

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

Институт последипломного образования  
Кафедра педиатрии

Таранушенко Т.Е., Устинова С.И., Павлов А.В., Киселева Н.Г., Моргун  
А.В., Карпова Л.Н., Лещенко В.П., Ярусова О.А.

## **Сепсис новорожденных**

Учебно-методическое пособие  
для слушателей программ дополнительного профессионального  
образования по специальности 31.08.18 "Неонатология"

Красноярск  
2015

УДК 616.94-053.31(07)

ББК 57.303

С 31

Сепсис новорожденных: учебно-методическое пособие для слушателей программ дополнительного профессионального образования по специальности 31.08.18 "Неонатология" / Т.Е. Таранушенко, С.И. Устинова, А.В. Павлов [и др.]. – Красноярск: тип. КрасГМУ, 2015. – 60 с.

**Авторы:**

д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ИПО – Таранушенко Т.Е.;

к. м. н., доцент кафедры педиатрии ИПО – Устинова С.И.;

главный врач КГБУЗ «КККЦОМД» – Павлов А.В.;

к. м. н., доцент кафедры педиатрии ИПО – Киселева Н.Г.;

к. м. н., ассистент кафедры педиатрии ИПО – Моргун А.В.;

к. м. н., зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей (2 этап) КГБУЗ «КККЦОМД» – Карпова Л.Н.;

зав. отделением ОАР№3 КГБУЗ «КККЦОМД» – Лещенко В.П.;

главный педиатр, консультант отдела организации педиатрической и акушерско-гинекологической помощи Министерства здравоохранения Красноярского края – Ярусова О.А.

Учебный материал адаптирован к образовательным технологиям с учетом особенностей дополнительного профессионального обучения неонатологов. Настоящее издание посвящено особенностям диагностики и лечения новорожденных детей с сепсисом.

**Рецензенты:**

научный руководитель ФГБНУ «НИИ МПС»

член-корреспондент РАМН, д. м. н., профессор

заслуженный деятель науки РФ

Манчук В.Т.;

д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии

и неонатологии ГБОУ ДПО НГИУВ МЗ РФ

Манеров Ф.К.

Утверждено к печати ЦКМС КрасГМУ Протокол № 3 от 10 декабря 2015 г.

КрасГМУ  
2015

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений .....	4
Определение неонатального сепсиса.....	5
Актуальность.....	5
Эпидемиология неонатального сепсиса.....	6
Ранний неонатальный сепсис.....	8
Поздний неонатальный сепсис.....	10
Этиология неонатального сепсиса.....	11
Патогенез неонатального сепсиса.....	14
Очаги инфекции при неонатальном сепсисе.....	15
Системный воспалительный ответ.....	16
Полиорганная недостаточность (ПОН).....	18
Септический шок.....	19
Классификация неонатального сепсиса.....	20
Клинические проявления неонатального сепсиса.....	21
Особенности сепсиса у недоношенных детей.....	23
Критерии сепсиса новорожденных.....	24
Септический шок у новорожденных детей.....	32
Диагностика неонатального сепсиса.....	33
Принципы лечения сепсиса у новорожденных.....	35
Тестовый контроль.....	49
Ситуационные задачи.....	51
Список рекомендуемой литературы.....	58

## Список сокращений.

СН – сепсис новорожденных.

СВР – системная воспалительная реакция.

СВО – системный воспалительный ответ.

РНС – ранний неонатальный сепсис.

ПНС – поздний неонатальный сепсис.

СШ – септический шок.

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

ПТВ – протромбиновое время.

СРБ – С-реактивный белок.

ПКТ – прокальцитонин.

ПДФ – продукты деградации фибриногена.

РДС – респираторный дистресс-синдром.

ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

ДВС – синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации.

ПОН – полиорганная недостаточность.

ПТВ – протромбиновое время.

ИГВВ – иммуноглобулины для внутривенного введения.

## **Определение неонатального сепсиса**

Неонатальный сепсис - это генерализованное инфекционное заболевание, вызванное условно-патогенной бактериальной микрофлорой, в основе которого лежит дисфункция иммунной системы организма с последующим развитием очага (очагов) гнойного воспаления или бактериемии, системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности у детей первого месяца жизни (экспертная группа РАСПМ, 2003 г).

При анализе определения важно понимать, что отдельно рассматриваемые указания на наличие очага гнойного воспаления, бактериемии или полиорганной недостаточности не могут служить надежным диагностическим критерием сепсиса, так как встречаются и при других тяжелых инфекционных заболеваниях у новорожденных.

Единственным надежным критерием сепсиса является сочетание указанных выше проявлений с наличием системной воспалительной реакции (СВР).

Термин «неонатальный сепсис» относится к системным инфекциям новорожденных, включая сепсис, гематогенную пневмонию, менингит, артрит, остеомиелит, ИМВП.

### **Актуальность**

Актуальность проблемы неонатального сепсиса определяется несколькими причинами: увеличением числа больных, трудностью ранней диагностики, отсутствием общепринятой классификации, высокой летальностью.

Для неонатологов сепсис представляет исключительно сложную проблему в связи с рядом обстоятельств:

1. Физиологическими особенностями иммунного статуса новорожденных – критический период в становлении иммунного ответа, связанный с переходным периодом из условий внутриутробного развития к внеутробной жизни.

2. Экстремальными воздействиями в интранатальном и в раннем постнатальном периодах жизни; родовой стресса, обусловленный болевым, травматическим, холодовым, антигенным и другими влияниями, а также с соответствующим профилем гормонов и цитокинов, что требует непрерывной смены механизмов адаптации.

3. Своеобразием индивидуальной реактивности новорожденного, обусловленным сроком гестации, особенностями антенатального периода развития, возможными дефицитами питания, хронической антенатальной гипоксией и т.д.

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

5. Отсутствием четких критериев ранней диагностики у новорожденных сепсиса, септического шока, ДВС-синдрома.

### **Эпидемиология неонатального сепсиса**

В настоящее время проблема неонатального сепсиса остается одной из наиболее острых в интенсивной терапии новорожденных.

Согласно данным зарубежных авторов, частота сепсиса среди новорожденных составляет от 0,1 до 0,8%. Особую проблему представляют дети, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, и недоношенные новорожденные, среди которых частота развития сепсиса в среднем составляет 14% (от 8,6% среди недоношенных детей с гестационным возрастом от 31 до 37 нед. до 25% среди недоношенных с гестационным возрастом от 28 до 31 нед.).

По данным М.Е. Hartman et al. (2013 г.), в США за период с 1995 по 2005 г. частота сепсиса у новорожденных удвоилась с 4,5 до 9,7 на 1000 живорожденных.

В Российской Федерации частота неонатального сепсиса составляет 2-10 на 1000 живорожденных. Наиболее уязвимы недоношенные дети с очень

низкой и экстремально низкой массой – 1-2/100 родившихся живыми. У 1/4 всех случаев сепсис сопровождается менингитом.

Частота раннего неонатального сепсиса: общая - 1,0-3,5 случая на 1000 родившихся живым.

Частота позднего неонатального сепсиса:

- у новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) менее 25 недель - 46 на 1000 родившихся живыми;
- у новорожденных с ГВ 25-28 недель - 29 на 1000 родившихся живыми;
- у новорожденных с ГВ 29-32 недели - 10 на 1000 родившихся живыми;
- у новорожденных с ГВ более 32 недель - 2 на 1000 родившихся живыми;

Летальность в отделениях интенсивной терапии остается высокой, несмотря на достигнутые успехи в ранней диагностике и лечении, и достигает, по данным разных авторов, от 13-15% до 30-40% в структуре неонатальной смертности.

Смертность от сепсиса составляет 10-50% из всех случаев сепсиса и около 13-15% от всех неонатальных смертей. У детей с ЭНМТ смертность в 5 -10 раз выше, чем у доношенных.

#### **Факторы высокого риска бактериального инфицирования плода и новорожденного. Концепция PIRO (ПИРО).**

<b>Фактор</b>	<b>Проявления</b>
Predisposition (предрасположенность)	Возраст, генетические факторы, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия и др.
Infection (инфекция)	Локализация очага инфекции, возбудитель инфекции
Response (реакция)	Клинические проявления инфекционного процесса (температура тела, ЧСС, уровень лейкоцитоза, концентрация прокальцитонина, С-реактивного белка и др.)
Organ dysfunction (органный дисфункция)	Для оценки степени органной дисфункции используется шкала SOFA

Сепсис со смертельным исходом в 18,6% обусловлен внутриутробными причинами. Сепсис с летальным исходом ассоциирован с *Klebsiella pneumonia* (32,5%) и *Staphylococcus aureus* (13,6%) данные NNPD (Национальная неонатальная перинатальная база); другие значимые

патогены: ванкомицин-устойчивый *Enterococcus*, карбапен-резистентный *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*.

С учетом современной суммы знаний о системном воспалении инфекционной природы была признана необходимость разработки концепции PIRO, которая в первую очередь характеризует предрасположенность к инфекции (P), а затем описывает особенности этиологии и локализации первичного очага (I), системную реакцию организма (R) и наличие органной дисфункции (O).

В неонатологической практике уточнение предрасположенности предполагает выявление факторов риска в развитии сепсиса, которые определяются сроками начала патологического процесса. Традиционно выделяют ранний и поздний неонатальный сепсис.

#### **Ранний неонатальный сепсис**

Ранний неонатальный сепсис манифестирует в первые 72 часа жизни и является результатом вертикальной передачи патогена (преимущественно гемолитический стрептококк группы В - GBS) от матери к ребенку: по данным CDC выявляемость инвазивной GBS-инфекции составляет 0,26 на 1000, смертность 5-20% (2011).

Ранняя неонатальная инфекция связана с материнской инфекцией и избыточной колонизацией патогена (может быть бессимптомной). Инфицирование новорожденного осуществляется до или в ходе родов посредством трансмембранозного распространения урогенитальной микрофлоры, а также через околоплодную жидкость в легкие и желудочно-кишечный тракт. Первичный очаг находится в организме матери. Основными клиническими проявлениями восходящего бактериального инфицирования последа служат: многоводие, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременная отслойка плаценты и острое нарушение пуповинного кровообращения. В связи с этим обнаружение морфологических признаков хориодецидуита является серьезным фактором риска в отношении возможного бактериального инфицирования новорожденных.

Лечение материнской инфекции и/или профилактическое лечение антибиотиками новорожденных от матерей с высоким уровнем риска, может предотвратить значительную часть раннего неонатального сепсиса.

- У новорожденных от матерей с вероятным инфицированием риск неонатальной инфекции возрастает в 2,3 раза.
- У новорожденных от матерей с лабораторно подтвержденной инфекцией риск лабораторно подтвержденного заражения новорожденного в 6,6 раза выше.
- У новорожденные от матерей с клиникой бактериальной колонизацией патогенов риск лабораторно подтвержденного заражения новорожденного в 9,4 раза выше.

Указанные обстоятельства определили следующие рекомендации (Chan G.J., 2013):

1. Своевременная диагностика и лечение материнской инфекции и микробной колонизации (асимптоматическая бактериурия и бактериальный вагиноз) значительно снижают заболеваемость неонатальными инфекциями (1/4000, против 1/200 без лечения).
2. Если лабораторная диагностика недоступна, а клиника сомнительна, то выполняется алгоритм, который ориентирован на клинические признаки и факторы риска у матери (преждевременные роды, безводный период более 18 часов, лихорадка в родах, ИМВП, анамнез по GBS)

Показания к назначению пенициллинов роженице для профилактики раннего НС, вызванного стрептококком группы В (Polin R.A., 2012):

1. Положительный тест на GBS (исключение - Кесарево сечения у женщин без преждевременное излитие околоплодных вод);
2. Неизвестная микробная колонизация у матери при родах < 37 недель;
3. Преждевременное излитие околоплодных вод продолжительность свыше 18 часов;
4. Лихорадка >38° во время родов;
5. Внебольничные роды;

6. Длительные и массивные курсы антибактериальной терапии у матери в последний месяц беременности;
7. Бактериурия (GBS) во время настоящей беременности;
8. В анамнезе – рождение ребенка с внутриутробной инфекцией (GBS-инфекция).

Эффективность профилактики раннего НС при назначении пенициллина или ампициллина не менее, чем за 4 часа до родов составляет: для доношенных - 91%, для недоношенных - 86%.

