

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

Мухамедзян Марина Ноэльевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ
ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОЗДНЕГО
НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА
У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Специальность 14.01.08 — педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Д.м.н. Аронскинд Е.В.

Екатеринбург — 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	11
1.1. Этиология сепсиса.....	14
1.2. Патогенетические особенности сепсиса.....	17
1.3. Клинико-иммунологические закономерности развития сепсиса у новорожденных детей.....	19
1.4. Клинико-иммунологические особенности развития сепсиса у недоношенных детей.....	27
Глава 2. Общая характеристика больных и методов исследования.....	32
Глава 3. Клиническая характеристика недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом и локализованными инфекционно- воспалительными заболеваниями	43
3.1. Характеристика экстрагенитального, акушерско-гинекологического и интранатального анамнеза.....	43
3.2. Клиническая характеристика недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом	47
3.3. Клиническая характеристика недоношенных детей с локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями	53
3.4. Сравнительная клиническая характеристика недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом и локализованными инфекционно- воспалительными заболеваниями.....	57
Глава 4. Лабораторные критерии диагностики позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей и локализованных инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных детей.....	71
4.1. Динамика лабораторных критериев инфекционно-воспалительных заболеваний у детей I и II группы.....	71
4.2. Микробиологическая характеристика биологических сред у недоношенных детей исследуемых групп.....	91
4.3. Лабораторные показатели у детей с поздним неонатальным сепсисом в зависимости от исхода заболевания.....	96
4.4. Определение уровня прокальцитонина и С-реактивного белка сыворотки крови у недоношенных детей при развитии позднего неонатального сепсиса.....	97

Глава 5. Значение комплекса анамнестических и лабораторно-инструментальных данных неонатального периода для прогнозирования развития и исхода позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей.....	104
5.1. Прогнозирование позднего неонатального сепсиса.....	104
5.2. Прогнозирование исхода у недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом.....	111
Заключение.....	115
Выводы.....	122
Практические рекомендации.....	123
Список литературы.....	125
Приложение 1. Нейросоматовегетативный портрет новорожденного.....	148
Приложение 2. Алгоритм действий при выявлении высокого риска позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей.....	153

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние

ВН и СММ – вещества низкой и средней молекулярной массы

ВПР — врожденный порок развития

ВУИ — внутриутробная инфекция

ДН – дыхательная недостаточность

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ИЛ – интерлейкин

ИНФ - интерферон

ИП — интегральный показатель

ИВЗ — инфекционно-воспалительное заболевание

ЛИВЗ – локализованное инфекционно-воспалительное заболевание

НейСВ — нейросоматовегетативный «портрет» новорожденного

ОРВИ — острая респираторно-вирусная инфекция

ОАК — общий анализ крови

ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ПВИ — перивентрикулярная ишемия

ПКТ – прокальцитониновый тест

ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция

ПНС – поздний неонатальный сепсис

ППП — полное парентеральное питание

ППЦНС — перинатальное поражение центральной нервной системы

ПЭП – полное энтеральное питание

РАСПМ – Российская Ассоциация Специалистов Перинатальной Медицины

СВР – синдром воспалительной реакции
СВО – синдром воспалительного ответа
СДР – синдром дыхательных расстройств
СЗРП — синдром задержки развития плода
СЗП — свежемороженая плазма
СПОН — синдром полиорганной недостаточности
СРБ – С-реактивный белок
ССА – связывающая способность альбумина
ФПН — фетоплацентарная недостаточность
ФПК — факультет повышения квалификации
ФН – фагоцитирующие нейтрофилы
ФЧ – фагоцитарное число
ЧД — число дыханий
ЧСС — число сердечных сокращений
ЧПП — частичное парентеральное питание
ЧЭП – частичное энтеральное питание
ЭКА – эффективная концентрация альбумина
НСРАР (англ.) – назальный СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
МСV — средний объем эритроцита
МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроците
MPV – средний объем тромбоцита
RDW — распределение эритроцитов по объему (анизоцитоз эритроцитов)
PO₂ — парциальное напряжение кислорода крови
SaO₂ — сатурация кислорода
SBC — стандартные бикарбонаты
TNF – фактор некроза опухоли

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис, в том числе неонатальный, является одной из серьезных проблем медицины на современном этапе в силу неуклонной тенденции к увеличению числа больных и стабильно высокой летальности. Вероятность развития сепсиса коррелирует с длительностью пребывания в стационаре, частотой проведения инвазивных процедур, гестационным возрастом новорожденных и составляет 25% среди недоношенных детей с гестационным возрастом до 31 недель (Шабалов Н.П., 2000; Harrison С.М., 2005). По данным Байбариной Е. Н., в 2005 году летальность от сепсиса составила: у доношенных новорожденных - 26 %, у недоношенных с массой тела более 1000 г – 33%, у недоношенных с массой тела менее 1000 г – 69%. При развитии септического шока летальность составляет 40-60% (Шабалов Н.П, 2007; Самсыгина Г.А., 2008).

Исследования последних лет показали, что неонатальный сепсис – это генерализованное инфекционное заболевание с ациклическим течением, вызванное условно-патогенной бактериальной микрофлорой, в основе которого лежит дисфункция иммунной системы организма с развитием очага (очагов) гнойного воспаления или бактериемии, системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности у детей первого месяца жизни. (Володин Н.Н. и соавт., 2007). Поздний неонатальный сепсис диагностируют в возрасте 2-3 недель жизни, его особенностью является постнатальное инфицирование и наличие первичного очага инфекции.

Известна роль многих факторов антенатального развития в возникновении патологии неонатального периода. Патология позднего неонатального периода определяется совокупностью факторов как ante- и интранатального периодов, так и состоянием раннего неонатального периода, которые и требуют более детального изучения.

У недоношенных детей симптомы сепсиса неспецифичны, что вызывает определенные трудности в диагностике. В настоящее время появляются работы, посвященные изучению диагностики сепсиса у новорожденных различного гестационного возраста, известны маркеры системного воспаления (Schollin J., 2001; Sikora J.P., 2001). Недостаточно данных о диагностически и прогностически значимых критериях сепсиса у недоношенных детей, в том числе с экстремально низкой массой тела.

Большинство выполненных в настоящее время научных работ отражают состояние иммунного ответа при инфекционно-воспалительных заболеваниях (ИВЗ), при перинатальных поражениях ЦНС, а также у новорожденных с сочетанной соматоневрологической патологией (Дегтярева М.В., Володин Н.Н., 2000; Шабалов Н.П., 2007; Беликова М.Э., 2008; Thorsten W. 2004; Vineet Bh., 2008). Однако, еще мало изучены параметры иммунного профиля, отражающие их изменение до, во время и после перенесенного ИВЗ неонатального периода у недоношенных детей.

Актуальность проблемы неонатального сепсиса определяется также, разнообразием клинических проявлений и нередкими затруднениями в диагностике и лечении заболевания, отсутствием общепринятой концепции анализа клинических и патологоанатомических данных, а также новыми научными данными о синдроме системного воспалительного ответа и первичной фагоцитарной недостаточности (Самсыгина Г. А., Шабалов Н. П., 2003).

Для практических неонатологов необходим точный алгоритм ранних клинических и лабораторных критериев, свидетельствующий с высокой вероятностью о развитии позднего неонатального сепсиса. Указанный алгоритм позволит своевременно скорректировать тактику ведения больных и предупредить летальный исход у недоношенных детей.

Цель исследования

Изучить особенности клинико-лабораторных параметров инфекционно-воспалительных заболеваний неонатального периода и разработать информативные критерии, имеющие прогностическое значение для развития и исхода позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей.

Задачи исследования

1. Изучить особенности анамнеза, раннего неонатального периода и состояние основных физиологических систем организма у недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом (ПНС) и локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями (ЛИВЗ) в динамике патологического процесса.
2. Выявить клинико-лабораторные характеристики позднего неонатального сепсиса, определяющие течение и исход заболевания.
3. Определить параметры иммунного профиля у недоношенных детей при развитии ПНС и в течение первого года жизни.
4. Создать модели прогнозирования развития и исхода ПНС у недоношенных детей на основе комплексной оценки состояния здоровья в неонатальном периоде.

Научная новизна

Определены значимые факторы акушерско-гинекологического и экстрагенитального анамнеза, течения раннего неонатального периода у недоношенных детей, на фоне которых происходит развитие ПНС.

Установлено, что первичным очагом инфекции при развитии позднего неонатального сепсиса является ЖКТ, а течение данного заболевания характеризуется длительностью восстановления функциональной активности ЦНС, пищеварительной и респираторной систем.

Доказано, что параметры иммунного профиля недоношенных детей характеризуются снижением относительного количества фагоцитирующих

нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза, фагоцитарного числа, как при развитии ПНС, так и в восстановительный период после перенесенного заболевания (в первый год жизни).

Определены наиболее информативные клинико-лабораторные критерии неонатального периода, на основе которых созданы модели прогнозирования (на 4-6 сутки жизни) и исхода (на 7-21 сутки жизни) ПНС у недоношенных детей.

Практическая значимость

Разработанные модели прогнозирования позволяют в неонатальный период с высокой чувствительностью и специфичностью (95 % и 80 %) определить развитие и исход ПНС у недоношенных детей. Предложенный алгоритм действий позволяет неонатологу отнести недоношенного ребенка в возрасте 4-6 суток жизни к группе высокого риска развития данного заболевания и организовать динамическое наблюдение за состоянием пациента с использованием дополнительных методов диагностики.

Показано, что в течение первого года жизни происходит более медленное увеличение количественных значений параметров клеточного звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов у недоношенных детей, перенесших ПНС, что определяет данный контингент детей к группе риска по развитию инфекционной патологии на первом году жизни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Неблагоприятные факторы акушерско-гинекологического и экстрагенитального анамнеза матери, а также декомпенсированное состояние пищеварительной, респираторной систем и ЦНС в ранний неонатальный период фоном для развития ПНС у недоношенных детей.
2. Для клинической картины ПНС недоношенных детей характерно сочетание нескольких очагов инфекции с началом воспалительного процесса в

ЖКТ и медленное восстановление функциональной активности ЦНС, пищеварительной и респираторной систем, а также сниженные показатели эритроцитарных индексов (МСV, МСН), количества общего белка крови, нарастание прямой фракции билирубина и синдром цитолиза.

3. Параметры иммунного профиля у недоношенных младенцев свидетельствуют о недостаточной функциональной активности клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета как при развитии ПНС, так и в течение первого года жизни.

4. Созданная система информативных клинико-лабораторных критериев дает возможность прогнозировать на 4-6 сутки жизни развитие ПНС и на 7-21 сутки жизни исход заболевания у недоношенных детей.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на межрегиональной конференции «Интенсивная неонатология» (Челябинск, 2006), Объединенном иммунологическом форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (С-Петербург, 2006), областной конференции врачей-педиатров и неврологов (Екатеринбург, 2006, 2007).

Результаты исследования внедрены в практику неонатальных отделений ГУЗ ОДКБ №1, МУ «ДГБ» № 10, 11, ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий» г. Екатеринбурга, используются в учебном процессе со студентами УГМА и с врачами-курсантами ФУВа на базе кафедры педиатрии ФПК и ПП УГМА.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация содержит 30 таблиц, 11 рисунков; библиографический список включает в себя 188 отечественных и иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Сепсис (от греч. sepsis - гниение) известен человечеству давно – со времен Гиппократа. Отечественная медицина внесла огромный вклад в развитие учения об этом тяжелом заболевании. Особо следует отметить фундаментальные работы И. В. Давыдовского и А. Ф. Билибина, в значительной мере определившие развитие ученой мысли соотечественников на протяжении второй половины XX века. Кардинальной особенностью сепсиса И. В. Давыдовский считал возможность развития септического процесса при воздействии “любой микрофлоры” и рассматривал “сепсис – как особый вид реакции организма, механизмы которой могут быть приведены в действие любой микрофлорой”.

Эти положения получили развитие в работах А. Ф. Билибина, который сфокусировал свои интересы в основном на микробиологических аспектах, показав, что сепсис – это общее генерализованное инфекционное заболевание, вызванное преимущественно условно-патогенной бактериальной микрофлорой, для развития которого необходимо нарушение резистентности макроорганизма. Особую роль в патогенезе сепсиса А. Ф. Билибин придавал бурной “патологической” пролиферации эндогенной аутофлоры больного, возникающей на фоне инфекционного процесса, особенно пролиферации микрофлоры кишечника. Тем самым, он предвосхитил гипотезу о транслокации условно-патогенной микрофлоры из кишечника в общий кровоток, увлекшую многих исследователей XX столетия. Следствием этой гипотезы явилось широкое использование селективной деконтаминации кишечника при лечении сепсиса и других тяжелых гнойных заболеваний [90].

