28 to 50 %. Sepsis occupies second-third place among the causes of neonatal death. The outcome of treatment directly depends on the time of diagnosis and the start of treatment. Early diagnosis of sepsis allows the use of timely and rational intensive care, antibacterial one in particular. Clinical criteria for sepsis diagnosis include presence of a focus of infection in combination with two or three signs of systemic inflammatory response; severe sepsis is characterized by identified source of infection in conjunction with multiple organ failure. Physiological characteristics of newborns involve a tendency to generalized reactions in response to the impact of damaging factors, including infection. Therefore, clinical stages of sepsis in newborns develop rapidly, and it is difficult to distinguish them in time; neonatal sepsis almost always presents with multiple organ failure. Neonatal sepsis may be caused by more than 40 kinds of opportunistic and pathogenic microorganisms. One should also not underestimate the role of viruses in the development and pathogenesis of sepsis. Newborns are most often found to have cytomegalovirus, respiratory syncytial virus and herpes. In addition to the analysis of clinical presentation, bacteriological and biochemical monitoring of the newborn, as well as the study of blood coagulation system indices for early di-

agnosis of sepsis in neonates, it is advisable to study hormone procalcitonin (PCT) rate. Increased plasma concentrations of PCT in generalized infection allow to use it as a marker of septic complications. Nitric oxide is considered to play a key role in the pathogenesis of septic shock, although most of its mechanisms of action are poorly understood in sepsis. A noticeable excitement among clinicians was caused by determination of pro-inflammatory mediators that contribute to the development of sepsis and systemic inflammatory response syndrome, as well as determination of their deytropic effects. Tumor necrosis factor and interleukin-1 became first of these endogenous mediators requiring determination. The list became more prominent at the account of other cytokines, neutrophilic leukocyte degranulation products, platelets and clotting factors formed on their surface, additional fragments, thrombocyte-activating factors and derivatives of arachidonic acid. The list also includes a new class of mediators, namely chemokines (that trigger strong effect activation and chemotaxis of leukocytes). This approach is distinguished by a sufficiently high reliability, but, unfortunately, is relatively expensive for most clinics. Other factors are undoubtedly still waiting to be discovered.

Keywords: newborns; diagnosis; sepsis; systemic inflammatory response