Эффективность профилактики раннего НС при назначении пенициллина или ампициллина за 2-4 часа до родов снижается: для доношенных - 47%, для недоношенных – 38.

### **Поздний неонатальный сепсис**

Поздний неонатальный сепсис диагностируется после 4 дня жизни и рассматривается как результат послеродовой горизонтальной передачи патогенов. Госпитальные штаммы возбудителей представляют особый риск для маловесных и недоношенных из-за незрелости иммунной системы, необходимости длительной госпитализации, ИВЛ, инвазивных процедур.

#### Анте- и интранатальные факторы высокого риска развития сепсиса:

- многочисленные аборт в анамнезе;
- гестоз у матери, продолжавшийся более 4 недели;
- хориоамнионит и признаки инфицирования амниона («грязные» околоплодные воды, наложения на плаценте);
- клинически выявленный бактериальный вагиноз у матери;
- инфекционно-воспалительные заболевания у беременной (пиелонефрит, аднексит, кольпит), в т.ч. клинические проявления бактериальных инфекционных процессов у матери до родов, в родах и после родов;
- инфекции у роженицы (эндометриит, мастит);
- безводный период в родах > 12 часов.

#### Постнатальные факторы высокого риска развития сепсиса:

- тяжелая интранатальная асфиксия на фоне хронической внутриутробной гипоксии;
- родовые травмы;
- пороки развития и наследственные заболевания;
- внутриутробные вирусные и паразитарные инфекции;
- недоношенность < 32 недель гестационного возраста;
- масса тела при рождении < 1500 г;
- врожденные пороки развития с повреждением кожных покровов.

Ятрогенные факторы высокого риска генерализации бактериальной инфекции у новорожденных:

- ИВЛ аппаратная (интубация трахеи) > 3 дней;
- катетеризация периферических вен > 3 раз;
- длительность внутривенных инфузий > 10 дней;
- хирургические вмешательства, особенно с обширным травмированием тканей;
- парэнтеральное питание;
- длительная госпитализация;
- нерациональная антибактериальная терапия;
- перекрестное заражение (перегрузка отделения, неправильное соотношение медсестра/пациент);
- плохое мытье рук персоналом.

**Этиология неонатального сепсиса**

Этиология сепсиса у новорожденных зависит от времени манифестации заболевания, первичного очага («входных ворот») инфекции и особенностей иммунологического ответа.

**Наиболее вероятная этиология сепсиса в зависимости от времени инфицирования плода и новорождённого**

<b>Время инфицирования</b>	<b>Патоген</b>
Аntenатальный период	<i>S. agalacticae</i> <i>E. coli</i> (редко)
Интранатальный период	<i>S. agalacticae</i> <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>
Постнатальный период	<i>S. aureus et epidermidis</i> <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> <i>S. pyogenes</i>

**Наиболее вероятные возбудители сепсиса новорождённых в зависимости от локализации первичного очага инфекции**

<b>Локализация первичного очага</b>	<b>Наиболее вероятные возбудители</b>
Пупочная рана	<i>S. aureus et epidermidis</i> <i>E. coli</i>
Лёгкие	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus et epidermidis</i> <i>Ps. aeruginosa</i> (при ИВЛ) <i>Acinetobacter spp.</i> (при ИВЛ)
Кишечник	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i>
Брюшная полость (после хирургических вмешательств)	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Ps. aeruginosa</i> Анаэробы
Кожа, риноконъюнктивальная область	<i>S. epidermidis et aureus</i> <i>S. pyogenes et viridans</i>
Ротоглотка и носоглотка, среднее ухо	<i>S. epidermidis et aureus</i> <i>S. pyogenes et viridans</i> <i>E. coli</i>
Мочевые пути	<i>E. coli</i> и другие виды семейства <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus spp.</i>
Венозное русло (применение в/в катетера)	<i>S. aureus et epidermidis</i>

**Наиболее вероятные возбудители генерализованных инфекций при иммунодефицитных состояниях**

<b>Характер иммунодефицита</b>	<b>Наиболее вероятные возбудители</b>
Вторичные иммунные дисфункции, включая дисфункции при гестационной незрелости	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>S. pyogenes</i> Грибы рода <i>Candida</i>
Лекарственная иммуносупрессия	Цитомегаловирус <i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>S. Aureus</i> Грибы рода <i>Aspergillus et Candida</i>
Нейтропения	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> Грибы рода <i>Candida</i>
СПИД	Оппортунистическая микрофлора (грибы,

	микобактерии, ЦМВ и т.д.)
Первичные иммунодефициты	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>S. aureus et epidermidis</i> Гемолитические стрептококки группы А

При раннем неонатальном сепсисе, когда заболевание развивается в первые 72 часа после рождения, принято рассматривать трансплацентарный или восходящий пути инфицирования материнской условно-патогенной микрофлорой. Ранний (врождённый) неонатальный сепсис чаще всего обусловлен грамположительными кокками *S. agalacticae*, относящимися к стрептококкам группы В. Данный возбудитель может быть причиной антенатального и интранатального инфицирования плода; *E. coli* и другие представители семейства кишечных грамотрицательных бацилл вызывают инфицирование плода значительно реже.

Поздний неонатальный сепсис, который возникает вследствие постнатального инфицирования развивается после 72 часов жизни, по сути, являясь нозокомиальным, что существенно определяет этиологию заболевания и подходы к терапии. Среди основных возбудителей наиболее часто выделяют коагулазонегативные стафилококки, золотистый стафилококк, кишечную палочку, клебсиеллы, синегнойную палочку, энтеробактерии, редко - *Serratia*, *Acinetobacter*, гемолитические стрептококки группы В, анаэробы.

В структуре грамотрицательных возбудителей сепсиса, составляющих около 40%, в течение последних 10 лет произошли некоторые изменения. Возросла роль грамотрицательных патогенов (*Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* и *Enterobacter spp.*), способных вырабатывать ферменты и объединенных в группу бета-лактамаз расширенного действия (БЛРС). Инфекции, обусловленные этими микроорганизмами, поддаются терапии ограниченным количеством антимикробных препаратов.

Выработка БЛРС может быть выявлена практически у всех видов семейства *Enterobacteriaceae* и у целого ряда других грамотрицательных

палочек. Продуценты бета-лактамаз расширенного действия (БЛРС) устойчивы ко всем пенициллинам, цефалоспорином и монобактамам (ориентировочно можно предположить способность грамотрицательных палочек к продукции бета-лактамаз расширенного действия (БЛРС), если *in vitro* отмечается снижение чувствительности к таким препаратам, как цефподоксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефотаксим или азтреонем). Как правило, эти возбудители вызывают сепсис у хирургических больных, пациентов ОРИТ, находящихся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и парентеральном питании.

В настоящее время имеются высказывания о нивелировании различия между ранним и поздним сепсисом по таким критериям как гестационный возраст, вес детей при рождении, факторы риска и причастность основных возбудителей (грамположительных и грамотрицательных штаммов). По сути, единственным реальным отличием раннего и позднего неонатального сепсиса остается время манифестации клинических признаков (до или после 72 часов после рождения).

### **Патогенез неонатального сепсиса**

Развитие сепсиса зависит от трех факторов:

1. Состояния реактивности макроорганизма: неспецифические факторы (естественные барьеры - кожа и слизистые, лимфатические узлы; нейтрофилы, комплемент, интерферон, пропердин, лизоцим) и особенности иммунологической реактивности.
2. Массивности инвазии и вирулентности возбудителя.
3. Факторы внешней среды.

Сепсис - это бактериальная инфекция с первичным (входные ворота) и вторичным (возникающим метастатическим путем) очагами, из которых постоянно или периодически в кровяное русло поступают микроорганизмы и вызывают тяжелые проявления заболевания.

## **Очаги инфекции при неонатальном сепсисе**

1. Первичный очаг сепсиса новорожденного - это первоисточник микробного агента. При раннем неонатальном сепсисе очевидный первичный очаг инфекции у ребёнка, как правило, отсутствует. При позднем сепсисе первичный очаг инфекции имеется; в качестве «входных ворот» для патогена могут выступать пупочная ранка, травмированные кожные покровы и слизистые оболочки, а также неповрежденная кожа и слизистые оболочки носо- и ротоглотки, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. гнойно-септические заболевания кожи, катетеризированные вены. Одним из наиболее частых клинических проявлений "экзогенной" инфекционной патологии является омфалит новорожденных. Постнатальное инфицирование новорожденного условно-патогенными бактериями имеет эпидемиологическую связь с различными нарушениями санитарной обстановки родильного дома и должно быть отнесено к разряду госпитальных инфекций.

Бактеремия из первичного очага может ограничиться только развитием инфекционно-токсического синдрома и системной воспалительной реакцией (септицемический вариант), но нередко патологические изменения прогрессируют, развивается септикопиемия, т.е. состояние, которое характеризующееся формированием вторичных очагов инфекции и гиперреактивностью иммунного ответа.

2. Вторичные очаги сепсиса новорожденного возникают при метастазировании патогена, которое возможно при одновременном снижении как противобактериальной активности крови, так и нарушении местных факторов защиты. Возникающие вторично гнойные пиемические очаги (микробные микроинфаркты и микроэмболии) вызывают дополнительную активацию иммунокомпетентных клеток, чрезмерный выброс провоспалительных медиаторов и повреждение органов и систем. При своем возникновении вторичный гнойный очаг начинает выполнять те же функции, что и первичный, т. е. формируется порочный круг между

новыми инфекционными очагами и гиперреактивным ответом иммунной системы с избыточной продукцией цитокинов.

На фоне изначальной несостоятельности противоинфекционной защиты массивное микробное обсеменение, превосходящее возможности противомикробной защиты, приводит к прорыву инфекционного начала в системный кровоток больного (бактериемия). В ответ на поступление в кровь микроорганизмов и токсинов активизируются гуморальные и клеточные механизмы иммунной системы: система комплемента (С3,С5), нейтрофилы, макрофаги/моноциты и клетки эндотелия. Активация нейтрофилов, макрофагов/моноцитов и клеток эндотелия ведет к одновременному высвобождению **провоспалительных цитокинов** (IL 1, 2, 6, 8, 15, фактор некроза опухолей, кислородные радикалы, оксид азота, лейкотриены) и **противовоспалительных** (цитокины - IL 4, 10, 13, простогландин E2) факторов.

Непрерывное и избыточное поступлении в организм больного ребенка антигенных структур микроорганизма ведет к превалированию активации провоспалительных факторов над активацией противовоспалительных факторов, что запускает патологический цитокиновый каскад. Развиваются системный воспалительный ответ (СВО), ДВС синдром, нарушение перфузии органов и тканей, что ведет к развитию полиорганной недостаточности и септического шока.

Развитие органно-системных повреждений при сепсисе, прежде всего, связано с генерализованным повреждением эндотелия сосудистого русла. ДВС-синдром является непрямым звеном патогенеза септического процесса, что может не проявляться явными тромбо-геморрагическими расстройствами, но всегда манифестирует полиорганной недостаточностью.

### **Системный воспалительный ответ (СВО)**

СВО - неспецифическая иммунологическая реакция организма в ответ на действие повреждающего эндогенного или экзогенного фактора.

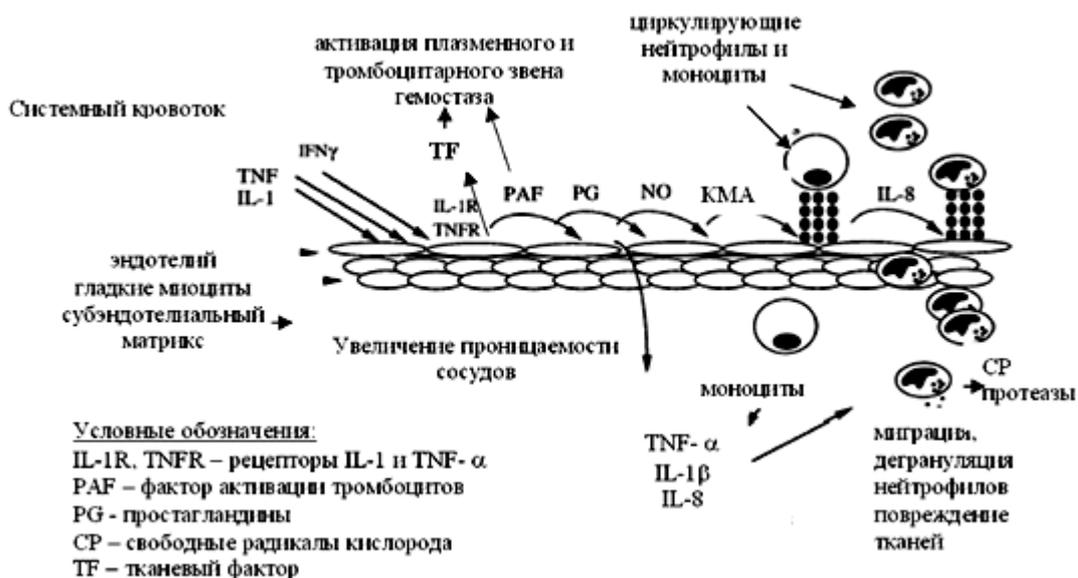


Рис. 1 Патогенез эндотелиальной дисфункции при СВО

Системный воспалительный ответ - стадийная активация клеток (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, лимфоцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов), продуцирующих цитокины и другие медиаторы и формирующих цитокиновую сеть.