Хотя в отечественной медицине исследованию сепсиса новорожденных и детей первых месяцев жизни уделено немалое внимание педиатрами и, особенно, неонатологами (А. С. Воробьев, Л. Г. Квасная, Г. А. Самсыгина, Н. П.

Шабалов, Г. В. Яцык и др.), детскими хирургами (В. В. Гаврюшов, А. И. Лёнюшкин, А. Д. Островский и др.), лидерами в разработке теории сепсиса за рубежом и в нашей стране были и остаются крупные “взрослые” хирургические клиники. Достаточно назвать такие имена как R. C. Bone, В. Б. Белобородов, Б. Р. Гельфанд, Б. М. Костюченко, В. А. Руднов, В. С. Савельев, С. А. Шляпников и др. Тем не менее, педиатрический сепсис является одной из серьезнейших и нерешенных проблем медицины. Данные, полученные на взрослом контингенте больных, недопустимы в педиатрической клинике. Особенно это важно учитывать в отношении новорожденных, переносящих совершенно необычное для взрослого пациента состояние острой и напряженной адаптации к новому (внеутробному) образу жизнедеятельности организма. Тем более, когда речь идет о недоношенных новорожденных, характеризующимися рядом гомеостатических особенностей в силу их гестационной незрелости [90].

Накопление новой информации в области микробиологии, иммунологии, цито- и иммуногенетики позволило по-новому взглянуть на кардинальные звенья патогенеза септического процесса [90,135,138].

Важными явились материалы Согласительной конференции обществ пульмонологов и реаниматологов США “Consensus Conference of American College of Chest Physicians/Society Critical Care Medicine (FCCP/SCCM)”, прошедшей в 1991 г. на ней были сформулированы и предложены для практического использования несколько понятий и определений: синдром системной воспалительной реакции (ССВР), синдром сепсиса, тяжелый сепсис и септический шок.

Было предложено рассматривать сепсис как инфекционное заболевание любой локализации, вызванное условно-патогенной микрофлорой, в основе патогенеза которого лежит развитие синдрома системной воспалительной реакции в ответ на инфекционный воспалительный очаг. Такое же определение дано в “Рекомендациях по классификации, профилактике и лечению сепсиса”,

выработанной на Конференции “Сепсис в современной медицине” (Москва, 2001), проведенной по инициативе Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов [90].

Выделение неонатального сепсиса в качестве особого клинимоρφологического варианта обусловлен рядом особенностей, характерных для физиологии и патологии новорожденных, включающих в себя существенную перестройку постнатальной гемодинамики, особое состояние иммунной и гемопозитической систем, обмена веществ и регуляции гомеостаза, нередкую фоновую патологию, связанную с хронической плацентарной недостаточностью, высокий риск внутриутробного инфицирования [88,89].

Ухудшение состояния здоровья матерей, применение мощных антибиотиков приводит к изменению клинической картины сепсиса, особенно у глубоко недоношенных детей [87].

В настоящее время сепсис остается одной из серьезных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к увеличению числа больных и стабильно высокой летальности. Сепсис новорожденных встречается в 0,1 - 0,8% случаев и стоит на четвертом месте (10%) всех инфекционных причин, являющихся причиной смерти детей [87,140]. За последние 10 лет отмечается рост доли инфекционной патологии в структуре причин смертности доношенных новорожденных. Среди недоношенных, родившихся с массой 1000 г и более доля инфекции в структуре причин смерти в 15-20 раз выше, чем среди доношенных [39].

Учитывая важность и сложность проблемы, имеющиеся практические затруднения в диагностике септической патологии новорожденных, необходима комплексная информация о преморбидных факторах, этиологии, патогенетических разновидностях, основных клинических проявлениях, иммунологических особенностях и исходах данной патологии у новорожденных детей [65,79,148].

1.1 Этиология сепсиса

Сепсис – инфекционное ациклическое заболевание (т.е. без лечения приводящее к смерти), в основе которого лежит дисфункция фагоцитарно-макрофагальной системы и неадекватный системный воспалительный ответ иммунокомпромиссного организма на условно-патогенную (чаще госпитальную) инфекцию. Сепсис характеризуется генерализованным повреждением эндотелия сосудистого русла, интоксикацией, расстройствами гемостаза с обязательным ДВС-синдромом и дальнейшей полиорганной недостаточностью. [121]. В ряде случаев, особенно при иммуно - дефицитном состоянии макроорганизма, сепсис может быть составной частью генерализованной смешанной инфекции - бактериально-вирусной, бактериально-грибковой, вирусно-бактериально-грибковой [85,86,88].

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

В течение последних 10 лет частота грамположительного и грамотрицательного сепсиса стала практически равной [88, 90, 93]. Это произошло в результате увеличения роли в патологии таких Г (+) бактерий, как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* и *Enterococcus* spp. Инвазивность лечения, возрастание роли факторов, подавляющих системы противoinфекционной защиты организма, увеличили долю инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в особенности *S. epidermidis*. [93]

Исчезновение доминирующей роли Г (-) микроорганизмов сопровождается изменениями этиологической структуры внутри группы. Выросла частота сепсиса, вызываемого неферментирующими Г (-) бактериями (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp), а также *Klebsiella pneumoniae*-продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра и *Enterobacter cloacae*, которые выступают в роли возбудителей госпитального сепсиса у пациентов ОРИТ. Применение длительной ИВЛ, увеличение продолжительности жизни пациентов, применения комбинированной антибиотикотерапии и новых препаратов ультраширокого спектра действия повысило значимость данных микроорганизмов в развитии тяжелых инфекций и обусловило появление прежде крайне редко встречавшихся микробов, таких как *Enterococcus faecium*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium* spp. и др. [93]

Этиология заболевания во многом зависит от времени инфицирования плода и новорожденного, которое может происходить во внутриутробном (антенатальном или интранатальном) и в постнатальном периодах.

Врожденный (ранний) сепсис чаще всего возникает в результате инфицирования грамположительными бактериями – стрептококками группы В (*Str. agalacticae*); кишечными палочками (*E. coli*), реже - другими представителями семейства кишечных грамотрицательных бактерий.

При позднем сепсисе новорожденных ведущую роль играют стрептококки группы В (*Str. agalacticae*), кишечные палочки (*E. coli*) и золотистые стафилококки (*St. aureus*). При постнатальном инфицировании новорожденных ведущую этиологическую роль приобретают стафилококки и представители семейства кишечных бактерий наряду со стрептококками группы А, синегнойной палочкой и энтерококками. Причиной внебольничного неонатального сепсиса и госпитального сепсиса, развившегося в условиях отделений второго этапа выхаживания новорожденных, в течение последнего 10-летия чаще становятся *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Enterococcus*

spp. У пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, находящихся на ИВЛ и парентеральном питании, хирургических больных в развитии септических осложнений повысилась роль *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. *Enterobacter* spp.

На этиологическую структуру постнатального сепсиса существенное влияние оказывает локализация первичного очага воспаления. В этиологии пупочного сепсиса ведущую роль играют стафилококки и в меньшей степени - кишечные палочки, а среди причин кожного и риноконъюнктивального сепсиса преобладают стафилококки и бета-гемолитические стрептококки группы А. При госпитальном сепсисе также установлена зависимость спектра возбудителей от входных ворот инфекции. Так, при катетеризационном сепсисе преобладающую роль играют стафилококки или смешанная генерализованная инфекция, обусловленная ассоциацией стафилококков с грибами рода *Candida*. При абдоминальном (хирургическом) сепсисе более характерны энтеробактер, энтерококки, синегнойная палочка [51,89,94,120,128].

У недоношенных, физиологически незрелых новорожденных, а также у детей, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию, отмечается повышенный риск возникновения бактериальной инфекции в связи с высокой частотой внутриутробного и нозокомиального инфицирования [13,18,165]. Развитие инфекционно-воспалительного процесса у данного контингента детей связано с нарушениями механизмов естественной и специфической защиты.

Известно, что широкое и длительное использование антибактериальной терапии не снижает частоту развития тяжелого инфекционного процесса. Применение этих препаратов без учета гестационного и хронологического возраста, этиологического фактора приводит к нарушению становления систем местной защиты и нормального биоценоза кишечника [19,65,83,94].

Состояние пищеварительного тракта, при котором эти две системы не сформированы и не могут обеспечить резистентность кишечника к

колонизации его условно-патогенными микроорганизмами, может явиться причиной бактериальной транслокации с генерализацией бактериального процесса и развития язвенно-некротического энтероколита у недоношенных и физиологически незрелых детей [19,39,43].

Кроме того, этиологическая структура нозокомиальных инфекций у новорожденных детей характеризуется высокой частотой микробных и бактериально - грибковых ассоциаций с частой сменой возбудителя [63,84,86,88].

1.2. Патогенетические особенности сепсиса

Исследованиями последних лет показано, что сепсис – это клиническое проявление особого типа реагирования организма на повреждающий фактор, в роли которого чаще всего выступает бактериальная или грибковая флора, и выражающийся во взаимодействии системного воспалительного и противовоспалительного ответов с временным или устойчивым преобладанием одного из них. Согласно представлениям о системном воспалительном ответе и цитокиновой концепции патогенеза сепсиса, выдвинутым R. C. Bone и W. Ertel (1992), в основе прогрессирования сепсиса с множественными органными и системными дисфункциями лежит несбалансированность системного воспалительного и противовоспалительного ответов. Причины данного дисбаланса четко не обозначены, хотя и установлен факт генетической предрасположенности к развитию сепсиса. Наряду с этим в результате многочисленных исследований доказано, что у новорожденных далеко не последняя роль в нарушении адекватного иммунного реагирования принадлежит внутриутробному инфицированию [84,102,121]. Персистирующий в организме беременной и плода инфекционный агент вызывает комплекс иммунопатологических воздействий на компоненты нейро-иммуно-

эндокринного взаимодействия в системе мать-плацента-плод, в том числе на фагоцитарное звено иммунитета и состояние цитокиновой регуляции процесса воспаления [70,73,80,84].

Среди живорожденных доношенных детей морфологическая верификация восходящего бактериального инфицирования последа отмечается у 25 %, из них у 8-12 % выявляются признаки фуникулита. Эти младенцы составляют группу высокого риска в отношении врожденной пневмонии и неонатального сепсиса [22,89,153].

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

Запуск воспалительного каскада при сепсисе может осуществляться не только жизнеспособной бактериальной клеткой, но и ее фрагментами, так называемыми бактериальными модулинами, которые активируют выброс цитокинов нейтрофилами, моноцитами или макрофагами. Это заболевание принципиально отличается от других инфекций тем, что развивается с участием условно-патогенных микроорганизмов, поэтому для того, чтобы добиться излечения не требуется их полной элиминации из организма хозяина. Для возникновения сепсиса большое значение имеет массивность бактериальной инвазии, то есть количество бактерий или бактериальных модулинов, воздействующих на фагоцитирующие клетки макроорганизма [39].

Основопологающим моментом патогенеза сепсиса новорожденных являются пути инфицирования, которые имеют существенные различия при врожденном и постнатальном вариантах заболевания. При врожденном сепсисе инфицирование осуществляется до или в ходе родов посредством

трансмембранозного распространения урогенитальной микрофлоры через околоплодную жидкость в легкие и желудочно-кишечный тракт [101,102]. При постнатальном сепсисе входными воротами являются пупочные сосуды, кожный покров, наружные слизистые оболочки, легкие и желудочно-кишечный тракт. Отмеченные различия вносят существенные коррективы в трактовку наблюдений сепсиса, особенно в случае летального исхода заболевания, и потому требуют соответствующего клинико-морфологического обоснования.

Существует абсолютная клиническая необходимость четкого разграничения врожденного и приобретенного неонатального сепсиса в связи с существенными эпидемиологическими различиями между этими патогенетическими вариантами заболевания. В дифференциальной диагностике следует основываться на сроках развития септического процесса (ранние или поздние), наличии и морфологических особенностях первичного очага воспаления. Особое внимание привлекают инфекционные осложнения, возникающие при длительной катетеризации вен в отделениях реанимационной и интенсивной терапии. В этих случаях могут развиваться катетеризационные тромбофлебиты, которые могут послужить первичным очагом неонатального сепсиса [89,117]. Однако, зачастую установить входные ворота не представляется возможным даже при патологоанатомическом исследовании, поэтому количество зарегистрированных случаев сепсиса без четкой локализации первичного очага инфекции достигает 38 % [39].

1.3. Клинико-иммунологические закономерности развития сепсиса у новорожденных детей

Учитывая особенности периода новорожденности, установление диагноза неонатального сепсиса должно проходить в несколько этапов (РАСПМ, 2003):

I этап - выявление очагов инфекции: на основании данных анамнеза, инфекционного статуса беременной, роженицы, родильницы, физикального обследования, лабораторно-инструментальной диагностики, динамики патологических синдромов, гистоморфологии плаценты.