В развитии СВО выделяют три основных этапа:

I этап.

Локальная продукция цитокинов в ответ на инфекцию. Особое место среди медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, контролирующая процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности. Основными продуцентами цитокинов является Т-клетки и активированные макрофаги, а также другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты посткапиллярных венул (ПКВ), тромбоциты и различные типы стромальных клеток. Цитокины приоритетно действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов, выполняя ряд защитных функций, участвуя в защите клеток организма от патогенных микроорганизмов.

II этап.

Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток, активирует макрофаги, тромбоциты, продукцию молекул адгезии и т.д.,

что инициирует острофазовую реакцию, которая контролируется провоспалительными медиаторами (интерлейкинами: IL-1,IL-6,IL-8, фактором некроза опухоли -TNF и др.) и противовоспалительными медиаторами. ( IL-4, IL-10, IL- 13,растворимые рецепторы к TNF и др.). За счет баланса между про- и противовоспалительными медиаторами в нормальных условиях создаются предпосылки для уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза.

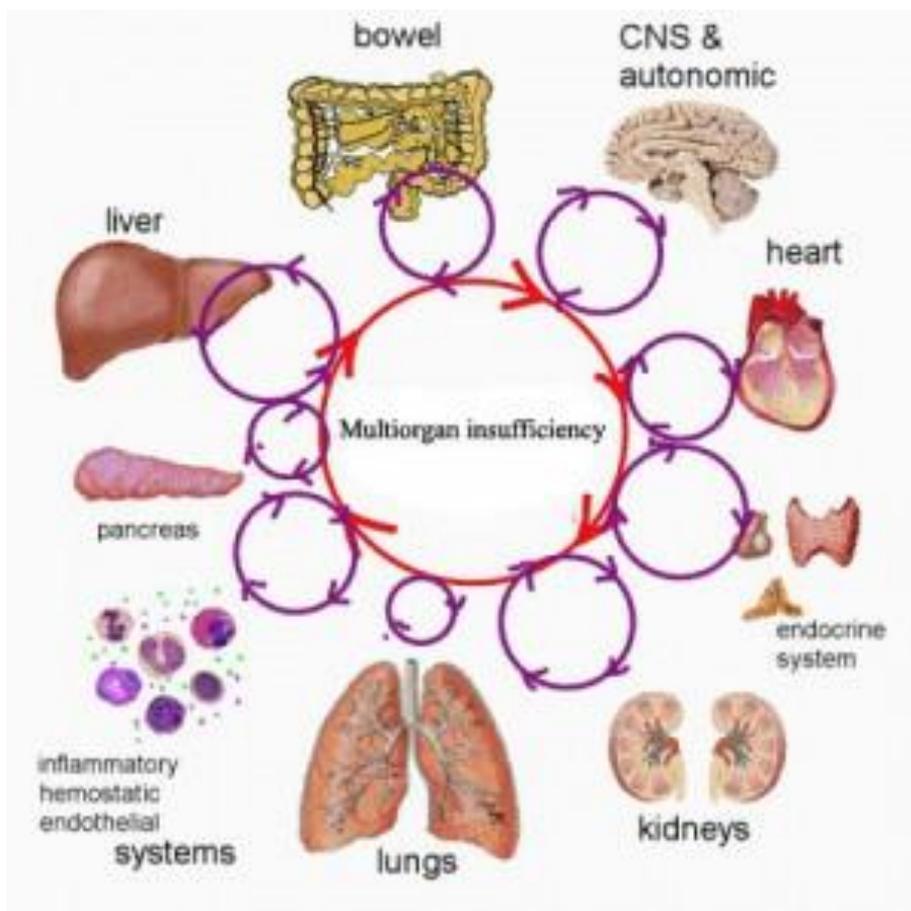
III этап.

Генерализация воспалительной реакции, т.е. при выраженном воспалении или системной несостоятельности некоторые виды цитокинов проникают в системный кровоток, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, формированию системного воспаления и развитию полиорганной дисфункции. Необходимым условием развития системного воспалительного ответа является значительная депрессия механизмов противоинфекционной защиты организма и прежде всего нейтрофильного и макрофагального звеньев.

С практической точки зрения чрезвычайно важно понимать, что скорость реакций септического (цитокинового) каскада резко возрастает в условиях гипоксии, которая повышает экспрессию цитокиновых рецепторов на поверхности клеток. Соответственно быстро формируется СВО, что приводит к существенным изменениям функции и структур со стороны органов и систем с манифестацией полиорганной недостаточности.

### **Полиорганная недостаточность (ПОН)**

ПОН - патологическое состояние, которое формируется и прогрессирует в результате тяжелой неспецифической реакции организма на инфекцию и сопровождается несостоятельностью двух и более органо-функциональных систем.



Для ПОН характерно поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами с временным преобладанием симптомов той или иной органной дисфункции - легочной, сердечной, почечной и других органных систем. Сроки выявления и динамика формирования отдельных синдромов весьма вариабельны, дисфункции разных органов могут встречаться в различных сочетаниях. Полиорганная недостаточность и ДВС-синдром приводят к глубоким расстройствам гомеостаза, иногда несовместимым с жизнью.

### **Септический шок**

Септический шок наблюдается в 10-15% сепсиса новорождённых, с одинаковой частотой при септицемии и септикопиемии. В 80-85% случаев септический шок развивается при септическом состоянии, вызванном грамотрицательными патогенами. Кокковая этиология реже приводит к развитию шока (исключение составляют стрептококки группы В и энтерококки - 70-80%). Летальность при септическом шоке свыше 40%.

## Классификация неонатального сепсиса

К сожалению, в настоящее время нет общепринятой классификации сепсиса у новорожденных. Согласно МКБ X пересмотра выделяют:

P36 Бактериальный сепсис новорожденного

P36.0 Сепсис новорожденного, обусловленный стрептококком группы В.

P36.1 Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стрептококками.

P36.2 Сепсис новорожденного, обусловленный золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*).

P36.3 Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стафилококками

P 36.4 Сепсис новорожденного, обусловленный кишечной палочкой (*Escherichia coli*).

P 36.5 Сепсис новорожденного, обусловленный анаэробными микроорганизмами

P 36.8 Сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальными агентами

P 36.9 Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный

В национальном руководстве «Неонатология» под редакцией профессора Н.Н. Володина (2008г.) при формулировании диагноза предлагается разделять сепсис:

- по времени развития: (ранний неонатальный сепсис, реализация которого происходит в возрасте 0 - 72 часа после рождения и поздний неонатальный сепсис, реализация которого происходит в возрасте > 72 часов после рождения);
- по этиологическому принципу (этиологию заболевания определяют по результатам микробиологического исследования крови, СМЖ, аспирата из трахеи, мочи, содержимого гнойно-воспалительных очагов у больного ребёнка; при отрицательных результатах посевов крови спектр наиболее

вероятных возбудителей заболевания следует прогнозировать на основе данных анамнеза, динамики клинического состояния больного на фоне предшествующего курса антибиотиков, эпидемиологической ситуации в отделении);

- входным воротам инфекции: (выделяют пупочный, кожный, отогенный, урогенный, катетеризационный, лёгочный, абдоминальный и другие, реже встречающиеся виды позднего сепсиса новорождённых);
- выделению синдромов органной недостаточности и септического шока.

### **Примеры формулировки диагноза:**

*Сепсис новорожденного ранний, обусловленный стрептококками группы В, септический шок.*

*Сепсис новорожденного поздний стафилококковой этиологии, септикопиемия (гнойный менингит, двусторонняя мелкоочаговая пневмония, НЭК 2 степени), ПОН (ОДН 3 степени, НК 2Б, олигурическая ОПН, ДВС-синдром).*

### **Клинические проявления неонатального сепсиса**

Клинических симптомов, характерных лишь для сепсиса новорожденных, нет. Отдел репродуктивного здоровья и исследований ВОЗ в руководстве для эффективной практики (2005) рекомендует использовать клинические проявления из 2 групп признаков, которые определяют диагностическую и лечебную тактику.

<b>Признаки группы А</b>	<b>Признаки группы Б</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Дыхательные нарушения (например, частота дыхания выше 60 или меньше 30 аминуту, «хрюканье» во время выдоха (грантинг), втягивание грудины, или центральный цианоз (синюшность языка и губ);</li> <li>- Отсутствие самостоятельного дыхания при рождении, обычно требующее реанимации новорожденного (вероятность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Летаргия или вялость мышечного тонуса;</li> <li>- Сонливость или повышенная активность;</li> <li>- Рвота (вероятность сепсиса);</li> <li>- Вздутие живота;</li> <li>- Вялое кормление или полный отказ от пищи после периода нормального</li> </ul>

<p>асфиксии);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Апноэ;</li> <li>- Судороги;</li> <li>- Отсутствие сознания;</li> <li>- Нарушение терморегуляции с момента рождения, не поддающееся лечению, появление нестабильной температуры тела после 3-х или более измерений нормальной температуры, или повышение более чем 39С при отсутствии перегрева ребенка (вероятность сепсиса);</li> <li>- Быстрое и резкое ухудшение состояния (вероятность сепсиса);</li> <li>- Появление признаков после четвертого дня жизни (вероятность сепсиса);</li> <li>- В анамнезе матери: внутриутробная инфекция или лихорадка у матери в любое время от начала родов до третьего дня после родов, или разрыв околоплодных оболочек за 18 часов до начала родов (вероятность сепсиса).</li> </ul>	<p>вскармливания (вероятность сепсиса);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Признаки заболевания проявляющиеся при рождении или в первый день жизни (вероятность асфиксии);</li> <li>- Затянувшиеся роды (указывают на сепсис);</li> <li>- Роды в неблагоприятных условиях (вероятность сепсиса);</li> <li>- Осложненная или трудная беременность и роды (дистресс плода; вероятность асфиксии).</li> </ul>
---	--

Описывается характерный внешний вид больного: быстро истощаемое беспокойство, вялость или подстанывание, серо-бледный цвет кожи, часто с желтизной, вздутый живот, срыгивания, часто с желчью, рвота, неустойчивый стул, заостренные черты «сердитого» или амимичного лица, отсутствие прибавки массы тела, повышение или снижение температуры тела.

На основании представленных выше данных **следует подозревать сепсис:**

- если имеются признаки заболевания и нельзя исключить сепсис (другого четкого диагноза нет);
- если у ребенка первых 3 дней жизни появляются симптомы сепсиса при наличии факторов риска (разрыв околоплодных оболочек более чем за 18 часов до начала родов, наличие внутриутробной инфекции, или лихорадки у матери от начала родов до трех дней после родов);

- если у ребенка старше 3 суток жизни имеются клинические признаки, но факторы риска отсутствуют.

### **Тактика при подозрении на сепсис**

1. Если возраст ребенка менее 3 суток и анамнез не исключает сепсис → **лечение сепсиса и симптоматическая терапия** (например, ДН).
2. Если возраст ребенка менее 3 суток, но анамнез не указывает на сепсис или ребенок старше 3 суток с признаками заболевания (независимо от материнского анамнеза) выбирается следующая тактика:
  - у ребенка  $\geq 2$  признаков из группы А, или  $\geq 3$  признаков из группы Б → **лечение сепсиса и симптоматическая терапия;**
  - у ребенка 1 признак из группы А и 1-2 признака из группы Б → терапия специфической проблемы (например, ДН) и наблюдение для выявления дополнительных симптомов сепсиса (оценка каждые 2 часа в течение 12 часов):
    - a. при появлении дополнительных симптомов сепсиса → **лечение сепсиса**
    - b. в отсутствии дополнительных симптомов сепсиса, но сохранении признаков заболевания → **продолжить наблюдение еще 12 часов;**
    - c. при обратном развитии исходных признаков сепсиса (улучшение) → **продолжать наблюдение 24 часа.**

### **Особенности сепсиса у недоношенных детей**

У недоношенных детей сепсис имеет некоторые особенности. Течение процесса чаще подострое, вялое.

При этом типичными симптомами являются одышка с периодами брадипноэ и апноэ, брадикардия, снижение, угнетение физиологических рефлексов, снижение мышечного тонуса, вялость, отмечаются срыгивания, рвота, неустойчивый стул, периоды вздутия живота, отечный синдром, склерема, бледность или желтушность кожи, могут присутствовать

патологические кожные проявления, такие как петехии или пустулы, но чаще всего наблюдаются пятнистые поражения кожи различной формы и цвета, вызванные снижением перфузии и изменениями сердечного выброса и периферической резистентности, субфебрилитет или гипотермия, геморрагический синдром.

Тяжесть состояния может быть усугублена развитием некротизирующего энтероколита. На фоне активной терапии состояние больного на какое-то время может улучшаться, вышеперечисленные симптомы могут стать менее выраженными, а часть из них - даже исчезнуть. Однако при окончании интенсивного лечения или наслоении вирусной инфекции состояние ребенка вновь ухудшается, выявляются признаки инфекционного поражения кишечника по типу некротизирующего воспаления тонкого и толстого кишечника, воспаления легких, усиливаются признаки токсикоза, появляются желтуха либо сероватая пятнистость кожи.

### **Критерии сепсиса новорожденных**

Для установления диагноза неонатального сепсиса необходимо наличие одновременно трех групп критериев:

1. Факторы риска (см. выше);
2. Наличие респираторной и циркуляторной дисфункции;
3. Наличие физикальных и лабораторных признаков инфекции.

#### ***Критерии респираторной дисфункции***

- Втяжение уступчивых мест грудной клетки;
- Шумное дыхание;
- ЧД > 60 в мин;
- Апноэ более 15 сек.

#### ***Критерии циркуляторной дисфункции***

- ЧСС > 160 уд. в мин. или < 100 уд. в мин;
- Олигурия;
- Низкая перфузия органов и тканей;

- Гипотензия (систолическое давление менее 35 мм рт.ст.).

### ***Физикальные признаки инфекции***

- Отказ от пищи;
- Анорексия;
- Летаргия;
- Раздражительность;
- Нестабильная температура;
- Вздутие живота, диспепсия;
- Желтуха, гепатомегалия.

### ***Лабораторные критерии***

#### 1. Лейкоциты:

лейкопения < 5 000 в мкл или лейкоцитоз:

первые 2 дня жизни – более 30 000 в мкл.

3-7 дней жизни – более 20 000 в мкл.

старше 7 дней жизни – более 15 000 в мкл.

#### 2. Нейтрофилы:

Нейтрофилез в возрасте:

0-2 дней – более 20 000 в мкл.

3-7 дней – более 7 000 в мкл.

8 дней и старше – более 6 000 в мкл.

Нейтропения в возрасте:

0-2 дней – менее 5 000 в мкл.

3-7 дней – менее 2 000 в мкл.

8 дней и старше – менее 1 750 в мкл.

3. Нейтрофильный индекс: отношение незрелых форм нейтрофилов к общему количеству нейтрофилов > 0,25 .

4. Дегенеративный сдвиг лейкоцитарной формулы: число палочкоядерных и более молодых форм нейтрофилов более 2 000 в мкл (в первые 2 дня жизни – более 5 000 в мкл).

5. Токсическая зернистость нейтрофилов.

6. Уровень СР-белка > 6 мг/л.
7. Уровень прокальцитонина > 2 нг/мл.

Среди ценных диагностических маркеров сепсиса важную роль играет **прокальцитонин (ПКТ)**, являющийся прогормоном кальцитонина и вырабатываемый клетками щитовидной железы.

#### **Нормальный диапазон прокальцитонина у новорожденных**

<b>Возраст в часах</b>	<b>Концентрация прокальцитонина (нг/мл)</b>
0-6	2
6-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2

Необходимо отметить, что содержание ПКТ в крови увеличивается только при системном ответе на инфекцию, но не при наличии локальных очагов воспаления. То есть ПКТ не является маркером наличия инфекции как таковой, а отражает степень генерализации инфекционного процесса.

У новорожденных детей уровень ПКТ в первые 2 дня жизни повышен физиологически. Механизм феномена не известен, выдвинута гипотеза, что это ответ на микробное заселение пищеварительного тракта. Для этого периода времени силу имеют специальные контрольные значения.

Уровни ПКТ, выходящие за эти пределы, указывают на ранний неонатальный сепсис. С третьего дня жизни контрольные значения для новорожденных становятся такими же, как и для взрослых.

Вторым диагностическим маркером сепсиса является **С-реактивный белок (СРБ)** - белок острой фазы воспаления. Образуется СРБ в печени, как ответная реакция на вещества, вырабатываемые при повреждении клеток. Рост СРБ у новорожденных детей отмечают и при неинфекционных состояниях, например при внутрижелудочковых кровоизлияниях,

перинатальной асфиксии, после вакцинации, что снижает специфичность теста. В первые 1-5 дней жизни уровень СРБ у новорожденных бывает  $< 10$  мг/л. После 5-го дня жизни нормальные значения составляют  $< 5$  мг/л, как у взрослых.

**Преимущества теста на СРБ для клинической практики обусловлены:**

- быстрым (в первые 6-12 ч, максимум - на 2 сутки) увеличением концентрации при развитии острофазного ответа;
- многократным (в десятки и сотни раз) возрастанием уровня, что делает тест очень чувствительным;
- возможностью дифференцирования вирусной и бактериальной инфекции по степени увеличения концентрации;
- быстрым снижением уровня при эффективном лечении; уже на 2-е сутки уровень снижается, что позволяет контролировать течение болезни и лечение;
- простотой и доступностью теста для любых лабораторий.

Уровни С-реактивного белка и особенно прокальцитонина нарастают в первые часы сепсиса. Изменение их концентрации четко коррелируется с тяжестью бактериальной инфекции и не меняется при вирусных и аутоиммунных заболеваниях, травмах, и потому позволяют дифференцировать ССВО бактериального происхождения от иных причин.

### **Клинические критерии синдрома системного воспалительного ответа у новорожденных детей**

1. Расстройство температурного гомеостата (гипертермия  $> 38,0^{\circ}\text{C}$  или гипотермия  $< 36,0^{\circ}\text{C}$ ).
2. Одышка или тахипноэ более 60 в 1 минуту
3. Тахикардия более 160 в 1 минуту или брадикардия ( $< 110$  сокращений в мин.).
4. Утрата коммуникабельности, анорексия, угнетение и/или судороги.

5. Олигурия (диурез менее 1мл/кг/мин в первые три дня жизни и менее 2 мл/кг/мин в последующие дни на фоне адекватной инфузионной терапии).

### **Лабораторные признаки системного воспалительного ответа**

1. Внезапно возникший тяжелый метаболический лактат-ацидоз с гипокапнией (последнее при отсутствии поражения легких).
2. Лейкоцитоз или лейкопения с нейтрофилезом (см. выше лабораторные критерии сепсиса)
3. Регенераторный или регенераторно-дегенеративный сдвиг лейкоцитарной формулы при числе палочкоядерных и более молодых форм (см. выше лабораторные критерии сепсиса)
4. Токсическая зернистость нейтрофилов.
5. Тромбоцитопения.
6. Анемия.
7. Внезапно возникшее укорочение или удлинение АЧТВ или ПТВ.
8. Повышение уровня CR-протеина или других острофазовых белков.
9. Бактериемия.
10. Гипергликемия более 6,5 ммоль/л (натощак) или более 11,0 ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии (6-8 мг/кг/мин глюкозы).
11. Гиперкалиемия 7,0 ммоль/л.
12. СОЭ более 20 мм/час.

### **Формула для подсчета нейтрофильного индекса:**

(общее число нейтрофилов) - (число незрелых форм нейтрофилов)  
(общее число нейтрофилов).

Используют только абсолютные значения показателей.

### **Критерии применения терминов, касающихся патологии гемограммы (Н. П. Шабалов, 1999г.):**

Показатель	Возраст ребенка	Значение, при котором правомочно использовать соответствующий показатель
------------	-----------------	--

		(в мкл.)
Лейкоцитоз:	1-2 дня	> 30 000
	3-7 дней	> 20 000
	> 7 дней	> 15 000
Лейкопения:		< 5000
Нейтрофилез:	1-2 дня	> 20 000
	3-7 дней	> 7000
	> 7 дней	> 6000
Нейтропения:	1-2 день	< 5000
	3-7 день	< 2000
	> 7 дней	< 1750
Увеличение количество палочкоядерных форм	1-2 дней	> 5000
	с 3 дня	> 2000

**Показатели нейтропении у недоношенных детей (Ohls R.K., 2008).**

Возраст (часы)	> 1500 г	Возраст (часы)	≤ 1500 г
0-6	<2000 кл/мкл	0-6	<500 кл/мкл
>6-12	<4000 кл/мкл	>6-12	<1500 кл/мкл
>12-24	<6000 кл/мкл	>12-30	<1800 кл/мкл
>24-48	<4000 кл/мкл	>30-48	<1500 кл/мкл
>48-72	<2000 кл/мкл	>48	<1100 кл/мкл
>72	<1500 кл/мкл		

**Клинические признаки полиорганной недостаточности у новорожденных детей.**

- ЦНС:** отсутствие коммуникабельности, угнетение (вялость, апатия, заторможенность, мышечная гипотония, кома), возбуждение (двигательное беспокойство, неэмоциональный крик), судороги.
- Органы дыхания:** тахипноэ, одышка, апноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки, экспираторные шумы, потребность в дополнительных объемах кислорода. Лабораторными критериями респираторных нарушений являются снижение парциального напряженияуровня кислорода крови (сатурации) менее 90%, гипоксемия, гиперкапния, метаболический ацидоз.

3. **Сердечно-сосудистая система:** тахи-/брадикардия, глухость сердечных тонов, нитевидный пульс, артериальная гипотония, акроцианоз, пастозность, отеки на спине, животе, увеличение печени, застойные явления в легких, бледность или мраморность кожи. Дополнительными параклиническими критериями являются ишемические изменения на ЭКГ, на эхокардиограмме – расширение полостей сердца, снижение фракции выброса желудочков до 50% от нормы.
4. **Кожа:** бледность, серый/желтушный оттенок, сыпь, отечность, склерема, мраморность, цианоз, некроз, симптом «белого пятна».
5. **ЖКТ:** отказ от сосания, невозможность энтерального питания, парез кишечника, диарея, слизь и зелень в стуле, повторная рвота, патологическая потеря массы.
6. **Мочевыделительная система:** олигурия (менее 1 мл/час на фоне адекватной инфузионной терапии), анурия, отеки. В биохимическом анализе крови – увеличение креатинина, мочевины, калия.
7. **Система гемостаза:** кожные геморрагии, кровоточивость, тромбозы. Признаки гипо- либо гиперкоагуляции в гемостазиограмме.
8. **Гемопозитическая система:** бледность кожных покровов и слизистых, кожные геморрагии. В общем анализе крови – тромбоцитопения, анемия гипорегенераторная, микроцитарная, лейкопения или лейкоцитоз, нейтропения или нейтрофилез, сдвиг формулы влевл с индексом сдвига  $> 0,2$ , токсичекая зернистость нейтрофилов.
9. **Печеночная система:** нарушение пигментного обмена (желтуха с серовато-зеленым оттенком), кожные геморрагии, увеличение печени, признаки гипогликемии. Биохимическими проявлениями являются гипербилирубинемия с повышением прямой фракции билирубина, признаки печеночного цитолиза (повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы), нарушение белковосинтетической функции печени (гипоальбуминемия), признаки гипокоагуляции, гипогликемия.