II этап - оценка функциональной активности важнейших систем гомеостаза и диагностика органной недостаточности.

III этап - оценка СВР новорожденного. Выделено пять групп признаков СВР у новорожденных. На данном этапе диагноз устанавливается при выявлении трех его лабораторных признаков, если два из них являются гематологическими.

I группа (нарушение терморегуляции)

> 38°C или < 36°C

II группа (группа гемограммы)

Лейкоцитоз – количество лейкоцитов в 1 мкл капиллярной крови у детей: первого дня жизни >30 тыс., 2-7 дней >20 тыс. и старше >15 тыс.

Лейкопения - количество лейкоцитов <5 тыс. в 1 мкл капиллярной крови.

Нейтрофилез - количество нейтрофилов в 1 мкл капиллярной крови у детей: первого дня жизни > 20 тыс., 2-7 дней >7,5 тыс., 8 дней и старше > 6,5 тыс.

Нейтропения - количество нейтрофилов в 1 мкл капиллярной крови у детей соответственно в указанные выше дни <5 тыс., 2 тыс., и 1,75 тыс.

III группа (ДВС)

Тромбоцитопения и другие признаки ДВС – синдрома (АЧТВ, протеин С, S, паракоагуляционные тесты, D-димеры)

IV группа (метаболические нарушения)

Глюкоза >6.5ммоль/л/<2 ммоль/л

Мочевина > 8ммоль/л

(в возрасте >3 суток)

ВН и СММ в плазме, эритроцитах, моче
ЭКА, ССА

V группа (белки острой фазы)

Повышение СРБ > 6 мг/л

Повышение ПКТ

Повышение фибриногена

Снижение альбумина и ЭКА, ССА

Дополнительно информативные показатели: ИЛ-1, TNFальфа, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИНФ-гамма; орозомукоид, гаптоглобин, С₃ компонент комплемента.

В зависимости от сроков клинической манифестации выделяют ранний и поздний неонатальный сепсис. Сепсис с ранним началом развивается в первые 72 часа после рождения. Ранняя инфекция реализуется у 85% новорожденных в пределах первых 24 часов, у 5% - в пределах 24-48 часов, и у 10% - между 48 часами и 6 днями жизни [169]. Особенностью раннего сепсиса является внутриутробное, преимущественно антенатальное, инфицирование и отсутствие первичного очага инфекции.

Сепсис с поздним началом диагностируют чаще в возрасте 2-3 недель жизни, его особенностью является интранатальное или постнатальное инфицирование и наличие первичного очага инфекции [9,78]. Однако, как правило, поздний сепсис является результатом конфликта макроорганизма с его собственной условно-патогенной микрофлорой, колонизирующей открытые биоценозы. Летальность при данной патологии может достигать 35% [177]. Факторами риска для развития сепсиса с поздним началом являются: длительная госпитализация в реанимационном отделении, наличие инородных тел в организме (катетеры, дренажи, эндотрахеальные трубки), инфицирование медперсоналом и родителями, аномалии развития органов (чаще мочевыводящей системы, нервной трубки) [78].

При Г (+) сепсисе даже при наличии гнойно-воспалительных очагов, содержащих стафилококки/энтерококки, не исключено воздействие эндотоксина вследствие транслокации последнего из кишечника в кровоток. Развивается картина микст-инфекции, когда уже нельзя ориентироваться на клинический анализ крови (лимфоцитоз или лимфопения) и может быть очень опасна неправильная интерпретация микробиологических результатов. Независимо от полученных данных гемокультуры (эпидермальный стафилококк или синегнойная палочка), у таких больных реально снизить микробную нагрузку удастся лишь при использовании комбинации препаратов резерва, воздействующих и на Г (+) и на Г (-) флору (фторхинолоны, цефалоспорины IV поколения или карбопенемы).

Сепсис является особой формой реактивности макроорганизма, имеющей определенную генетическую предрасположенность, в ответ на воздействие бактериальной условно-патогенной микрофлоры, что определяет необходимость заблаговременного формирования механизма адекватного воспалительного ответа [32,178].

В период внутриутробного существования плод находится в относительно стерильных условиях, которые нередко нарушаются в связи с проникновением микроорганизмов через гематоплацентарный барьер или посредством восходящего инфицирования околоплодной среды. Это служит основанием для раннего функционального становления антимикробной защиты, включающей в себя систему Т-клеточного иммунитета и в меньшей мере гуморального иммунитета, объединенных между собой моноцитарно-макрофагальным звеном иммунного взаимодействия. Отличительной особенностью макрофагов является секреция цитокинов, дающих универсальный провоспалительный эффект и способных обеспечить адекватное развертывание системной воспалительной реакции у плодов и новорожденных [12,17,142,166].

Местное и системное повышение концентраций провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1b (IL-1b), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли-а (TNF-a), интерлейкина-6 (IL-6), гранулоцитарно-макрофагального и гранулоцитарного колониестимулирующих факторов (GM-CSF и G-CSF, соответственно)), возникает в процессе распознавания и представления антигенов макрофагами и является необходимым для активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, изменения функционального состояния нейтрофилов. Высокие уровни провоспалительных цитокинов вызывают развитие системной воспалительной реакции. Установлено, что фетальные моноциты и макрофаги обладают способностью к секреции провоспалительных цитокинов уже в конце первого триместра беременности. Будучи сформированной уже на ранних стадиях онтогенеза, способность моноцитов к продукции провоспалительных цитокинов в физиологических условиях не зависит от гестационного возраста [17,72].

Напротив, функциональное состояние лимфоцитов новорожденных и продукция ими противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10)) зависят от степени зрелости и гестационного возраста ребенка. Так, у недоношенных детей снижены сывороточные концентрации IL-10 [16], а также уровни пролиферации Т-лимфоцитов и цитотоксичности естественных киллерных клеток. Степень снижения данных показателей прямо пропорциональна гестационному возрасту [17, 72].

Очевидно, что характер воспалительных реакций в перинатальном периоде во многом зависит от структурно-функциональной зрелости органов кроветворения и иммунитета, а также от путей распространения инфекционных агентов [33,155]. Инфицирование стимулирует факторы неспецифической иммунной защиты и местных медиаторных реакций – пролиферации макрофагов, секреции воспалительных цитокинов, стимуляции бактерицидных и фагоцитарных свойств нейтрофилов, активации ряда каскадных защитных

систем организма – белков острой фазы воспаления, свертывающей системы крови, кинин-калликреинового системы, системы комплемента и т.д.[89].

Таким образом, уже в антенатальном периоде формируется системный воспалительный ответ (СВО) – неспецифическая иммунологическая реакция, которая возникает по ходу онтогенеза и в первую очередь направлена на противодействие внутриутробной антимикробной агрессии, а также лежит в основе всех тяжелых, как инфекционных, так и неинфекционных, патологических состояний (травма, ишемия, аутоиммунный процесс, ожоги и т.д) [80,85].

Для СВО при сепсисе характерно нарастание, главным образом, продукции провоспалительных и, в меньшей степени, противовоспалительных цитокинов, которые могут вырабатываться всеми клетками организма, но, особенно, свойственны иммунокомпетентным клеткам. Избыточная стимуляция провоспалительными цитокинами (TNF, IL-1, IL-6) Т- и В-лимфоцитов может приводить к их апоптозу [39].

Кроме того, у новорожденных отмечается некоторая недостаточность системы нейтрофилов, обусловленная относительным несовершенством костномозгового кроветворения. В связи с этим при инфекционных процессах возможно быстрое истощение лейкоцитарного компонента периферической крови, что проявляется прогрессирующим уменьшением числа лейкоцитов (лейкопения), сочетающимся с нарастанием незрелых клеточных элементов в структуре лейкоцитарной формулы [26,46,65].

Относительное несовершенство системы нейтрофилов у новорожденных компенсируется за счет развитой системы мононуклеарных макрофагов, для которых нейтрофилы являются хелперными клетками. В связи с этим у новорожденных в очагах воспаления, обусловленных условно-патогенной микрофлорой, присутствуют в большом количестве различные виды клеток моноцитарного ряда (гистиоциты, эпителиоидные, многоядерные клетки). Эти

клетки осуществляют функцию фагоцитов и способствуют стиханию воспаления и заживлению поврежденных тканей [66].

Концентрация в крови бактерий и/или их фрагментов может быть адекватной для работы иммунной системы, а может быть настолько чрезмерной, что приводит к ее сбою. Неадекватная, т.е. избыточная, микробная нагрузка в первую очередь выводит из строя системы неспецифической защиты организма (фагоцитарную и систему комплемента). Возникает острое несоответствие возможностей фагоцитарной системы микробной нагрузке, что влечет за собой значительные нарушения функций клеточного и гуморального иммунитета, снижение способности организма сопротивляться инфекции. При чрезмерной микробной нагрузке гиперстимуляция фагоцитов приводит к увеличению повреждения клеточных и тканевых структур цитотоксическими метаболитами и резко нарушает соотношение микроб/фагоцит. Это влечет за собой возрастание функциональной неполноценности фагоцитов и их депрессию [39].

Учитывая то, что физиологической особенностью новорожденных и детей раннего возраста является склонность к генерализации реакций организма на чрезмерное воздействие повреждающих факторов, в частности инфекции, сепсис в этом возрастном периоде жизни практически всегда протекает с полиорганной недостаточностью (ПОН) [85].

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – это комплекс клинико-биохимических проявлений выраженного угнетения функции двух и более жизненно важных органов или систем (ЦНС, легкие, сердце, почки, печень, надпочечники и др.). Поэтому важным критерием тяжести заболевания является максимальное число одновременно декомпенсированных физиологических систем [23, 82, 95, 118].

Основной особенностью СПОН является прогрессирующее развитие повреждения органа иммунообеспечения или физиологической системы до

такой глубины, после достижения которой, выявляется неспособность данного органа функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций вообще и сохранения своей структуры в частности. [31,50]. Развивающаяся «медиаторно-цитокиновая буря», поддерживается прогрессированием гипоксии [23]. В результате углубляются нарушения микроциркуляции, возрастает концентрация промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, циркулирующих иммунных комплексов, биогенных аминов, продуктов перекисного окисления. [21,31,53].

Однако, несовершенство диагностических параметров СВО в возрастном аспекте в значительной мере затрудняет унификацию статистических показателей при патологии детского возраста. Следовательно, необходимы дополнительные исследования по влиянию возрастной физиологии на течение системного воспалительного ответа, который становится опасным для жизни пациента в тех случаях, когда избыточная продукция медиаторов воспаления и нарушение баланса между про- и противовоспалительными медиаторами повреждают контролирующую функцию иммунной системы [53,137].

В настоящее время отечественная и зарубежная неонатологическая клиника не располагает убедительными высокоспецифичными и одновременно высокочувствительными клиническими и лабораторными критериями диагноза сепсиса новорожденных. Использование традиционных критериев диагностики бактериальных инфекций и сепсиса является в ряде случаев недостаточным, чем обусловлена необходимость поиска биохимических маркеров, которые позволяют максимально рано диагностировать, определять тяжесть, оценивать течение и прогнозировать исход при тяжелых инфекциях. На современном этапе в решении проблемы диагностики и мониторинга бактериальных инфекций и сепсиса успешно помогает тест на прокальцитонин (ПКТ).

Прокальцитонин представляет собой пропептид гормона кальцитонина и в норме продуцируется, в основном, С-клетками щитовидной железы. У

здоровых людей уровень прокальцитонина в сыворотке крови достаточно низкий ($<0,5$ нг/мл). Однако у пациентов с сепсисом происходит увеличение концентрации ПКТ в сыворотке крови более 2 нг/мл, а иногда и в десятки раз больше. Мощным стимулятором синтеза ПКТ является бактериальный эндотоксин [61,104].

Дополнительным методом диагностики и динамики бактериального процесса является определение С - реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови. СРБ - белок острой фазы, самый чувствительный и самый быстрый индикатор повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме. Синтезируется преимущественно в гепатоцитах, в сыворотке здорового человека отсутствует. Повышение СРБ в крови начинается через 6-24 ч с момента начала воспаления и исчезает в ходе реконвалесценции. Концентрация СРБ в крови имеет высокую корреляцию с активностью заболевания, стадией процесса. Учитывая, что концентрация СРБ повышается не только при бактериальной инфекции, его измерения должны проводиться в комплексе с другими биохимическими и иммунологическими показателями.

1.4. Клинико-иммунологические особенности развития сепсиса у недоношенных детей

У недоношенных, физиологически незрелых новорожденных, а также у детей, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию, отмечается повышенный риск возникновения бактериальной инфекции в связи с высокой частотой внутриутробного и нозокомиального инфицирования на фоне нарушения механизмов антибактериальной защиты [12,18,165]. Дети с внутричерепными кровоизлияниями, или развернувшие в первые часы жизни синдром дыхательных расстройств, находящиеся на ИВЛ и парентеральном питании, имеющие магистральные катетеры, являются группой риска по развитию неонатального сепсиса.