## Лабораторные признаки полиорганной недостаточности у новорожденных детей.

- Воспалительные изменения в ликворе;
- Гипоксия, гиперкапния, ацидоз;
- Изменение кривой сатурации кислорода и ЦВД;
- Гипербилирубинемия;
- Гипертрансфераземия;
- Гипергликемия, гипогликемия;
- Гиперазотемия;
- Удлинение/укорочение времени свертывания крови и другие лабораторные признаки ДВС-синдрома.

**Клинико-лабораторные признаки течения инфекционного процесса у детей с постконцептуальным возрастом менее 44 недель (European Medicines Agency, London, June 2010)**

<b>Клинические признаки</b>	<b>Лабораторные признаки</b>
Измененная температура тела <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Температура тела менее 36°C или гипертермия свыше 38,5°C И/ИЛИ</li> <li>▪ Нестабильность температуры тела</li> </ul>	Содержание лейкоцитов <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ лейкопения менее <math>5 \times 10^9/\text{л}</math> ИЛИ</li> <li>▪ лейкоцитоз в 1-2 с.ж. более <math>30 \times 10^9/\text{л}</math>; в 3-7 с.ж. более <math>20 \times 10^9/\text{л}</math>;</li> </ul>
Проявления сердечно-сосудистой недостаточности <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ брадикардия ИЛИ</li> <li>▪ тахикардия (ЧСС сред. свыше 180 уд/мин.)</li> <li>▪ другие нарушения ритма</li> <li>▪ артериальная гипотензия</li> <li>▪ «мраморность» кожных покровов</li> <li>▪ централизация кровообращения с нарушением перфузии кожи (симптом «белого пятна» более 3 секунд)</li> </ul>	Абсолютное количество нейтрофилов <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ нейтропения менее <math>5 \times 10^9/\text{л}</math> в 1-2 с.ж.; менее <math>2 \times 10^9/\text{л}</math> в 3-7 с.ж. ИЛИ</li> <li>▪ нейтрофилез более <math>2 \times 10^9/\text{л}</math> в 1-2 с.ж.; более <math>7 \times 10^9/\text{л}</math> после 3-7 с.ж.</li> </ul> Отношение доли юных форм к общему относительному количеству нейтрофилов (нейтрофильный индекс) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ более 0,25 на 1-5 с.ж</li> </ul>
Респираторные нарушения <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ эпизоды апноэ И/ИЛИ</li> <li>▪ эпизоды тахипноэ И/ИЛИ</li> <li>▪ нарастание потребности в кислороде</li> <li>▪ потребность в респираторной поддержке</li> </ul>	Особенности морфологии нейтрофилов (исследуется в сомнительных случаях) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ токсическая зернистость</li> <li>▪ вакуолизация</li> <li>▪ появление телец Доли (базофильные участки в цитоплазме)</li> </ul>
Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ отсутствие усвоения питания</li> <li>▪ вздутие живота</li> <li>▪ ослабление или отсутствие перистальтики при аускультации</li> </ul>	Тромбоцитопения ▪ менее $150 \times 10^9/\text{л}$ ; Повышение уровней маркеров воспаления <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ уровень С-реактивного белка более 5 мг/л; ИЛИ</li> <li>▪ уровень прокальцитонина выше нормативных значений</li> </ul> Метаболический ацидоз:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ лактат сыворотки свыше 2 ммоль/л</li> </ul>
Проявления почечной недостаточности <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/час в 1-е с.ж., менее 1 мл/кг/час в возрасте старше 1-х суток жизни</li> </ul>	Эпизоды интолерантности к глюкозе, зарегистрированные как минимум дважды (при соответствующей возрасту скорости поступления глюкозы) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ гипогликемия менее 2,6 ммоль/л,</li> <li>▪ гипергликемия более 10 ммоль/л</li> </ul>
Изменения кожи и подкожной клетчатки <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ сероватый колорит кожных покровов</li> <li>▪ склерема</li> </ul>	ПКТ более 2нг/мл в интервале 48-72 часа ПКТ более 0,5 ннг/мл у детей старше 72 часов
Неврологические проявления <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ вялость</li> <li>▪ гипотония</li> <li>▪ гиперестезия</li> <li>▪ раздражительность</li> <li>▪ судорожный синдром</li> </ul>	
Проявления геморрагического синдрома <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ петехиальная сыпь</li> <li>▪ желудочное кровотечение</li> <li>▪ легочное кровотечение</li> <li>▪ макрогематурия</li> <li>▪ кровоточивость из мест инъекций</li> </ul>	

### **Септический шок у новорожденных детей**

Под септическим шоком (СШ) понимают развитие в условиях сепсиса прогрессирующей артериальной гипотонии, не связанной с гиповолемией, не устранимой введением симпатомиметиков.

Клиническая картина септического шока проявляется стремительным ухудшением состояния ребенка с развитием ряда тяжелых и грозных синдромов:

1. Нарушения со стороны ЦНС: возбуждение сменяющееся угнетением вплоть до потери сознания, снижение рефлексов и мышечного тонуса, наличие судорожной активности или судорог.
2. Прогрессирующая гипотермия.
3. Тахикардия сменяющаяся брадикардией, тотальная пастозность или эксикоз в сочетании с отеками тканей и органов.
4. Синдром нарушения периферического кровообращения: мраморность и цианоз кожных покровов, положительный симптом «белого пятна», холодные конечности.

5. Прогрессирующая одышка при отсутствии инфильтративных изменений на рентгенограмме.
6. Почечный синдром: нарушение почечной фильтрации, что ведет к олигоурии и анурии.
7. Обязательный признак СШ - ДВС-синдром с тромбоцитопенией, коагулопатией потребления, депрессией фибринолиза. Наряду с кровоточивостью из мест инъекции, кровотечения со слизистых оболочек, могут развиваться некрозы, в том числе стенок тонкого кишечника, кортикальных отделов почек, миокарда, мозга, что определяет особенности клинической картины.
8. Самым характерным признаком СШ является постепенно нарастающая артериальная гипотензия, рефрактерная к введению адреномиметиков.
9. В периферической крови при шоке нарастает анемия, гиперлейкоцитоз или лейкопения. Показатели КОС свидетельствуют об ацидозе.

### **Диагностика неонатального сепсиса**

Практикующий врач должен опираться на оценку следующих групп факторов развития сепсиса.

- анамнез (факторы риска)
- клинические проявления
- лабораторные исследования

#### **Признаки, свидетельствующие о наличии инфекции:**

- нестабильность температуры;
- изменения в поведении / мышечном тоне;
- бледность кожных покровов;
- плохо сосет, теряет в массе;
- рвота / диарея;
- нарушения дыхания;

- тахикардия.

## Лабораторные исследования

**1. Общий анализ крови (ОАК).** Лейкоцитоз и увеличение отношения незрелых форм нейтрофилов к зрелым может свидетельствовать о возможности бактериальных заболеваний, но нормальное или низкое количество лейкоцитов не позволяет исключить сепсис у новорожденных. Уровень тромбоцитов ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$  и наличие токсической зернистости в полиморфно-ядерных лейкоцитах также являются непрямым, предположительным доказательством наличия инфекции.

**2. СРБ, прокальцитонин (см. выше).**

**3. Бактериологическое исследование:**

### 3.1. Крови

Наиболее достоверным подтверждением диагноза «сепсис» служит выделение гемокультуры. Необходимо учитывать следующие моменты.

- Попадание микроорганизмов в питательную среду возможно при нарушении правил асептики при заборе крови.
- Питательная среда может быть нестерильной при нарушении правил её приготовления и хранения.
- Бактериemia может быть транзиторной.

Для подтверждения диагноза необходимы многократные исследования.

### 3.2. Фекалий.

3.3. Мочи. Исследование культуры мочи не должно рассматриваться как часть обследования новорожденных при подозрении на СН,

3.4. Спинномозговой жидкости. Люмбальная пункция показана при неврологических расстройствах, а у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г с наличием симптомов

сепсиса - люмбальная пункция рекомендуется в комплексном обследовании на сепсис.

*3.5. Посев с поверхности кожи.* Бактериологическое исследование материала с поверхности кожи - подмышечной области, паховой складки и наружного слухового прохода - обладает недостаточной прогностической ценностью. Данное исследование характеризуется большими затратами, а его информативность чрезвычайно ограничена при оценке новорожденных с подозрением на бактериальный сепсис.

- 4. Биохимический анализ крови.** Гипопротеинемия < 50-45 г\л, диспротеинемия, гипербилирубинемия, повышение мочевины и креатинина, гипергликемия, гиперкалиемия, изменения КОС (лактатемия, ацидоз) и электролитного баланса, изменения АПТВ и ПТВ.
- 5. Рентгенография органов грудной клетки при расстройстве дыхания.**
- 6. УЗИ, ЭКГ.**
- 7. Гистологическое и бактериологическое исследование плаценты.**

### **Принципы лечения сепсиса у новорожденных**

Согласно стандарту качества лечения и приказу Минздрава РФ от 13 марта 2006 г. № 148 «Об утверждении стандарта оказания помощи больным при бактериальном сепсисе новорожденного», лечить сепсис могут медицинские организации, которые оказывают высокотехнологичную помощь. Ребенка с подозрением на сепсис или с установленным диагнозом сепсиса новорожденных необходимо госпитализировать в ОРИТН или отделение патологии новорожденных в зависимости от тяжести состояния. Терапия сепсиса должна начинаться как можно раньше. Показано, что терапия СН, начатая в первые 6 час развития процесса, значительно снижает летальность от этого тяжелого страдания.

#### **Три направления общих принципов интенсивной терапии:**

- 1. Воздействие на возбудителя:**

Деэскалационная антибактериальная терапия;  
Эмпирическая антибактериальная терапия;  
Целенаправленная антибактериальная терапия.

## **2. Воздействие на макроорганизм:**

Повышение эффективности иммунологической защиты;  
Коррекция гемостазиологических нарушений;  
Коррекция метаболических нарушений;  
Санация первичного и метастатических очагов (при их наличии);  
Посиндромная и симптоматическая терапия.

## **3. Организация оптимальных условий для выхаживания ребенка:**

Строгое соблюдение правил асептики и антисептики;  
Оптимальный температурный режим;  
Адекватное питание.

### **Антибактериальная терапия:**

Общие положения выбора антибактериальной терапии следующие:

1. Выбор препаратов в начале терапии (до уточнения этиологии заболевания) осуществляется в зависимости от времени возникновения сепсиса (РСН, ПСН); условий возникновения ПСН (в домашних условиях или в госпитальных условиях педиатрического или хирургического отделений, или отделения реанимации и интенсивной терапии); локализации первичного септического очага, если таковой имеется.

2. Препаратами выбора являются антибиотики или комбинация АБП с преимущественно бактерицидным типом действия; при уточнении характера микрофлоры и чувствительности антибактериальное лечение корректируется.

3. При выборе предпочтение отдается препаратам, проникающим через гематоэнцефалический барьер и другие биологические барьеры организма и создающим достаточную терапевтическую концентрацию в

ликворе, веществе мозга и других тканях организма (костная, легочная и др.).

4. При выборе предпочтение отдается АБП с наименьшей токсичностью и внутривенным путем введения.

***Эффективной считается антибактериальная терапия, при проведении которой в течение 48 час достигается стабилизация состояния больного или даже некоторое улучшение.***

***Неэффективной является терапия, при проведении которой в течение 48 час отмечается нарастание тяжести состояния и органной недостаточности.***

<b>Клинические данные</b>	<b>Лабораторные показатели</b>
1. Резкое падение артериального давления;	Лейкопения менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$ ; Лейкоцитоз более $20 \cdot 10^9/\text{л}$ на 3-7 сутки жизни;
2. Клиника септического шока;	Нейтрофилез свыше $7 \cdot 10^9/\text{л}$ после 3-7 суток жизни;
3. Остро возникшее, выраженное отсутствие усвоения энтерального кормления;	Тромбоцитопения менее $150 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ;
4. Гипертермия свыше $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ;	Повышение уровня СРБ свыше 5 мг/л;
5. Потребность в ужесточении режимов респираторной поддержки, проведении ВЧОВЛ;	Повышение уровня ПКТ свыше 0,5 нг/мл;
6. Нестабильность показателей сердечного ритма;	Лактат сыворотки свыше 2 ммоль/л;
7. Олигоанурия.	Нейтрофильный индекс –свыше 0,25

Отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей

**I. Эмпирическая антибактериальная терапия** - назначение антибиотиков непосредственно при поступлении ребенка в стационар до получения результатов микробиологического.