Клиническая картина сепсиса у всех недоношенных детей характеризуется выраженной неврологической симптоматикой, у большинства детей отмечается синдром угнетения ЦНС с выраженностью до комы, особенно эта симптоматика характерна для детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Неврологическая симптоматика в динамике инфекционного процесса имеет сложный, многокомпонентный генез. Типичны развитие ДН при отсутствии воспалительных изменений на рентгенограмме, нарушения функции сердца по типу токсической кардиопатии, которая может сопровождаться развитием СН. Выраженная гипотензия и олигурия имеет место у большинства детей, но осложнение в виде ОПН (острая почечная недостаточность) отмечается лишь у 26% больных. У глубоконедоношенных детей при развитии сепсиса выявлены нарушения сердечного ритма, чаще в виде тахикардии, что объясняется низким сосудистым системным сопротивлением и более высоким давлением в легочной артерии.

Характерно увеличение размеров печени и селезенки, вздутие живота, выраженная венозная сеть на животе, срыгивания, рвота, развитие пареза кишечника, отсутствие прибавки массы тела. При септических процессах под влиянием токсинов первоначальные изменения происходят в сосудах брыжейки, затем в стенке кишечника. Наблюдается расширение и полнокровие сосудов, стаз крови в отдельных капиллярах, что обуславливает некротизацию стенки кишки. Развитие данного процесса определяется низким уровнем местной иммунной защиты и высокой проницаемости слизистой оболочки кишечника на фоне перенесенной гипоксии у недоношенных детей, что способствует колонизации кишечника и транслокации аутофлоры в системный кровоток.

Для сепсиса характерна как гипо- так и гиперкоагуляционная направленность гемостаза. В структуре геморрагий у недоношенных детей могут быть кровоизлияния в надпочечники, ВЖК, тромбозы. Отмечается

повышение у 100% больных α_1 -антитрипсина, C_1 -ингибитора и фактора Виллебранда, что свидетельствует о высоком уровне протеолитической активности плазмы, повреждении эндотелия, повышенной проницаемости сосудистой стенки при септическом СВО.

Расстройства температурного гомеостаза у глубоконедоношенных детей при сепсисе чаще характеризуются развитием гипотермии, что свидетельствует как о более выраженных расстройствах микроциркуляции, так и более выраженном дисбалансе между уровнем про- и противовоспалительных цитокинов [121,124].

Инфекционная патология является обязательным спутником иммунодефицитных состояний. Иммуитет новорожденных, особенно недоношенных, онтогенетически является менее зрелым по сравнению со взрослыми, а также характеризуется более быстрой истощаемостью. Этот фактор, а также наличие большого числа стрессовых факторов, связанных с переходом в другую среду обитания (оказывающих иммунодепрессивное состояние), являются основными причинами большей подверженности новорожденных инфекциям. Несовершенство иммунитета (как гуморального, так и клеточного) является одной из причин увеличения частоты сепсиса у недоношенных новорожденных. Так, у новорожденных с массой при рождении 600-999 г частота неонатального сепсиса в 86 раз больше по сравнению с новорожденными с массой при рождении более 2500 г. [175].

У недоношенных новорожденных, особенно родившихся с массой тела менее 1500 г., альтернативные процессы воспалительной реакции выражены слабо [68]. Это приводит к стертости и невыразительности клинической симптоматики инфекционного процесса, а гестационная незрелость основных механизмов общей и местной воспалительной реакции у недоношенных новорожденных рассматривается в качестве одной из ведущих причин недостаточной способности к формированию пиемических очагов.

Исследования иммуноглобулинов в сыворотке крови недоношенных детей выявили низкий уровень IgG, особенно у детей с массой тела менее 1000 г. [25]. IgA в сыворотке крови у недоношенных детей отсутствует в течение первых двух-трех недель. Повышение концентрации IgA и IgM в периоде новорожденности свидетельствует о ранней внутриутробной антигенной стимуляции плода при неблагоприятном течении беременности. С шестимесячного возраста у недоношенных происходит выравнивание концентрации иммуноглобулинов всех классов с соответствующими показателями доношенных детей [92,96,109].

По данным М. В. Краснова, к моменту рождения иммунная система развита недостаточно за счет отсутствия числа зрелых форм лимфоцитов и большого количества малодифференцированных клеток, наличия клеток, несущих на мембранах общий антиген Т- и В-лимфоцитов [54].

Клеточное звено иммунитета у недоношенных всех гестационных возрастов (в отличие от доношенных детей) лишь в первом полугодии жизни характеризуется умеренным дисбалансом: снижением относительного содержания Т-лимфоцитов в возрасте трех-четырёх месяцев, относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов в шестимесячном возрасте [96].

Анализ клеточного и гуморального иммунитета, функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов выявляет зависимость динамики исследованных показателей от срока гестации недоношенных, наиболее низкие показатели на первом году жизни сохраняются у глубоконедоношенных детей [15,54,96,109].

Согласно исследованиям, у недоношенных детей на первом месяце жизни выявляются общие закономерности дифференцировки лимфоцитов и моноцитов периферической крови. Число зрелых иммунокомпетентных клеток существенно увеличивается на второй неделе жизни. К концу неонатального периода характеристика основных субпопуляций лимфоцитов и моноцитов по

мембранным маркерам становится стабильной. В то же время сохраняются признаки незрелости лимфоцитарной и моноцитарной системы, определяемые по иммунофенотипической характеристике клеток. Степень дифференцировки лимфоцитов и моноцитов зависит от гестационного и постнатального возраста недоношенного ребенка. Вследствие недостаточности лимфоцитарной и моноцитарно-макрофагальной системы эти дети являются группой высокого риска по развитию инфекционно-воспалительных заболеваний [67].

Особенности иммунного ответа недоношенных детей на повреждающий фактор способствуют более быстрому и массивному выходу цитокинов и других медиаторов воспаления в кровеносное русло, что вызывает нарушение баланса между про- и противовоспалительными медиаторами и приводят к развитию неудержимой «медиаторно - цитокиновой бури», эффекты от которой, в свою очередь, способствуют повышению тромбогенности и адгезивности эндотелия, нарушению микроциркуляции, вазодилатации и резкому повышению проницаемости сосудистой стенки [47,55,138,155].

Таким образом, недоношенные дети отличаются следующими особенностями иммунной системы: чем меньше срок гестации, тем ниже у них уровень материнских IgG, функциональная зрелость Т-лимфоцитов, активность фагоцитов, уровень лимфоцитов и моноцитов. Недоношенность является predisposing фактором к развитию сепсиса вследствие особенностей иммунологической реактивности этой группы детей и незрелости защитных барьеров.

В связи с вышесказанным актуальным является выявление ранних клинических и лабораторных признаков, которые с высокой степенью вероятности позволят прогнозировать развитие позднего неонатального сепсиса, что определит своевременную тактику выхаживания и лечения недоношенных детей.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на изучении результатов динамического наблюдения и лабораторно-инструментального обследования 87 недоношенных детей, перенесших инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) периода новорожденности и катamnестического обследование данных младенцев в течение 12 месяцев постнатального возраста. Наблюдение за новорожденными проводилось с декабря 2003 года по ноябрь 2006 года на базе неонатальных отделений ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга (гл. врач, к.м.н. Боярский С. Н.): отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), отделения патологии новорожденных (ОПН) № 1 и № 2. Пациенты поступали в отделения на 1-5 сутки жизни из родильных домов Свердловской области и г. Екатеринбурга. Катamnестическое обследование детей осуществлялось на базе ОДБВЛ «Особый ребенок» (гл. врач Бахарев П.В.) и НПРЦ «Бонум» (гл. врач, д.м.н., проф. Блохина С.И.) с января 2004 года по ноябрь 2007 года. Под наблюдением находились 40 мальчиков и 47 девочек.

Критерии включения в исследование:

- дети с ИВЗ неонатального периода;
- срок гестации 34 недели и менее;
- масса тела менее 2000 г.

Критерии исключения из исследования:

- дети с ранним неонатальным сепсисом;
- дети с внутриутробной инфекцией;
- дети, имевшие синдром задержки внутриутробного развития;
- дети с врожденными пороками развития;
- дети из двоен;
- дети, которым проводилась трансфузия компонентов крови до забора крови на иммунологическое исследование.

Были сформированы две группы детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями неонатального периода:

I группа – больные с поздним неонатальным сепсисом (ПНС), n=36;

II группа – больные с локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями (ЛИВЗ), n=51.

Группы формировались сплошным методом с последующим использованием парно-сопряженного отбора [94] и были сопоставимы по сроку гестации, массе тела при рождении, количеству детей, которым применялась искусственная вентиляция легких, степени тяжести поражения ЦНС.

В зависимости от исхода среди детей с поздним неонатальным сепсисом были выделены:

группа А – дети с летальным исходом, n=12;

группа Б – выжившие дети, n=24.

Массо-ростовые показатели при рождении не отличались у младенцев исследуемых групп (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика детей исследуемых групп

Гестационный возраст, недели	Количество детей		Масса тела при рождении, г	Длина тела при рождении, см
	n	%	Me (P25%-P75%)	
Поздний неонатальный сепсис				
24-29	22	61,1	1290 (1090-1490)	36 (33-42)
30-34	14	38,9		
Локализованные инфекционно-воспалительные заболевания				
24-29	27	52,9	1390 (1150-1500)	37 (35-44)
30-34	24	47,1		

* - при $p < 0,05$

Из таблицы видно, что большинство детей обеих групп имели массу тела при рождении менее 1500 г. (в I группе 61,1%, во II группе – 52,9%).

Основное количество детей поступили в ОДКБ № 1 в возрасте первых трех суток жизни (табл. 2).

Таблица 2

Количество недоношенных детей в зависимости от времени поступления в стационар

Возраст	I группа		II группа	
	n	%	n	%
1-3 сутки жизни	29	80,6	38	74,5
4-7 сутки жизни	6	16,7	7	13,7
Старше 7 суток жизни	1	2,8	6	11,8
Всего	36	100	51	100

Средний возраст при поступлении составил: в I группе – $2,03 \pm 0,4$ суток, в группе А- $1,6 \pm 0,7$ суток, в группе Б- $2,3 \pm 0,5$ суток, во II группе- $2,55 \pm 0,4$ суток.

Диагноз “бактериальный сепсис новорожденного” устанавливался согласно критериям Российской Ассоциации Специалистов Перинатальной Медицины (РАСПМ, 2003 г.), а именно: 1) выявление очагов инфекции на основании физикального обследования, лабораторно-инструментальной диагностики, динамики патологических синдромов; 2) оценка функциональной активности важнейших систем гомеостаза и диагностика органной недостаточности и 3) оценка СВР новорожденного (при выявлении трех его лабораторных признаков, если два из них являются гематологическими). Лабораторные исследования включали в себя определение абсолютного количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, глюкозы, мочевины, уровня прокальцитонина, С - реактивного белка, микробиологическое обследование биологических материалов (крови, спинномозговой жидкости, аспирата из трахеи, мочи, кала).

Диагноз позднего неонатального сепсиса и локализованных инфекционно-воспалительных заболеваний был поставлен всем детям в период от 7 до 21 суток жизни.

Установление неврологического диагноза в зависимости от генеза ППЦНС производилось согласно классификации острого периода перинатальных поражений нервной системы у новорожденных (РАСПМ, 2000).

Проводилась клиничко-лабораторная и инструментальная диагностика конкурирующих заболеваний и сопутствующей патологии.

Диагностика синдрома дыхательных расстройств базировалась на данных анамнеза (определение факторов риска), клинической картине и результатах рентгенологического исследования. Степень тяжести бронхолегочной дисплазии выделяли согласно А.Н. Jobe и Е.Н. Bancalari, 2001).

Классификация кандидозной инфекции у новорожденных проведена согласно протоколу диагностики, лечения и профилактики кандидоза, предложенного экспертной группой РАСПМ, 2001.

Диагнозы основного, конкурирующих и сопутствующих заболеваний устанавливались согласно Международной Классификации Болезней МКБ 10.

Для клинического контроля состояния больных в стационаре была использована интегральная оценка функционирования органов и систем. С этой целью была применена шкала «НЕЙСВ», разработанная на основе шкалы Э.К. Цыбулькина «DINAR-NEO» (версия «Роддом»), 1994 г.. «DINAR-NEO» состоит из оценки нервной, сердечно-сосудистой и респираторной систем новорожденного, включающей элементы лечения и его эффективность. Собственная модификация шкалы - в том, что к данной технологии была добавлена шкала для функциональной оценки почечной и печеночной паренхимы, системы крови, состояния ЖКТ. Оригинальность шкалы заключается в следующем: экспертно оценивалось не только клиническое состояние новорожденного, функционально и лабораторно определялось

состояние его органов и систем, но и терапия, проводимая данному пациенту. Выраженность каждого показателя (клинические, лабораторные данные, терапия) оценивалась в баллах – от 1 до 4 (в зависимости от степени компенсации состояния). Полученные баллы были объединены в интегральные показатели (ИП), которые в последующем были математически обработаны. При этом уровень оценки каждой системы определял степень ее поражения от компенсированного состояния до полной несостоятельности, согласно рекомендациям Д.Н. Сизова [90], В.В. Чаленко [113], адаптированным к периоду новорожденности:

- 1,0 – 1,4 балла – компенсированное состояние,
- 1,5 – 2,4 балла – субкомпенсированное состояние,
- 2,5 – 3,4 балла – декомпенсированное состояние,
- 3,5 балла и более – полная несостоятельность системы.

Исследования общего анализа крови проводились на автоматическом гематологическом анализаторе “Cell-Dyn 3700” фирмы “Abbott”, скорость оседания эритроцитов-микрометодом в модификации Панченкова Т. П.

Исследования общего анализа мочи проводились на мочево-полуавтоматическом анализаторе “Clinitek 500” фирмы “Bayer”, предназначенном для считывания реагентных полосок по принципу отражательной фотометрии.

При исследовании ликвора оценивались физические свойства визуально, химическое определение белка и микроскопия по унифицированному методу подсчета количества форменных элементов в счетной камере Фукса-Розенталя.

Определение газов крови, рН проводилось в гепаринизированных пробах цельной крови на анализаторе “Stat Profile pHox Plus”.

Определение концентрации в сыворотке крови белка, глюкозы, билирубина, мочевины, креатинина, активности аспартат- и

аланинаминотрансфераз, щелочной фосфотазы, кальция проводилось при помощи биохимических анализаторов “Integra 400 plus” и “Cobas mira plus”.

Уровень электролитов определялся ионоселективными электродами аппарата “Medica, США” и на анализаторе “Stat Profile pHОх Plus”.

Состояние гемодинамики (АД, ЧСС), кардиография и уровень оксигенации (сатурация кислорода) регистрировались непрерывно на мониторах “Marquella Hellige”, “Oxypleth Novametric”.

При проведении прокальцитонинового теста (ПКТ) использовался иммунохроматографический тест для полуколичественного определения прокальцитонина в сыворотке и плазме человека (BRAHMS PCT-Q). В тесте использованы моноклональные конъюгированные с коллоидным золотом мышьиные антитела против катакальцина (метка/трейсер) и поликлональные овечьи антитела против кальцитонина (твердая фаза).

Для уровня С-реактивного белка (СРБ) применялось усиленное латексными микрочастицами иммунотурбидиметрическое определение на аппарате “Cobas Integra 400”. Человеческий СРБ образует преципитат с латексными частицами, с закрепленными на них моноклональными антителами к СРБ человека. Преципитат определяется турбидиметрически при 552 нм.

Комплексная оценка состояния иммунной системы проводилась в отделе клинической иммунологии ОДКБ №1 (зав. лабораторией к.м.н. М.М. Мурзина).

Забор венозной крови на исследования осуществляли в возрасте 1-5 суток, 2-4 недели жизни, 1,5 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес., 12 мес. жизни детей.

Количественное определение популяций и субпопуляций лимфоидных клеток (относительная и абсолютная концентрация CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы/индукторы), CD8+ (Т-супрессоры/ цитотоксические клетки), CD20+ (В-лимфоциты), CD16+ (натуральные киллеры)) проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител производства “Сорбент”, (г. Москва) При работе с немеченными

моноклональными антителами в качестве второго реагента использовали ФИТЦ–меченные F (ab')₂ - фрагменты овечьих антител к IgG мыши. Регистрация проводилась на люминесцентном микроскопе (фирма “Leica”).

Для оценки Fas-зависимого апоптоза определяли количество Fas–антиген–экспрессирующих клеток (CD95+) с использованием моноклональных антител к CD95.

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов оценивались в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза микробными полисахаридами (зимозан) с латексными частицами d 1,5 мкм, что давало возможность, при сравнении аналогичных показателей до и после стимуляции, оценить резервные возможности клеток. Определялась поглотительная способность нейтрофилов с подсчетом относительного и абсолютного количества фагоцитирующих нейтрофилов, подсчитывался фагоцитарный индекс, т.е. среднее количество частиц, поглощенных одним нейтрофилом. Метод позволяет оценить состояние неспецифической защиты организма, дать косвенную информацию о состоянии метаболических и мембранных процессов клеток, т.е. об адаптационных возможностях организма. Для проведения метода использовались тест – наборы ООО «ДИА – М» г. Москва. Подсчет проводился в фиксированных мазках крови.

Количественное определение сывороточных Ig A, M, G проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Mancini и соавт. с использованием моноспецифических и стандартных сывороток производства НИИЭМ им. Гамалея Н. Ф.

Концентрация общего IgE определялась методом трехфазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест – систем производства ООО «Хема - Медика» г. Москва, фотометром “Labsystems Multiskan MS”, позволяющим высчитать концентрацию IgE от 0 до 1000 Ме/мл и более.

Определение количества ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН-гамма в венозной крови осуществлялось методом ИФА на приборе «Labsystems Multiskan MS».

Микробиологическое исследование биологических сред организма (крови, спинномозговой жидкости, аспирата из трахеи, мочи, кала) осуществлялись на различные бактериологические среды согласно приказам МЗ РФ №№ 375, 535. Анализ исследований проводился с использованием компьютерной программы «Система микробиологического мониторинга «Микроб». Программа разработана для работы на персональном компьютере с установленной операционной системой «Windows 98/Me/NT/2K» корпорации «Microsoft», США, разрешена к использованию Минздравом РФ (свидетельство № 026 от 18.10.1999).

Посев крови производился согласно приказу № 375 с использованием коммерческой двухфазной среды Nemoline DIPN-F (bioMerieux, Франция).

Посев спинномозговой жидкости выполнялся согласно приказу № 375 с использованием нескольких сред (сывороточный агар и бульон, кровяно-сывороточная среда, шоколадный агар).

Посев трахеобронхиального секрета осуществлялся согласно приказу № 535. Забор материала производился в отделении в специальные контейнеры «ловушки». Для посева использовались следующие среды: среда Эндо, кровяно-сывороточная среда, шоколадный агар, среда Сабуро и ЖСА.

Посев мочи производился по методу Айзенберга с использованием кровяно-сывороточного агара.

При посеве кала использовались среды: Плоскирева, Эндо, Сабуро, кровяного агара, ЖСА, магниевая среда с последующим высевом на висмут-сульфит агар («Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями» (МЗ СССР, Москва, 1986 г.)).

Идентификация выделенных микроорганизмов производилась рутинными методами, а также с использованием коммерческих стрипов для

идентификации ID (bioMerieux, Франция) на анализаторе АТВ – Expression (bioMerieux, Франция).

Определение чувствительности микроорганизмов проводилось диско-диффузионным методом согласно МУК 4.2.1890-04 “Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам”, а также с использованием коммерческих стрипов АТВ (bioMerieux, Франция) и автоматизированной системы для определения чувствительности микроорганизмов АТВ – Expression (bioMerieux, Франция).

Режим бактериологического мониторинга, действующий с ноября 2003 года, включал в себя исследование крови, мокроты и кала у всех детей при поступлении в отделение. Затем мокрота и кал исследовались на 3-й и 7-й день от момента поступления и затем 1 раз в неделю. Кровь (повторно), ликвор, раневое отделяемое, патологическое содержимое пупочной ранки и глаз, содержимое плевральной полости исследовались по показаниям.

Всем детям проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга (нейросонография (НСГ)) в динамике с целью объективизации клинических признаков перинатального поражения ЦНС и наблюдения за трансформацией выявленных структурных церебральных нарушений. В стационаре исследование проводили 1 раз в 7—14 дней, через большой родничок секторальными датчиками 5 и 7,5 МГц с помощью аппаратов фирмы “Siemens”: “Aloca-500”, “SIM 5000 plus” по общепринятой методике. Гипоксически-ишемические поражения оценивали согласно классификации L.S. de Vries и соавт. Геморрагические изменения оценивали согласно классификации M. Levene, L.Crespigny, 1983.

Для объективной оценки функционального состояния органов и систем применялись: ультразвуковое исследование сердца, органов брюшной полости на аппаратах фирмы “Siemens”, “Aloca-500”, “SIM 5000 plus”, рентгенография

органов грудной клетки и брюшной полости, компьютерная томография – на аппаратах фирмы “Siemens”.

Общий объем проведенных исследований представлен в таблице 3.

Таблица 3

Виды и объем проведенных исследований

Виды исследований	n
Анализ анамнеза матерей и новорожденных (выписка из истории развития новорожденного)	161
Оценка объективного статуса (клинический осмотр)	5520
Лабораторные исследования	
Исследования крови (общий анализ крови; биохимический анализ: белковый, углеводный обмены, гепатограмма, показатели функции почек, электролиты; кислотно-основное состояние, ПКТ, СРБ)	3518
Исследование мочи (общий анализ мочи)	856
Исследование спинномозговой жидкости (физические свойства химическое определение белка, микроскопия)	169
Мониторинг состояния (АД, ЧСС, ЭКГ, уровень сатурации O ₂)	1457
Иммунологическое исследование (клеточный состав, субпопуляции лимфоцитов (CD), иммуноглобулины, система фагоцитоза, интерлейкины)	557
Микробиологическое исследование (кровь, спинномозговая жидкость, содержимое трахеи, моча, кал)	1218
Инструментальные исследования	
Ультразвуковые исследования и рентген-диагностика (НСГ, УЗИ сердца, внутренних органов, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, компьютерная томография)	1412

Для анализа данных использовались пакеты прикладных программ STATISTICA 7.0 for Windows и Microsoft Excel 2007. Распределения большинства рассматриваемых показателей ассиметричны и отличались от нормального. Поэтому использовался квартильный анализ, а проверка значимости различий между независимыми группами проводилась по

непараметрическим критериям Краскала-Уоллеса и Манна-Уитни (U-test). Различия групп считались статистически значимыми при $p < 0,05$ или имели тенденцию к различию при $p < 0,1$. Показатели в интерквартильном анализе представлены в виде графика (Box & Whiskers), который является корректным для ассиметричных распределений. Вместо среднего в таком графике используется медиана - медиана (Me) делит выборку на равные части: 50% объектов выборки имеют значение параметра больше и 50% меньше медианы. Вместо доверительных интервалов (стандартных отклонений) используются II и III квартили (25% и 75% процентиля) - которые содержат 50% всех объектов выборки: 25% больше и 25% меньше медианы. Минимальные и максимальные значения показывают размах показателя. В интервал между Min и Max попадают 100% объектов выборки. Для симметричных нормальных распределений среднее равно медиане, а II и III квартили примерно равны стандартному отклонению. Также рассчитывались среднее арифметическое (M), среднеквадратичная ошибка (m). Достоверность результатов оценивалась по критерию Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для выяснения корреляционных взаимосвязей использовался линейный анализ Пирсона, ранговый анализ Спирмена.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПОЗДНИМ НЕОНАТАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ И ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

3.1. Характеристика экстрагенитального, акушерско-гинекологического и интранатального анамнеза.

В нашем исследовании был проведен анализ экстрагенитального анамнеза, течения беременности и родов, а также интранатального анамнеза в группах детей с поздним неонатальным сепсисом (I группа) и локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями (II группа).

Возраст матерей детей I группы был в среднем $27,3 \pm 1,2$ лет, II группы – $25,0 \pm 0,8$ лет.