**II. Дезэскалационная терапия** - назначение антибиотиков с максимально широким спектром действия с последующим переходом на антибактериальные препараты более узкого антибактериального спектра.

**III. Направленная антибиотикотерапия** – после получения данных бактериологического исследования, должна начинаться настолько быстро, насколько это возможно.

Существуют рекомендуемые схемы выбора антибактериальных препаратов.

#### ***АБТ при раннем неонатальном сепсисе:***

Антибиотиками выбора (исходя из возможной этиологии сепсиса) считаются ампициллин в сочетании с аминогликозидами (преимущественно амикацином или нетилмицином) или цефалоспорины III поколения (цефотаксим) в сочетании с амикацином или нетилмицином.

Согласно рекомендациям клинического справочника по лекарственной терапии новорожденных детей Neofax проводится следующий расчет антибиотиков новорожденным:

#### **Режим дозирования ампициллина**

1. Новорожденным без менингита: 25 мг/кг/каждые 6 часов (или 100 мг/кг/сут в 4 введения) в/в.
2. Новорожденным детям при менингите:
  - с массой менее 2000г – 50 мг/кг/каждые 12 часов (1-я неделя жизни), далее 50 мг/кг каждые 6 часов в/в
  - с массой более 2000г – 50 мг/кг/каждые 8 часов (1-я неделя жизни), далее 50 мг/кг каждые 6 часов в/в.

#### **Режим дозирования гентамицина у новорожденных**

1. Новорожденные на 1-й неделе жизни:
  - рожденные раньше 28 нед. гестации – 2,5 мг/кг/каждые 36 часов в\в
  - рожденные на 28-32 нед. гестации – 2,5 мг/кг/ каждые 18 часов в\в
  - рожденные после 32 нед.гестации – 2,5 мг/кг/каждые 12 часов в\в
2. Новорожденные старше 1-й неделе жизни: 7,5 мг/кг распределенные на 3 введения (2,5 мг/кг/каждые 8 часов) в\в.

### **Режим дозирования препарата АМПИСИД**

(Ампициллин + Сульбактам (Ampicillin + Sulbactam))

- Новорожденным в возрасте до 1 недели: 75 мг/кг/сут. с интервалом 12 часов в\в.
- Новорожденным старше 1 недели жизни: в суточной дозе 150 мг/кг, кратность – каждые 8 часов в\в.

### ***АБТ при позднем неонатальном сепсисе:***

При сепсисе, развившемся в домашних условиях или в условиях педиатрического стационара, антибиотиками выбора считаются ампициллин или цефалоспорины 3-го поколения – цефотаксим или цефтриаксон в сочетании с аминогликозидами.

Использование цефтриаксона у новорожденных противопоказано вследствие высокого связывания с белками плазмы, что может приводить к конкурентному вытеснению связанного с белком билирубина и увеличивать риск тяжелой гипербилирубинемии и ядерной желтухи.

1.ИВЛ-ассоциированном сепсисе у новорожденных наиболее вероятные патогены - *Ps. aeruginose*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* Поэтому антибиотиками выбора считают «защищенные» пенициллины (тикарциллин/клавулановая кислота), уреидопенициллины (пиперациллин) или цефалоспорины 3-го поколения, обладающие активностью в отношении *Ps. aeruginosae* (цефтазидим) в сочетании с аминогликозидами (амикацином).

2. При кишечном сепсисе антибиотиками выбора являются цефалоспорины 3-го поколения, карбоксипенициллины в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами (амикацином). Альтернативные антибиотики при кишечном и урогенном сепсисе – имипенем (тиенам), а при абдоминальном сепсисе – тикарциллин/клавулановая кислота, уреидопенициллины (пиперациллин), метронидазол, линкозамиды, линезолид в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами (амикацином).

3. Катетер-ассоциированный сепсис – одна из форм нозокомиального сепсиса. Основным возбудителем его считают *S. aureus*, причем нередко высеваются метициллинрезистентные штаммы микроорганизма, поэтому антибиотиками выбора в данном случае являются ванкомицин и линезолид.

При госпитальном сепсисе, развившемся в отделении реанимации и интенсивной терапии или в хирургическом отделении, назначаются цефтазидим или карбенициллин, или имипенем/циластатин, или тикарциллин клавуланат в сочетании с аминогликозидами. Если предполагается, что сепсис вызван коагулазоотрицательными стафилококками или *S. aureus*, то назначается ванкомицин или линезолид (при подозрении на метициллинрезистентные стафилококки) как монотерапия или в сочетании с аминогликозидами.

При подозрении на анаэробную этиологию госпитального сепсиса назначают цефтазидим или имипенем/циластатин в сочетании с метронидазолом или клиндамицином.

**Терапия резерва** (или после уточнения возбудителя) - Цефалоспорин 4-го поколения (цефепим) + резервный аминогликозид (амикацин); ванкомицин (монотерапия); защищенные пенициллины + аминогликозид

**Антибиотики глубокого резерва** - Имипенем/циластатин; линезолид (при MRS-инфекции). Терапия по жизненным показаниям - фторхинолоны (ципрофлоксацин)

*Важно учитывать*

*местные эпидемиологические - микробиологические данные!*

**Примерная длительность курса АБТ при различных нозологических формах у новорожденных**

<b>Нозологическая форма</b>	<b>Длительность антибактериальной терапии</b>
Инфекция костей и суставов (остеомиелит)	4-6 недель
Пневмония	7-10 дней (в случае тяжелого течения – максимально до 14 дней)
Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП)	10-14 дней
Менингит: А) Грам «+» флора В) <i>S. aureus</i> (включая MRSA) С) Грам «-» флора	14 дней 28 дней 21 день
Неонатальные судороги, обусловленные инфекционно-воспалительными заболеваниями	14 дней
Сепсис А) отрицательная гемокультура (системный воспалительный ответ без получения культуры возбудителя) В) Положительная гемокультура	5-7 дней  5-21 день
Некротизирующий энтероколит	10-14 дней

При выявлении в гемокультуре Грам «-» микроорганизмов длительность антибактериальной терапии должна составлять не менее 7-10 дней.

Стафилококковые инфекции вызванные MRSA, должны лечиться антибактериальными препаратами в течение 3 недель (21 день); в случае наличия CoNS – длительность антибактериальной терапии должна составлять 5-7 дней.

ИВЛ, центральный венозный катетер, полное парентеральное питание, недоношенность **не являются поводом для АБТ** при отсутствии объективных данных за инфекционный процесс

Учитывая необходимость в длительной и интенсивной антибактериальной терапии целесообразно проведение антибактериальной терапии сочетать с «терапией сопровождения». К ней относится

одновременное назначение антимикотика флуконазола (дифлюкан, форкан) в дозе 5-7 мг/кг в сутки в 1 приём.

### **Критерии отмены антибактериальной терапии**

*(Рооз Р. и соавт., 2011г.)*

- Стабилизация состояния пациента (отсутствие клинических проявлений течения инфекционного процесса);
- Нормативные показатели уровня маркеров воспаления (СРБ, ПКТ и др.);
- Отсутствие воспалительных изменений в клиническом анализе крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы «влево», нейтрофилез, повышение нейтрофильного индекса, токсическая зернистость);
- Отрицательная гемокультура;
- Положительная динамика рентгенологической картины при отсутствии инфильтративных теней в легких.

### **Воздействие на макроорганизм**

Патогенетическая терапия сепсиса у новорожденного направлена на:

- детоксикацию;
- иммунокоррекцию;
- противошоковую терапию, если есть необходимость;
- инфузионную терапию, направленную на поддержание гемодинамики, восстановление водного и электролитного баланса, коррекцию КОС крови;
- респираторную поддержку;
- коррекцию жизненно важных функций организма ребенка.

**1. Детоксикация** - обязательный компонент патогенетического лечения острого периода сепсиса новорождённых. Чаще всего проводят внутривенную капельную инфузию свежемороженой плазмы и глюкозо-солевых растворов. Свежемороженая плазма поставляется в организм ребёнка антитромбин III, концентрация которого существенно падает при

сепсисе новорождённых, что лежит в основе депрессии фибринолиза и развития ДВС-синдрома.

**2. Иммунокорректирующая терапия** - в лечении сепсиса у новорожденных детей доказана (у недоношенных - строго доказана) эффективность внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). Преимущество имеет Пентаглобин, содержащий как IgG, так и IgM по 3-5 мл/кг в течение 3-4 дней ежедневно со скоростью 1,5 мл/кг/ч. Наличие в Пентаглобине иммуноглобулина класса М – первого иммуноглобулина, образующегося в ответ на антигенное раздражение и несущего антитела к эндотоксину и капсулярным антигенам бактерий, сделало препарат чрезвычайно эффективным в лечении тяжелых заболеваний. ВВИГ содержащие только IgG, вводят в дозе 400-800 мг/кг со скоростью 1 мл/кг/ч также 3 раза ежедневно или через день.

**3. Противошоковая терапия** проводится согласно проекту протокола «Шок у новорожденных детей», Москва, 2014г

- Обеспечить адекватную респираторную терапию; если ребенок дышит самостоятельно - немедленный перевод на ИВЛ.
- Обеспечение сосудистого доступа (если отсутствует); желательно катетеризировать две вены (одну центральную и одну периферическую или две центральных) для исключения вероятности изменения скорости введения инотропных препаратов при одновременном назначении других инфузий (в исключительных случаях при наличии жизненных показаний в отсутствие возможности катетеризации центральной вены допустима непродолжительная инфузия вазоактивных препаратов (допамин, адреналин) в периферическую вену; задержка с назначением инотропных препаратов связана с 20-кратным увеличением риска летальности).
- Если ребенок получал энтеральное питание, оно должно быть отменено, содержимое желудка эвакуировано; парентеральное питание должно быть продолжено с учетом клинической картины и особенностей новорожденного.

- Непосредственно после катетеризации вены, вводится 10–20 мл/кг физиологического раствора медленно болюсно или капельно в течение 15-20 мин. Инотропные препараты назначаются одновременно или немногим позднее. При отсутствии эффекта возможны повторные введения 10-15 мл/кг за 15-20 мин, с одновременным назначением инотропного препарата (волюм-эспандерная терапия при септическом (дистрибутивном) шоке может достигать 40 и более мл/кг).

- Инотропные препараты: Допамин – вазоактивный препарат первой линии в начальной дозе 5 мкг/кг/мин с повышением дозы по мере необходимости. Повышение дозы производят пошагово, шаг - 2,0-2,5 мкг/кг/мин до 10 мкг/кг/мин каждые 10- 15 мин. Исключение составляет состояние ПЛГ, когда препаратом первой линии может стать добутамин с 5 мкг/кг/мин, увеличивая дозу с шагом 2,0 мкг/кг/мин каждые 10-15 мин. Добутамин (как стартовый препарат) может назначаться при ПЛГ как изолированно, так и одновременно с допамином.

- При неэффективности предшествующей терапии и суммарной дозе инотропных препаратов (допамин +добутамин) 25 мкг/кг/мин:

**А. Для детей с ЭНМТ** - назначается гидрокортизон (в дозе 1-2 мг/кг каждые 6 ч, при необходимости доза увеличивается до 2-2,5 мг/кг каждые 4 часа). Возможно использование дексаметазона (0,5 мг/кг, при необходимости повторное введение каждые 2-6 часов). При отсутствии эффекта от введения кортикостероидов или кратковременном эффекте – в терапию включается адреналин 0,05-0,3 мкг/кг/мин. Каждые 15 мин увеличение дозы на 0,1 мкг/кг/мин, максимальные дозы при шоке могут достигать 3-5 мкг/кг/мин. У детей с ЭНМТ оправдано использование нескольких инотропных препаратов одновременно с целью снижения необходимой дозы адреналина, так как использование адреналина сопряжено с рядом побочных эффектов (повышение тонуса мезентериальных сосудов, гипергликемия, увеличение тонуса легочных сосудов, развитие гипертрофии миокарда)

**Б. Для детей с весом более 1000 г** – назначается адреналин (0,1-0,5 мкг/кг/мин); каждые 15 мин увеличение дозы на 0,1 мкг/кг/мин. При отсутствии эффекта от увеличения дозы адреналина – назначаются кортикостероиды – гидрокортизон (в дозе 1-2 мг/кг каждые 6 ч, при необходимости доза увеличивается до 2-2,5 мг/кг каждые 4 часа). Возможно использование дексаметазона (0,5 мг/кг, при необходимости повторное введение каждые 2-6 часов). После назначения адреналина возможен переход на монотерапию адреналином или сочетание нескольких инотропных препаратов. Кортикостероиды при терапии шока вводятся болюсно, введение кортикостероидов в виде продленной инфузии может рассматриваться в исключительных случаях по жизненным показаниям.

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

**4. Инфузионная терапия** позволяет восполнить дефицит объема циркулирующей крови, провести коррекцию электролитных расстройств и улучшить гемореологические характеристики циркулирующей крови. В ряде случаев (при невозможности вскармливания) инфузионная терапия

становится составляющей парентерального питания новорожденного ребенка. Инфузионная терапия включает инфузию 10% раствора глюкозы в соответствии с возрастной потребностью, а также растворы натрия, калия, кальция, магния.

**Принципы расчета объема инфузионной терапии у новорожденных детей:**

A. Расчет объема, соответствующий нормальной возрастной потребности в жидкости: ..... мл

B. Учет факторов, изменяющих(уменьшающих или увеличивающих) текущую потребность в жидкости по сравнению с физиологической потребностью: .... +/- мл

C. Расчет объема, необходимого для компенсации дефицита жидкости, возникшего до начала лечения (учет дефицита жидкости): ... +мл.

D. Суммарный объем (A+B+C) обычно соответствует объему жидкости, в котором нуждается пациент в ближайшие 24 часа (реальная потребность в жидкости) ... = мл

E. Расчет объема жидкости, который ребенок получает естественным путем (суммарный объем питья и кормлений ) за сутки ... - мл

F. Объем инфузии равен разнице между реальной потребностью в жидкости и суммарным объемом питья и кормлений за сутки (D-E) ... = мл.

**Принципы расчета электролитов.**

**Натрий:** физиологическая потребность в натрии составляет 2 ммоль/кг/сутки

Гипонатриемия – натрий в крови <130 ммоль/л, опасно для жизни - < 125 ммоль/л,

1 ммоль (мЭкв) натрия содержится в 0,58 мл 10% NaCl или в 6,7 мл 0,9% NaCl. 1 мл 0,9% (физиологического) раствора хлорида натрия содержит 0,15 ммоль Na.

Коррекция натрия проводится при уровне Na < 125 ммоль/л.

Объем 10% NaCl (мл) = (135 – Na больного) × m тела × 0.175

**Калий:** физиологическая потребность в калии составляет 2 - 3 ммоль/кг/сутки

Гипокалиемия - калий в крови < 3,5 ммоль/л, опасно для жизни - < 3,0 ммоль/л,

1 ммоль (мЭкв) калия содержится в 1 мл 7,5% KCl или в 1,8 мл 4% KCl

**Кальций:** физиологическая потребность в Ca<sup>++</sup> у новорожденных составляет 1-2 ммоль/кг/сутки

Гипокальциемия - < 0,75 – 0,87 ммоль/л ионизированный Ca<sup>++</sup> у доношенных детей,

< 0,62 – 0,75 ммоль/л у недоношенных детей.

*1 мл 10% хлорида кальция содержит 0,9 ммоль Ca<sup>++</sup>*

*1 мл 10% глюконата кальция содержит 0,3 ммоль Ca<sup>++</sup>*

***Магний:** физиологическая потребность в магнии составляет 0,5 ммоль/кг/сутки*

*Гипомагниемия - < 0,7 ммоль/л, опасно <0,5 ммоль/л*

*1 мл 25% магния сульфата содержит 2 ммоль магния*

**Для коррекции кислотно-основного** состояния показана адекватная кислородотерапия, интенсивность и методика проведения которой зависят от состояния пациента (от подачи увлажнённого и согретого кислорода через маску или носовые катетеры до ИВЛ).

**5. Респираторная поддержка.** Острая дыхательная недостаточность – один из ведущих признаков полиорганной недостаточности, поэтому состояние новорожденного с сепсисом строго контролируется в этом плане. Оптимальный уровень насыщения крови кислородом (рО<sub>2</sub> выше 92%) можно поддерживать различными методами кислородотерапии (лицевая маска, носовые катетеры), при их неэффективности – перевод ребенка на искусственную вентиляцию легких.

**6. Коррекция жизненно важных функций** организма ребенка проводится под контролем, который включает следующие параметры: показатели КОС, рО<sub>2</sub>; уровень Hb, Ht; уровень глюкозы, креатинина (мочевины), K, Na, Ca, Mg, по показаниям – билирубина, уровня трансаминаз и других показателей; уровень АД, ЭКГ.

**Организация оптимальных условий для выхаживания ребенка:**

- Строгое соблюдение правил асептики и антисептики;
- Оптимальный температурный режим, кювезное выхаживание;
- Адекватное питание.

У доношенных детей в отделении патологии новорожденных предпочтение отдают вскармливанию нативным материнским молоком (кормление грудью, кормление нативным молоком из бутылочки, введение его через зонд в зависимости от состояния новорожденного). При отсутствии материнского молока используют адаптированные смеси для вскармливания новорожденных детей

Энтеральное питание недоношенных детей проводится согласно «Проекту клинических рекомендаций по энтеральному вскармливанию недоношенных детей», Москва, 2014г. Чаще всего новорожденные с сепсисом по тяжести состояния находятся в ОРИТ, где переводятся на парентеральное питание, которое проводится по методическим рекомендациям «Парентеральное питание новорожденных детей», Москва, 2015г.

## Тестовый контроль

1. Наиболее частая локализация гнойного очага при пупочном сепсисе

- 1) пупочная ранка;
- 2) околопупочная область;
- 3) пупочные сосуды;
- 4) передняя брюшная стенка.

2. Клинические симптомы сепсиса у новорожденных детей

- 1) наличие множества гнойных очагов;
- 2) тяжелая сердечная недостаточность;
- 3) гипертермия, угнетение сознания, диспепсические расстройства;
- 4) нарушение терморегуляции, диспепсические расстройства,

неврологические симптомы, нарушение свертываемости крови и ОЦК.

3. Что определяет успех в лечении сепсиса у новорожденных детей?

- 1) антибактериальная терапия с момента госпитализации ребенка;
- 2) противошоковая терапия;
- 3) своевременное заменное переливание крови;
- 4) ранняя диагностика, идентификация возбудителя и его

чувствительности к антибиотикам.

4. Изменения в периферической крови, наиболее характерные для недоношенного ребенка с развернутой картиной внутриутробного сепсиса

- 1) лейкоцитоз со сдвигом формулы влево;
- 2) лимфоцитоз;
- 3) моноцитоз;
- 4) эозинофилия.

5. Для подтверждения сепсиса у новорожденного следует провести:

- 1) бактериологическое исследование крови;
- 2) определить С реактивный белок;
- 3) люмбальную пункцию с бактериологическим, биохимическим

исследованием ликвора;

- 4) клинический анализ крови;

5) все верно.

6. Ранний неонатальный сепсис развивается

- 1) на 4-6 сутки;
- 2) на 7 сутки;
- 3) в первые 72 часа жизни;
- 4) в первые 48 часов жизни.

7. Поздний неонатальный сепсис развивается

- 1) после трех суток жизни;
- 2) на 7 сутки;
- 3) в первые 72 часа жизни;
- 4) в первые 48 часов жизни;

8. Факторы риска сепсиса ( выбрать неправильный ответ)

- 1) гестоз у матери;
- 2) ОАА;
- 3) тахикардия у плода;
- 4) поздние роды;

9. Чаще всего у детей преобладает сепсис

- 1) пупочный;
- 2) легких;
- 3) мочевыводящих путей;
- 4) среднего уха;

10. Для неонатального сепсиса не характерно:

- 1) омфалит;
- 2) желтуха;
- 3) лихорадка;
- 4) помутнение роговицы.

## Ситуационные задачи

### Задача №1.

Беременная Р., 26 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в акушерский стационар с жалобами на тянущие боли в животе, боли в пояснице, подозрением на подтекание околоплодных вод в течение недели. С учетом даты последней менструации и по результатам УЗ исследования срок гестации составлял 32-33 недели. При объективном обследовании температура тела 39°C, болезненность при пальпации матки. При вагинальном исследовании обнаружен разрыв плодных оболочек, гнойное отделяемое.

У новорожденного ребенка с массой 1800 грамм, оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов самостоятельное дыхание появилось на 2 минуте после тактильной стимуляции и кислородотерапии. На вторые сутки жизни состояние ребенка ухудшилось за счет нарастания вялости, появления и нарастания одышки с участием вспомогательной мускулатуры и повторными апноэ. При объективном обследовании кожные покровы серо-желтушные, тургор мягких тканей снижен, пульс на периферических артериях не пальпируется, симптом «белого пятна» более 5 секунд, ЧСС 200 в минуту, АД 30/20 мм рт ст.

Лабораторно: ОАК Нб 96г/л, Нт 0,3, L  $2,3 \times 10^9$ /л, Тр.  $56 \times 10^9$ /л. Биохимическое исследование крови – общий белок - 32 г/л, общий билирубин – 286 мкмоль/л, непрямой 212 мкмоль/л, прямой 74 мкмоль/л. Время свертывания крови – более 25 минут, кровь не сворачивается. Посев крови – отмечается обильный рост стрептококка группы В.

### Задание:

1. Прокомментируйте анамнез.
2. Выделите ведущие синдромы и патогенетически их обоснуйте.
3. Прокомментируйте лабораторные данные.
4. Обоснуйте диагноз.
5. Составьте план лечения.

## Задача №2.

Ребенок, 18 дней поступил в отделение реанимации. Заболевание имело острое начало: температура тела резко возросла до 39 градусов, снижение аппетита. Из истории жизни: Ребенок от 2-й беременности, 1-х срочных родов. Во время беременности у матери был кольпит, не лечилась. Интранатальный период протекал без особенностей. Оценка по шкале Апгар – 8-9 баллов. К груди приложен в род. зале. Выписан из род. дома на 5 сутки жизни с пуповинным остатком. Эпителизация пупочной ранки продолжалась до 2 недель, были серозные выделения. Во время повышения температуры тела они стали геморрагическими. Сейчас температура тела гектическая. Ребенок адинамичный, аппетит отсутствует. Потеря веса 200 г в день. Кожа бледная с серым оттенком, периоральный цианоз, петехии на животе. Сердечные тоны ослаблены, 170-180 в минуту. Дыхание 70 в минуту. Край печени пальпируется на уровне пупка. Селезенка ниже левой реберной дуги на 1 см.

### Задание:

1. Ваш предварительный диагноз согласно классификации.
2. Какие лабораторные исследования должны быть выполнены?
3. Прокомментируйте анамнез.
4. Составьте план лечения.

## Задача № 3.

Мальчик О., 8 дней, поступил в отделение патологии новорожденных из родильного дома с диагнозом: перинатальное поражение центральной нервной системы, гнойный омфалит, недоношенность. *Из анамнеза* известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей с нефропатией в третьем триместре, кольпитом. Первая беременность закончилась срочными родами, вторая - самопроизвольным выкидышем. Роды II, преждевременные на 36-37-й неделе гестации путем кесарева сечения по поводу первичной слабости родовой деятельности, безводный промежуток составил 11 часов. Масса тела при рождении 2550 г, длина тела 46 см.

Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. К груди приложен на 4-й день, сосал вяло. Первоначальная потеря массы тела составила 260 г, далее весовая кривая была плоской. Пуповинный остаток обработан хирургически на 2-й день, пупочная ранка мокла, на 7-й день появилось гнойное отделяемое, и ребенок был переведен в стационар. *При поступлении* состояние крайней тяжести, крик пронзительный. Выражение лица страдальческое. Двигательная активность снижена. Не сосет. Тепло удерживает плохо, температура тела 35,9°C. Имеются признаки недоношенности. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, акроцианоз, периоральный цианоз. Края пупочной ранки отечные, умеренно гиперемированы, из ранки - скудное гнойное отделяемое. Подкожно-жировой слой развит слабо. На ногах и передней брюшной стенке явления склеремы. Периодически отмечается апноэ. Одышка с участием вспомогательной мускулатуры, частота дыханий 64 в минуту. Перкуторно над легкими определяется легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, Ps 176 в 1 минуту. Живот умеренно вздут. Печень выступает из-под реберного края на 3 см, плотная, селезенка - на 1 см, плотноэластической консистенции. Стул непереваренный с примесью слизи. Мочится редко. В неврологическом статусе - арефлексия, клонические судороги, голову запрокидывает, ригидность затылочных мышц. Большой родничок 2,5x2,5 см, напряжен. *Общий анализ крови:* Hb - 140 г/л, Эр -  $4,1 \times 10^{12}/л$ , Ц.п. - 0,9, тромб -  $120,0 \times 10^9/л$ , Лейк -  $5,1 \times 10^9/л$ , миелоциты - 4%, метамиелоциты - 18%, п/я - 21%, с - 20%, л - 18%, м - 19%, СОЭ - 6 мм/час. Исследование спинномозговой жидкости: прозрачность - мутная, белок - 990 мг/л, реакция Панди - +++++, цитоз - 5960 в 3 мкл: нейтрофилы - 82%, лимфоциты - 18%.