Анализ экстрагенитального анамнеза показал отсутствие здоровых женщин в I и II группе и выявил наличие следующих заболеваний у матерей детей исследуемых групп: болезни органов дыхания (хронический бронхит, бронхиальная астма); болезни мочеполовой системы (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, мочекаменная болезнь); болезни органов пищеварения (хронический гастрит, дуоденит и колит); болезни эндокринной системы (сахарный диабет, болезни щитовидной железы); анемия, осложняющая беременность. Необходимо отметить, что экстрагенитальная патология часто встречалась не изолированно, а имела различные сочетания, достоверно большее количество которых, было у матерей детей I группы. Три и более медицинских аборта, предшествующих данной беременности, а также развитие острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) с высокой температурой тела во время настоящей беременности было также достоверно чаще у матерей детей I группы (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика экстрагенитального, акушерско-гинекологического и интранатального анамнеза матерей детей исследуемых групп

Факторы	I группа		II группа		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Экстрагенитальный анамнез						
Болезни органов дыхания (J42, 44, 45)	2	5,6	3	5,9	5	5,7
Болезни мочеполовой системы (N03, 11, 20)	9	25,0	10	19,6	19	21,8
Болезни органов пищеварения (K29, 52)	6	16,7	8	15,7	14	16,1
Болезни эндокринной системы (E00-E07, 024)	2	5,6	2	3,9	4	4,6
Сочетания экстрагенитальной патологии	25	69,4*	24	47,1	49	56,3
Акушерско-гинекологический и интранатальный анамнез						
ОРВИ с высокой температурой тела в течение настоящей беременности	13	36,1*	7	13,7	20	23,0
Три и более медицинских аборта	7	19,4*	3	5,9	10	11,5
Анемия, осложняющая беременность (099.0)	11	30,6	12	23,5	23	26,4
Преэклампсия средней тяжести (014.0)	17	47,2	26	51,0	43	49,4
Тяжелая преэклампсия и эклампсия (014.1, 015)	8	22,2	8	15,7	16	18,4
Угроза прерывания беременности: в I триместре	20	55,6	24	47,1	44	50,6
во II триместре	15	41,7	18	35,3	33	37,9
Первобеременные первородящие	9	25,0*	22	43,1	31	35,6
Повторнобеременные повторнородящие	20	55,6*	18	35,3	38	43,7
Частичная отслойка нормально расположенной плаценты (043)	8	22,2*	3	5,9	11	12,6

* p<0,05

Течение беременности, осложненной преэклампсией средней и тяжелой степени и эклампсией, зарегистрировано у 67,8% матерей. Угроза прерывания беременности была выявлена у женщин преимущественно в I триместре. У каждой четвертой женщины беременность протекала на фоне анемии.

Анализируя распределение по паритету, отмечено, что женщины II группы были преимущественно первобеременными первородящими, а I группы – повторнобеременными повторнородящими.

Показатели инфекционного анамнеза женщин в период беременности и родов были сопоставимы в группах, у каждой пятой диагностирован кольпит различной этиологии (табл. 5).

Таблица 5

Характеристика инфекционного анамнеза у матерей детей I и II группы

Инфекционное заболевание	I группа		II группа		Всего	
	п	%	п	%	п	%
ВИЧ - инфекция	2	5,6	2	3,9	4	4,6
Урогенитальная инфекция (хламидиоз, уреоплазмоз)	2	5,6	4	7,8	6	6,9
Хориоамнионит и послеродовый эндометрит	3	8,3	2	3,9	5	5,7
Кольпит (бактериальный и дрожжевой)	8	22,2	11	21,6	19	21,8

При анализе факторов интранатального риска учитывались особенности течения родового акта, способ родоразрешения и характер акушерских пособий. Те или иные отклонения в течение родового акта были отмечены в анамнезе у абсолютного большинства матерей обследованных детей (97,7 %).

Самостоятельные роды были соответственно в 80,6 % и 68,6 % в I и II группе. Основные показания для оперативного родоразрешения женщин I группы были экстренными и чаще применялись при частичной отслойке нормально расположенной плаценты. У одной женщины операция была проведена в экстренном порядке после автокатастрофы. У женщин II группы операция Кесарево сечение проводилась вследствие тяжелого гестоза, тазового, ножного предлежания и поперечного положения плода.

Быстрые роды (менее 6 часов) наблюдались у 9 (10,3%) матерей, безводный период более 6 часов – у каждой третьей женщины, показатели были сопоставимы в группах.

Известно, что гипоксия является общим неспецифическим механизмом реализации различных неблагоприятных факторов анте- и интранатального периодов, в том числе инфекционных заболеваний.

Количество детей, родившихся в состоянии гипоксии средней и тяжелой степени, в I и II группах было практически равным (97,1% и 94,1% соответственно). Количество детей, родившихся в состоянии асфиксии легкой степени, было больше во II группе, но разница не была достоверной (табл. 6).

Таблица 6

Характеристика состояния детей I и II группы при рождении (оценка по шкале Апгар)

Баллы	I группа		II группа		Всего	
	n	%	n	%	n	%
1-я минута						
0-3 балла	14	38,8*	14	27,4*	28	32,1*
4-6 баллов	21	58,3	34	66,7	55	63,2
>6 баллов	1	2,8	3	5,9	4	4,6
5-я минута						
0-3 балла	4	11,1	3	5,9	7	8,0
4-6 баллов	27	75,0	38	74,5	65	74,5
>6 баллов	5	13,8	10	19,6	15	17,2

* $p < 0,05$ – между количеством детей с аналогичными оценками на 1-ой и на 5-ой минуте

Количество детей I и II группы с оценкой по шкале Апгар в 0-3 балла на 5-ой минуте стало достоверно меньше, а с оценкой по шкале Апгар > 6 баллов – достоверно больше, по сравнению с первой оценкой.

Не выявлено достоверной разницы оценок по шкале Апгар между исследуемыми группами детей как на 1-ой, так и на 5-ой минуте, однако, внутри каждой группы вторая оценка была значимо выше первой (табл. 7).

Таблица 7

Оценка по шкале Апгар у детей исследуемых групп

Группы/ Оценка	1-я минута	5-я минута	p
	M ± m		
1	2	3	4
I	3,9 ± 1,7	5,3 ± 1,2	P 2-3=0,00
II	4,2 ± 1,7	5,7 ± 1,6	P 2-3=0,00
A	3,6 ± 1,9	5,0 ± 1,6	P 2-3=0,00
B	4,1 ± 1,5	5,5 ± 0,9	P 2-3=0,00

Состояние при рождении оценено как тяжелое у 95 % всех детей. Тяжесть состояния детей была связана с наличием дыхательной недостаточности II-III степени, недостаточности кровообращения, нарушениями церебрального статуса.

3.2. Клиническая характеристика недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом

Все дети с поздним неонатальным сепсисом имели тяжелое поражение ЦНС, у половины были массивные внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК III степени). Клинико – лабораторно - инструментальные признаки СДР I типа отмечались у 31 (86,1%) недоношенных детей, что обусловило высокую частоту применения ИВЛ в комплексном лечении детей 33 (91,7%). Длительность (средняя продолжительность) ИВЛ у детей I группы составила $19,5 \pm 3,7$ суток. Длительность ИВЛ у младенцев группы А составила $35,2 \pm 8,1$ суток, у младенцев группы Б – $11,7 \pm 2,7$ суток, $p < 0,05$.

Для детей с ПНС было характерно наличие таких сопутствующих заболеваний, как анемия недоношенных, желтуха новорожденных, преходящая ишемия миокарда, бронхолегочная дисплазия (БЛД), а также развитие

системного кандидоза, что свидетельствует о вовлеченности в патологический процесс практически всех органов и систем недоношенного ребенка (табл. 8).

Таблица 8

Клиническая характеристика больных I группы

Основной диагноз	n	%	Конкурирующий диагноз	n	%	Сопутствующий диагноз	n	%
Бактериальный сепсис новорожденного (P36)	36	100	Церебральная ишемия II-III степени (P91.0)	19	52,8	Желтуха новорожденных (P58)	34	94,4
			Сочетанное поражение ЦНС (церебральная ишемия II-III степени и внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза III степени) (P91.0, P52)	17	47,2	Анемия недоношенных (P61.2)	35	97,2
			Синдром дыхательных расстройств (P22)	31	86,1	Бронхолегочная дисплазия (P27.1)	11	30,6
						Преходящая ишемия миокарда (P29.4)	16	44,4
						Кандидоз кожи и слизистых (B37.0, B37.2)	33	91,7
						Системный кандидоз:		
-желудочно-кишечного тракта (B37.8)	16	44,4						
-дыхательной системы (B37.1)	3	8,3						
-урогенитальный (B37.4)	1	2,8						

Анализируя локализацию и частоту **очагов инфекции**, выявлено, что клиническая картина позднего неонатального сепсиса характеризуется сочетанием нескольких очагов бактериального воспаления (табл. 9)

Таблица 9

Локализация и частота очагов инфекции при позднем неонатальном сепсисе

Очаги инфекции	Количество детей, n	Количество детей, %
Энтероколит + трахеобронхит	10	27,8
Инфекция мочевыводящих путей + гепатит	5	13,9
Энтероколит + менингит + инфекция мочевыводящих путей	5	13,9
Энтероколит + трахеобронхит + инфекция мочевыводящих путей	4	11,1
Энтероколит + трахеобронхит + конъюнктивит	3	8,3
Энтероколит + пневмония + менингит + гепатит	5	13,9
Менингит + трахеобронхит + гепатит + конъюнктивит + омфалит	4	11,1

Среднее количество очагов инфекции, развившееся у одного ребенка, составило $2,8 \pm 0,8$. Первичный очаг инфекции у большинства больных находился в желудочно-кишечном тракте. Энтероколит диагностирован у 27 (75%) младенцев. Согласно классификации Bell (1998 г.), клиника некротизирующего энтероколита (НЭК) диагностирована у 10 (37%) пациентов. Было отмечено развитие преимущественно IA стадии – у 7 (70%) больных, IB-II стадии выявлены у 3 (30%) детей. Летальный исход при наличии НЭК, как одного из очагов инфекции, наступил у 4 (40%) младенцев, что превышает показатель смертности детей по литературным данным при наличии данной патологии [124].

Развитие очагов инфекции респираторной системы диагностировано у 26 (72,2%) детей. Клинико-инструментальный симптомокомплекс пневмонии был выявлен в 5 (13,8%) случаях в сочетании с другими очагами инфекции. Летальный исход наступил у всех младенцев, болевших пневмонией. С трахеобронхитом наблюдалось 21 (58,3%) недоношенных детей. По данным исследований Бирюковой Т.В., 2008 с пневмонии начинается манифестация

раннего неонатального сепсиса. По нашим данным, в развитии позднего неонатального сепсиса практически равная роль принадлежала очагам инфекции в желудочно-кишечном тракте (75%) и респираторной системе (72,2%). Однако, первичный очаг инфекции у недоношенных детей находился в желудочно-кишечном тракте, а затем присоединялось бактериальное воспаление в респираторной системе.

Локализация инфекции в ЦНС в виде гнойного менингита наблюдалась у 14 (38,9%) младенцев с поздним неонатальным сепсисом, что выше аналогичного показателя по данным литературы [175]. При люмбальной пункции у всех детей был получен нейтрофильный цитоз (более 70 клеток в 1 мм³), уровень белка - более 2,5 г/л. Летальный исход у детей с поздним неонатальным сепсисом при наличии менингита, как одного из очагов инфекции, наступил в 6 (42,9%) случаев, что соответствует данным многих исследований [136,175,180].

Инфекция мочевыводящих путей (стойкая лейкоцитурия, бактериурия, данные микробиологического исследования), как результат вовлечения почечной паренхимы в инфекционный процесс, была диагностирована у 14 (38,9%) недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом.

На фоне течения генерализованного инфекционного процесса у 14 (38,9%) детей был выявлен клинико-лабораторный комплекс гепатита: желтуха, увеличение размеров печени и селезенки, данные биохимического анализа крови (повышение прямой фракции билирубина, уровня АСТ, АЛТ).

Гнойный конъюнктивит диагностирован у 7 (19,4%) пациентов, гнойный омфалит – у 4 (11,1%) больных.

При изучении частоты встречаемости **органной дисфункции** у недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом при развитии полиорганной недостаточности были получены следующие данные (табл. 10).

Таблица 10

Частота встречаемости синдромов органной дисфункции у недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом

Синдром органной дисфункции	Количество детей, n	Количество детей, %
Синдром энцефалопатии (СЭ)	36	100
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)	36	100
Синдром дыхательных расстройств (СДР)	33	91,7
Синдром желудочно-кишечной дисфункции (СжкД)	27	75,0
Синдром сердечно-сосудистой дисфункции (СссД)	17	47,2
Синдром почечной дисфункции (СпочД)	14	38,9
Синдром печеночной дисфункции (СпечД)	14	38,9

Анализ представленной таблицы свидетельствует о главенствующей роли ЦНС в возникновении ПОН у новорожденных. При нарушении регуляторных функций нервной системы создаются предпосылки для гемодинамических и метаболических сдвигов, выходящих за рамки адекватного СВО и, следовательно, ведущие к возникновению полиорганной недостаточности, которая сопровождалась развитием ДВС-синдрома.

Следующие по частоте встречаемости – дисфункции респираторной системы и желудочно-кишечного тракта. Это подтверждает общепризнанное мнение о том, что органами-мишенями у новорожденных являются нервная система, легкие и желудочно-кишечный тракт.

Расстройство гемодинамики и почечная дисфункция наблюдались с практически равной частотой у недоношенных детей данной группы, что говорит о прямой зависимости системного и почечного кровотока.

Жизнеугрожающие проявления ДВС - синдрома в виде геморрагического синдрома отмечались у 52,8% новорожденных с поздним неонатальным сепсисом, которым проводилась заместительная терапия (табл. 11).