### Задание к задаче № 3

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какие дополнительные исследования надо провести для уточнения диагноза?

3. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз?

#### Задача № 4

У ребенка 9 суток жизни, родившегося на 34-й неделе беременности с массой тела 2270 г, ростом 44 см, ухудшилось состояние. Наросли вялость, гипотония, потерял в массе 40 г, однократно рвота "кофейной гущей".

*При осмотре:* кожа бледная, с сероватым оттенком, единичные элементы петехиальной сыпи. Пальпируется пупочная вена. Дыхание аритмичное - чередование тахипноэ с апноэ. Аускультативно в легких дыхание ослаблено, выслушиваются крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, короткий систолический шум в V точке. ЧСС 160 уд/мин. Живот вздут, печень +3,0 см, селезенка +1,0 см из-под реберной дуги. Стул со слизью и зеленью. В неврологическом статусе: взор "плавающий", крупноамплитудный горизонтальный нистагм. Не сосет, не глотает. Поза вынужденная, тянет голову назад. Гипертонус сгибателей голени и предплечий. Ригидности затылочных мышц нет. Большой родничок 1x1 см, не напряжен. *Общий анализ крови:* Нб - 150 г/л, Лейк -  $26,3 \times 10^9$ /л, миелоциты - 6%, метамиелоциты - 6%, п/я - 17%, с - 50%, л - 17%, м - 4%, СОЭ - 30 мм/час. *Кислотно-основное состояние крови:*  $pO_2$  - 36,2 мм рт.ст.,  $pCO_2$  - 44,6 мм рт.ст., pH - 7,33, BE - -10,2 ммоль/л. *Биохимический анализ крови:* общий белок - 60,0 г/л, глюкоза - 5,5 ммоль/л, калий - 4,28 ммоль/л, натрий - 132,1 ммоль/л, кальций - 0,73 ммоль/л (ионизированный). *Посев на микрофлору из зева* - густой рост золотистого стафилококка, грибов рода *Candida*, из ануса - золотистый стафилококк. *Общий анализ мочи:* реакция кислая, белок - 0,66‰, лейкоциты - сплошь все поля зрения, цилиндры зернистые 3-5 в п/з. *Рентгенограмма:* на фоне общего вздутия определяются сгущения легочного рисунка, справа над диафрагмой и слева на уровне верхней доли имеются уплотнения. На уровне этих уплотнений видны фестончатые кольцевые тени (подозрение на полости). Корни структурны. Сердце: контуры видны слабо. Синусы свободны.

#### Задание к задаче № 4.

1. О каком заболевании идет речь? Ваш диагноз?
2. Какие дополнительные исследования надо провести для уточнения диагноза?
3. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз?

#### Задача № 5

Мальчик К., 8 дней, поступил в отделение патологии новорожденных по направлению районной поликлиники.

Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей с токсикозом в первом триместре, гнойным гайморитом в третьем триместре. Роды в срок, физиологичные. Масса тела при рождении 3500,0 г, длина тела 52 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. К груди приложен на первые сутки, сосал активно. Пуповинный остаток обработан хирургически на 2-е сутки, пупочная ранка сократилась хорошо. В периоде ранней неонатальной адаптации отмечались физиологическая желтуха, токсическая эритема. На 5-й день жизни ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии. На 8-й день при патронаже педиатра выявлены пузыри на туловище, в связи с чем ребенок был госпитализирован.

При поступлении состояние средней тяжести, вялый, сосет неохотно, периодически срыгивает, температура тела 37,4-37,6°C. Кожные покровы бледно-розовые с мраморным рисунком. На коже туловища, бедрах на инфильтрированном основании имеются полиморфные, окруженные венчиком гиперемии, вялые пузыри, диаметром до 2 см, с серозно-гнойным содержимым. На месте вскрывшихся элементов - эрозивные поверхности с остатками эпидермиса по краям. Пупочная ранка чистая. Зев спокойный. В легких дыхание пуэрильное. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот мягкий, печень выступает из-под реберного края на 1,5 см, селезенка не пальпируется. Стул желтый, кашицеобразный.

Общий анализ крови: Нв - 180 г/л, Эр -  $5,5 \times 10^{12}$ /л, Ц.п. - 0,99, тромбоциты -  $270 \times 10^9$ /л, Лейк -  $17,2 \times 10^9$ /л, метамиелоциты - 3%, п/я - 13%, с - 57%, л - 24%, м - 3%, СОЭ - 9 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет - соломенно-желтый, реакция - кислая, удельный вес - 1004, белок отсутствует, эпителий плоский - немного, лейкоциты - 2-3 в п/з, эритроциты - нет, цилиндры - нет.

Биохимический анализ крови: общий белок - 52,4 г/л, билирубин: непрямой - 51 мкмоль/л, прямой - нет, мочевины - 4,2 ммоль/л, холестерин - 3,6 ммоль/л, калий - 5,1 ммоль/л, натрий - 141 ммоль/л, кальций - 2,2 ммоль/л, фосфор - 1,9 ммоль/л.

#### Задание к задаче № 5

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какие дополнительные исследования надо провести для уточнения диагноза?
3. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз?

#### Задача № 6

Больной К. поступил в отделение патологии новорожденных в возрасте 1 суток.

Из анамнеза известно, что ребенок от матери 19 лет, страдающей пиелонефритом. Беременность первая, протекала с токсикозом в первом и обострением хронического пиелонефрита в третьем триместрах. Роды срочные, 1-й период родов 13 часов, 2-й - 25 минут, безводный промежуток - 7 часов. Задние воды зеленоватые, с неприятным запахом. Масса тела при рождении 2850 г, длина тела 49 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов.

При первичном осмотре обращало на себя внимание снижение двигательной активности, повторные приступы асфиксии. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, мраморность рисунка, акроцианоз, цианоз носогубного треугольника, одышка с втяжением межреберных промежутков, отделение пенистой слизи изо рта. В родильном доме начата инфузионная и антибактериальная терапия, и для дальнейшего лечения

ребенок переведен в стационар. При осмотре к концу первых суток жизни состояние тяжелое, крик слабый, сосет вяло. Гипотермия. Кожные покровы серые, выраженный цианоз носогубного треугольника, крылья носа напряжены. Дыхание поверхностное, 80 в минуту, с периодами апноэ. Втяжение межреберных промежутков, эпигастральной области. Перкуторно над легкими определяется укорочение звука, аускультативно - дыхание ослаблено, на глубоком вдохе выслушиваются крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, пульс 170 в 1 минуту. Живот мягкий, доступен пальпации. Печень выступает из-под реберного края на 2 см, селезенка не пальпируется. В неврологическом статусе: вялость, адинамия, мышечная гипотония, безусловные рефлексы снижены.

Общий анализ крови: Hb - 180 г/л, Эр –  $5,5 \times 10^{12}$ /л, Ц.п. - 0,9, тромб -  $208,0 \times 10^9$ /л, Лейк -  $23,1 \times 10^9$ /л, миелоциты - 2%, метамиелоциты - 4%, п/я - 13%, с - 50%, э - 5%, л - 11%, м - 15%, СОЭ - 4 мм/час.

Кислотно-основное состояние крови:  $pO_2$  - 55 мм рт.ст.,  $pCO_2$  - 70 мм рт.ст., pH - 7,21, BE - -18 ммоль/л, AB - 9 ммоль/л, SB-8 ммоль/л, BB - 19 ммоль/л.

Иммуноглобулины: IgG - 1200 мг% (норма 400-1450 мг%), IgM - 80 мг% (норма 0).

#### Задание к задаче № 6

1. Поставьте диагноз данному ребенку.
2. Перечислите предрасполагающие факторы, которые способствовали развитию данного заболевания.
3. Назначьте лечение.
4. Чем обусловлен выбор антибиотика при лечении внутриутробных пневмоний?
5. Назовите антибиотики, наиболее эффективные при лечении внутриутробной пневмонии.

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Объективные диагностический критерии сепсиса у новорожденных / А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина, Ю. В. Соколовская [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 5-6. – С. – 113-115.
2. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интралейкина 8 и С-реактивного белка как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе / Т. В. Бирюкова, И. Г. Солдатова, Н. Н. Володин [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 43–51.
3. Володин, И. И. Сепсис новорожденных и доказательная медицинская практика - новый подход и повышение качества помощи / И. И. Володин, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Педиатрия. – 2003. – № 5. – С. 56-59.
4. Гомелла, Т. Л. Неонатология: в 2 т. - Эл. изд.: научное электронное издание / Т. Л. Гомелла. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 1582 с.
5. Неонатология: нац. рук. / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
6. Руководство по педиатрии / под ред. А. А. Баранова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 600 с.
7. Сепсис новорожденных: научное издание / Г. А. Самсыгина, Н. П. Шабалов, А. Г. Талалаев [и др.]. – М. : Медицина, 2004. – 48 с. – Прил. к журн. «Архив патологии».
8. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для врачей. Книга 1 / под ред. А. А. Баранова. – М.: Литтера, 2007. – 1166 с.
9. Самсыгина, Г. А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2003. – № 5. – С. 35-45.
10. Особенности состояния иммунной системы и характер микробной колонизации детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Г. Н.

Чистякова, Б. Т. Чарипова, М. Н. Тарасова [и др.] // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 42-48.

11. Сепсис в начале XXI века: Клинические рекомендации РАСХИ / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М.: Литтера, 2006. – 176 с.

12. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: Time for a reevaluation / E. Abraham, M. A. Matthay, C. A. Dinarello [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. – № 28. – P. 232-235.

13. Bellid, L. L. Neonatal sepsis / L. L. Bellid, B. L. Ohning // Medicine. Neonatology. Com. Inc. – 2006. – № 7. – P. 351-369.

14. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker / V. Bhandari, C. Wang, C. Rinder [et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121. – P. 129–134.

15. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger, J. M. Carlet, H. Masur [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32, № 3. – P. 858-873.

16. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis / G. J. Chan, A. C. Lee, A. H. Baqui [et al.] // PLoS Med. – 2013. – Vol. 10, №8. – 15-17.

17. Polin, R. A. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis / R. A. Polin // Pediatrics. – 2012. – №129. – P. 1006-1015.

18. Hematology, immunology, and infectious disease – neonatology questions and controversies / ed. by Robin K. Ohls. – 2nd ed. – London. : Elsevier, 2012. – 368 p.

19. Early-onset neonatal sepsis / K. A. Simonsen, A. L. Anderson-Berry, S. F. Delair [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2014. – Vol. 27, №1. – P. 21-47.

20. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis / M. E. Hartman, W. T. Linde-Zwirble, D. C. Angus [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 14, №7. – P.686-693.

21. Malloy, M. H. Chorioamnionitis: epidemiology of newborn management and outcome United States 2008 / M. H. Malloy // Journal of Perinatology. – 2014. – Vol. 34, №8. – P. 611-615.
22. Verbal autopsy: an analysis of the common causes of childhood death in the Barekese sub-district of Ghana / S. Manortey, A. Carey, D. Ansong [et al.] // J. Publ. Health Africa. – 2011. – Vol. 2, №2. – P. 18.
23. Mathur, N. B. Neonatal sepsis / N. B. Mathur. – London. : Elsevier, 2010. – 104 p.
24. Newborn numbers [Electronic resource] // Healthy Newborn Network. – 2014. – URL: <http://www.healthynewbornnetwork.org/page/newborn-numbers>.
25. Thomas, W. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? / W. Thomas, C. P. Speer // Neonatology. – 2011. – Vol. 99. – P.177 - 187.

---

Типография КрасГМУ  
Заказ № 7653

660022, г.Красноярск, ул.П.Железнякa, 1