Таблица 11

Клинические проявления ДВС-синдрома в зависимости от количества тромбоцитов у недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом

	Гиперкоагуляция	Коагулопатия потребления	
		Фаза дискоагуляции	Фаза полного "потребления"
1	2	3	4
Количество детей, n, %	17 (47,2)	14 (38,9)	5 (13,9)
Среднее количество Тг·10 ⁹ /л	168 ± 9,2	75,9 ± 8,4*	25,2 ± 4,7**
Клинические проявления	Симптомы нарушения микроциркуляции (мраморность кожи, снижение темпа диуреза)	Геморрагический синдром ("кофейная гуща", петехии)	Геморрагический синдром (легочное, желудочно-кишечное кровотечения)
Заместительная терапия	-	Трансфузия СЗП	Трансфузия Тг-массы

* p < 0,05 P 3-4

** p < 0,05 P 2-4

В группе детей с поздним неонатальным сепсисом при развитии ПОН проведено исследование структуры синдрома ПОН и летальности при сочетании синдромов органной дисфункции. Изолированного поражения одной системы не диагностировано, у всех младенцев наблюдалось сочетание различных синдромов. Наиболее частым (69,4%) было вовлечение одновременно нервной, респираторной и пищеварительной систем, при прогрессировании патологического процесса происходит присоединение сердечно-сосудистой и экскреторной систем, что ведет к прогрессированию полиорганной недостаточности и увеличению летальности (табл. 12).

Таблица 12

Сочетание синдромов органной дисфункции у недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом

Сочетания синдромов органной дисфункции	Количество детей		Летальность, n
	n	%	
I. СЭ+СДР	3	8,3	-
II. СЭ+СДР+СжкД	5	13,9	1
III. СЭ+СДР+СжкД+СссД	3	8,3	1
IV. СЭ+СДР+СжкД+СпечД	3	8,3	1
V. СЭ+СжкД+СпечД+СпочД	3	8,3	-
VI. СЭ+СДР+СссД+СпечД+СпочД	5	13,9	-
VII. СЭ+СДР+СжкД+СссД+СпечД	2	5,6	1
VIII. СЭ+СДР+СжкД+СссД+СпочД	3	8,3	2
IX. СЭ+СДР+СжкД+СпечД+СпочД	3	8,3	2
X. СЭ+СДР+СжкД+СссД+СпечД+СпочД	6	16,7	4
ИТОГО	36	100	12

Проведенное исследование выявило, что при поражении 2-х систем – летального исхода не было, 3-х систем – летальный исход наступил у 20% больных, при поражении 4-х систем – у 22,2% больных, при поражении 5-ти систем – у 38,5 % больных, при поражении 6-ти систем – у 66,7 %. Сочетанное поражение пяти и более систем имели 19 (52,8%) детей. То есть, состояние новорожденных, включенных в данную группу, было тяжелым и крайне тяжелым.

3.3. Клиническая характеристика недоношенных детей с локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями

Недоношенные дети с локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями имели следующую патологию (табл. 13).

Таблица 13

Клиническая характеристика больных II группы

Основной диагноз	N	%	Конкурирующий диагноз	n	%	Сопутствующий диагноз	N	%
Церебральная ишемия II-III степени (P91)	44	86,3	Синдром дыхательных расстройств (P22)	38	86,4	Желтуха новорожденных (P58)	37	84,1
			Трахеобронхит (J20)	22	50,0	Анемия недоношенных (P61.2)	39	88,6
			Инфекция мочевых путей (P39.3)	14	31,8	Бронхолегочная дисплазия (P27.1)	1	2,3
			Инфекция, специфичная для перинатального периода, уточненная (P39.8)	11	25,0	Преходящая ишемия миокарда (P29.4)	22	50
			Токсическое поражение печени (K71)	1	2,3	Омфалит новорожденного (P38)	9	20,5
						Конъюнктивит новорожденных (P39.1)	2	4,5
						Кандидоз кожи и слизистых (B37.0, B37.2)	39	88,6
						Системный кандидоз:		
						-желудочно-кишечного тракта (B37.8)	14	31,8
						-дыхательной системы (B37.1)	-	-
			-урогенитальный (B37.4)	1	2,3			

Сочетанное поражение ЦНС (церебральная ишемия II-III степени и внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза III степени) (P91.0, P52)	7	13,7	Синдром дыхательных расстройств (P22)	5	71,4	Желтуха новорожденных (P58)	7	100
			Трахеобронхит (J20)	3	42,9	Анемия недоношенных (P61.2)	7	100
			Инфекция мочевых путей (P39.3)	3	42,9	Бронхолегочная дисплазия (P27.1)	1	14,3
			Инфекция, специфичная для перинатального периода, уточненная (P39.8)	3	42,9	Преходящая ишемия миокарда (P29.4)	3	42,9
			Токсическое поражение печени (K71)	-	-	Омфалит новорожденного (P38)	-	-
						Конъюнктивит новорожденных (P39.1)	2	28,6
						Кандидоз кожи и слизистых (B37.0, B37.2)	6	85,7
						Системный кандидоз:		
						-желудочно-кишечного тракта (B37.8)	4	57,1
						-дыхательной системы (B37.1)	-	-
			-урогенитальный (B37.4)	-	-			

У детей II группы трахеобронхит развивался у 25 (49%) детей, находившихся на ИВЛ. Лечение данной патологии продолжалось после

экстубации ребенка и перевода его на другие методы респираторной поддержки.

Клинико-лабораторное обследование больных выявило наличие инфекции мочевыводящих путей (стойкая лейкоцитурия, протеинурия, бактериурия, данные микробиологического исследования) у 17 (33,3%) недоношенных детей.

Энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой, диагностирован у 14 (27,5%) младенцев данной группы. Заболевание проявлялось умеренными симптомами интоксикации, появлением ограниченной способности ребенка усваивать энтеральное питание, срыгиванием, расстройством стула, отсутствием прибавки массы тела.

Омфалит, преимущественно катаральный, был диагностирован у 9 (17,6%), конъюнктивит у 4 (7,8%) пациентов.

Гепатит (иктеричность кожи, увеличение размеров печени, прямой фракции билирубина, трансаминаз) был выявлен у одного ребенка в данной группе.

При этом тяжесть состояния младенцев II группы определялась патологией ЦНС. Основным диагнозом была церебральная ишемия средней и тяжелой степени; массивные ВЖК встречались реже (13,7%), чем у детей I группы (47,2%), $p < 0,05$.

Отмечалась высокая, сопоставимая с детьми I группы, частота сопутствующей патологии в виде анемии недоношенных, желтухи новорожденных, преходящей ишемии миокарда. Значимо меньше у детей II группы развивался клинико - инструментальный симптомокомплекс бронхолегочной дисплазии (3,9% против 30,6% у детей I группы), $p < 0,05$.

3.4. Сравнительная клиническая характеристика недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом и локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями

Оценка клинического состояния пациентов проведена при помощи **интегральной оценки** функционирования органов и систем у детей I и II группы, полученной при использовании шкалы “НейСВ” (см. главу 2 и приложение).

При построении модели течения инфекционного процесса в качестве отрезка времени была взята неделя на протяжении первых двух месяцев жизни (учитывая длительность течения инфекционного процесса и динамику состояния ребенка в периоде пребывания в стационаре).

Интегральная оценка **нервной системы** в I и II группе отличалась и по исходным данным и по характеру динамики процесса (рис. 1).

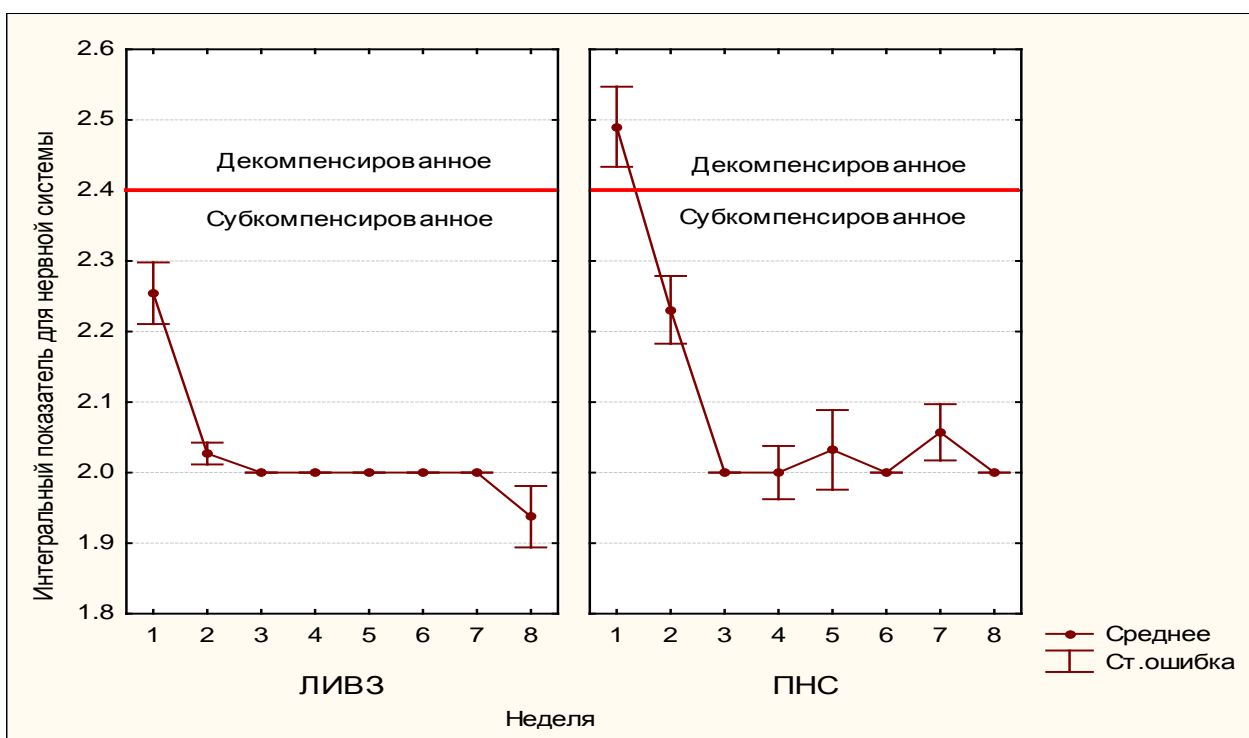


Рис. 1. Динамика ИП нервной системы у детей I и II группы.

Интегральный показатель нервной системы (ИП НС) у детей II группы находился на уровне субкомпенсированного состояния в течение исследуемого периода (первые 8 недель жизни) и составлял: на 1-ой неделе жизни – $2,26 \pm 0,04$ балла, на 8-ой неделе жизни – $1,94 \pm 0,03$ балла. Исходное состояние пациентов расценивалось как тяжелое, ведущим синдромом был синдром угнетения ЦНС, который проявлялся на первой неделе жизни угнетением сознания до сопора и комы 1 степени, в дальнейшем – снижением мышечного тонуса и рефлексов, не соответствующих постконцептуальному возрасту. ВЖК III степени в первые трое суток жизни диагностировано у 5 (71,4%) детей, на 3–5 сутки – у 2 (28,6%) больных. Судорожный синдром в виде тонико-клонических судорог отмечался у 9 (17,6%) младенцев. К концу исследуемого периода состояние ЦНС расценивалось как субкомпенсированное.

У детей I группы ИП НС исходно был на уровне декомпенсации системы и составлял $2,5 \pm 0,05$ балла. Все дети находились в тяжелом состоянии, спонтанная двигательная активность отсутствовала или была снижена. ВЖК III степени в первые трое суток жизни диагностированы у 12 (70,6%) детей, на 3–5 сутки жизни – у 5 (29,4%) больных, что сопровождалось развитием синдрома угнетения и нарушением сознания до комы 1–2 степени в течение десяти дней и более. У 15 (41,7%) детей были множественные эпизоды апноэ, у 17 (47,2%) пациентов отмечались тонико-клонические судороги. Со 2-ой недели жизни ИП находился на уровне субкомпенсации, имея ундулирующий вид, и на 8-ой недели жизни составлял $2,0 \pm 0,0$ баллов. Данная динамика ИП НС у детей I группы связана как с течением сепсиса и, прежде всего, инфекции ЦНС, которая была диагностирована у 14 (38,9%) детей, так и с наличием ВЖК тяжелой степени.

Интегральная оценка и динамика состояния **респираторной системы** отличались в исследуемых группах (рис. 2).

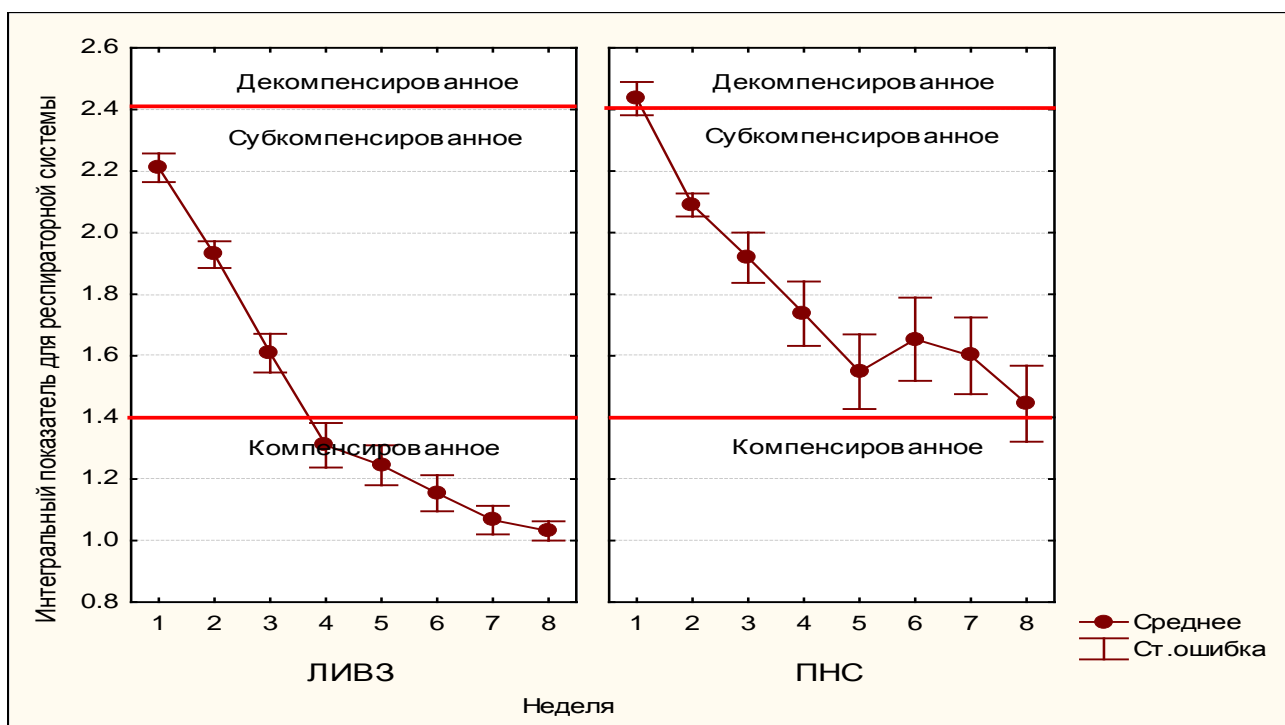


Рис. 2. Динамика ИП респираторной системы у детей I и II группы.

ИП респираторной системы (ИП РС) у детей II группы исходно находился в стадии субкомпенсации ($2,2 \pm 0,04$ балла). Затем ИП снижался, к 4-ой неделе жизни достигал компенсированного состояния и на 8-ой неделе жизни ИП РС составлял $1,03 \pm 0,02$ балла.

У детей I группы ИП РС исходно находился в стадии декомпенсации системы ($2,44 \pm 0,04$ балла) с последующим снижением и переходом в субкомпенсированное состояние и к концу исследуемого периода составлял $1,45 \pm 0,12$ баллов. Данная ситуация, вероятно, связана с более тяжелым поражением респираторной системы у детей I группы: пневмония диагностирована – у 5 (13,9 %), трахеобронхит – у 21 (58,3 %) пациентов (у детей II группы пневмонии не было, трахеобронхит был выявлен в 25 (49%) случаях). Отек легких (5 (13,9%) и 2 (3,9%)), пневмоторакс (6 (16,7% и 0%)), БЛД (11 (30,6%) и 2 (3,9%)) диагностированы соответственно у детей I и II группы, чаще у больных с поздним неонатальным сепсисом, $p < 0,05$, что повлияло на среднюю длительность респираторной поддержки у данных детей:

ИВЛ – $19,5 \pm 3,7$ суток по сравнению с $5,9 \pm 0,6$ суток во II группе, $p < 0,001$,
 НСРАР – $4,5 \pm 0,7$ суток по сравнению с $2,5 \pm 0,3$ сутками во II группе, $p < 0,01$.

Синдром дыхательных расстройств (СДР) диагностирован у 33 (86, 1%) и 43 (84, 3%) недоношенных детей I и II группы соответственно.

ИП сердечно-сосудистой системы в обеих группах в раннем неонатальном периоде были на стадии субкомпенсации системы (рис. 3).

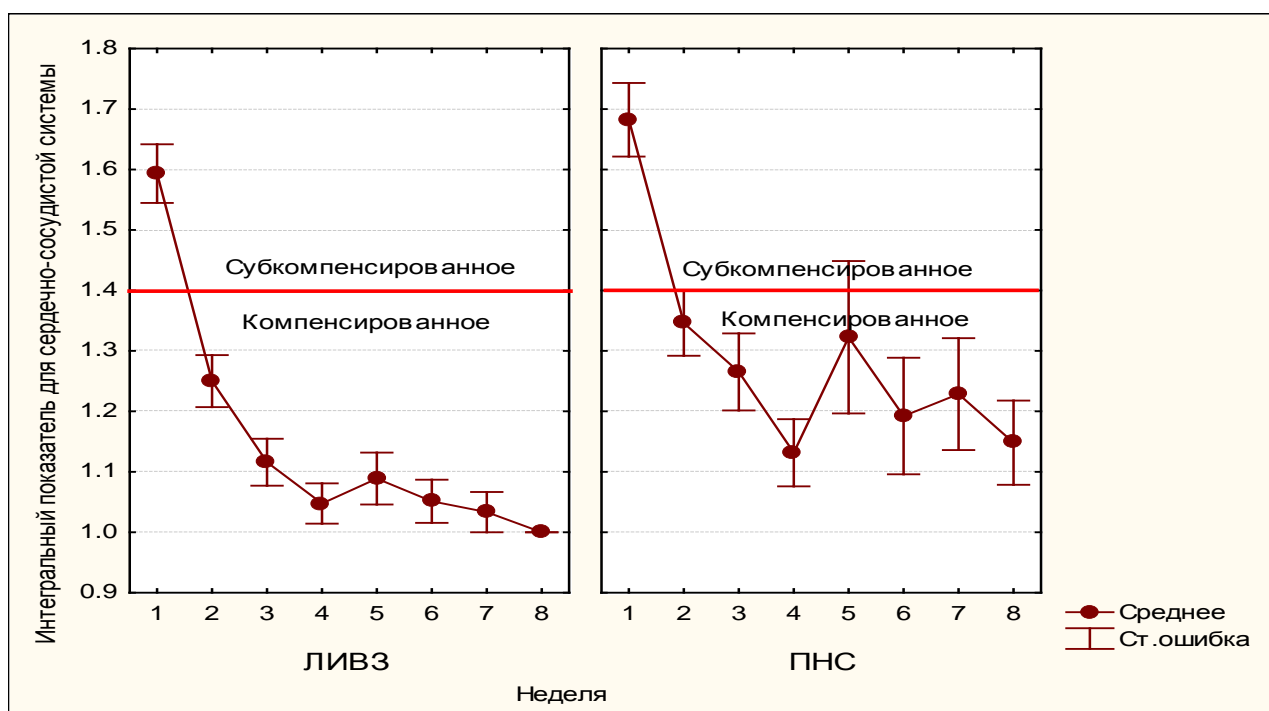


Рис. 3. Динамика ИП сердечно-сосудистой системы у детей I и II группы.

У детей II группы ИП сердечно-сосудистой системы (ИП ССС) на 1-ой неделе жизни составлял $1,6 \pm 0,05$ баллов. Компенсированного состояния данный показатель достигал ко 2-ой неделе жизни ($1,0 \pm 0,0$ баллов).

Исходное состояние ИП ССС у пациентов I группы было на уровне $1,68 \pm 0,06$ баллов, к концу исследуемого периода ИП ССС составлял $1,15 \pm 0,07$ баллов. Начиная со 2-ой недели жизни, ИП характеризовал компенсированное состояние сердечно – сосудистой системы.

Интегральная оценка состояния и динамика восстановления функции **пищеварительной системы** отличались в исследуемых группах (рис.4).

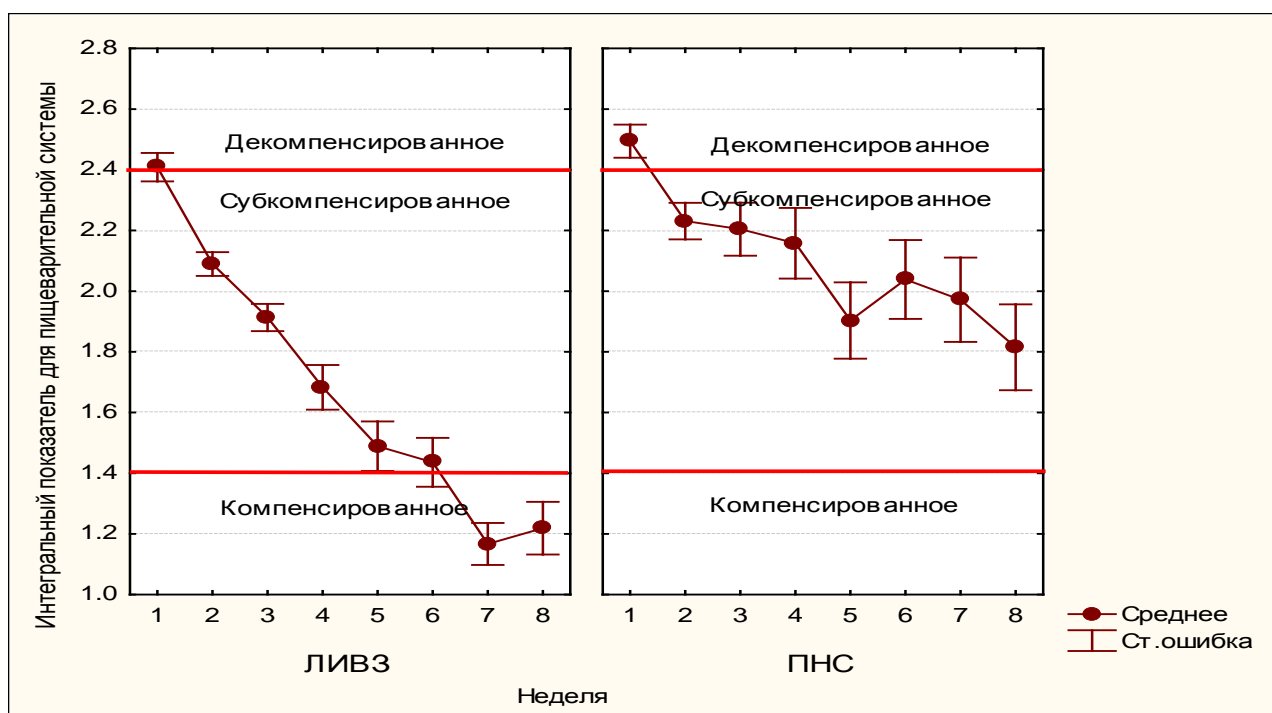


Рис. 4. Динамика ИП пищеварительной системы у детей I и II группы.

ИП данной системы у пациентов II группы имел прогрессивное снижение со стадии субкомпенсации ($2,4 \pm 0,05$ баллов) до компенсированного состояния к 7-ой неделе жизни и к концу исследуемого периода составлял $1,22 \pm 0,08$ баллов.

У детей с поздним неонатальным сепсисом ИП пищеварительной системы исходно находился на стадии декомпенсации ($2,5 \pm 0,05$ баллов), которая произошла за счет развития в первые дни жизни динамической кишечной непроходимости. Как известно, тяжелая асфиксия при рождении приводит к снижению перфузии, как в головном мозге, так и во всех органах и тканях. Энтероциты новорожденного ребенка особенно чувствительны к гипоксии. Восстановление функции ЖКТ продолжалось длительное время: со 2-ой недели жизни и до конца исследуемого периода ИП пищеварительной

системы находился в стадии субкомпенсации и на 8-ой неделе жизни составлял $1,8 \pm 0,12$ баллов.

Полное парентеральное питание (ППП) проводилось всем детям I и II групп. Длительность ППП у детей I группы составила: $Me(P25\%-P75\%)=30(20-52)$ суток, у детей II группы: $Me(P25\%-P75\%)=20(8-31)$ суток, $p<0,01$, что связано с более серьезным поражением энтероцитов и более медленным восстановлением их функций у недоношенных младенцев I группы.

Показатели начала и длительности частичного энтерального питания (ЧЭП) были сопоставимы в обеих группах. Однако, возраст детей при переходе на полное энтеральное питание (ПЭП) достоверно отличался в группах: $Me(P25\%-P75\%)=25(20-44)$ суток у детей I группы и $Me(P25\%-P75\%)=20(13-28)$ суток у детей II группы, $p<0,01$ (рис. 5).

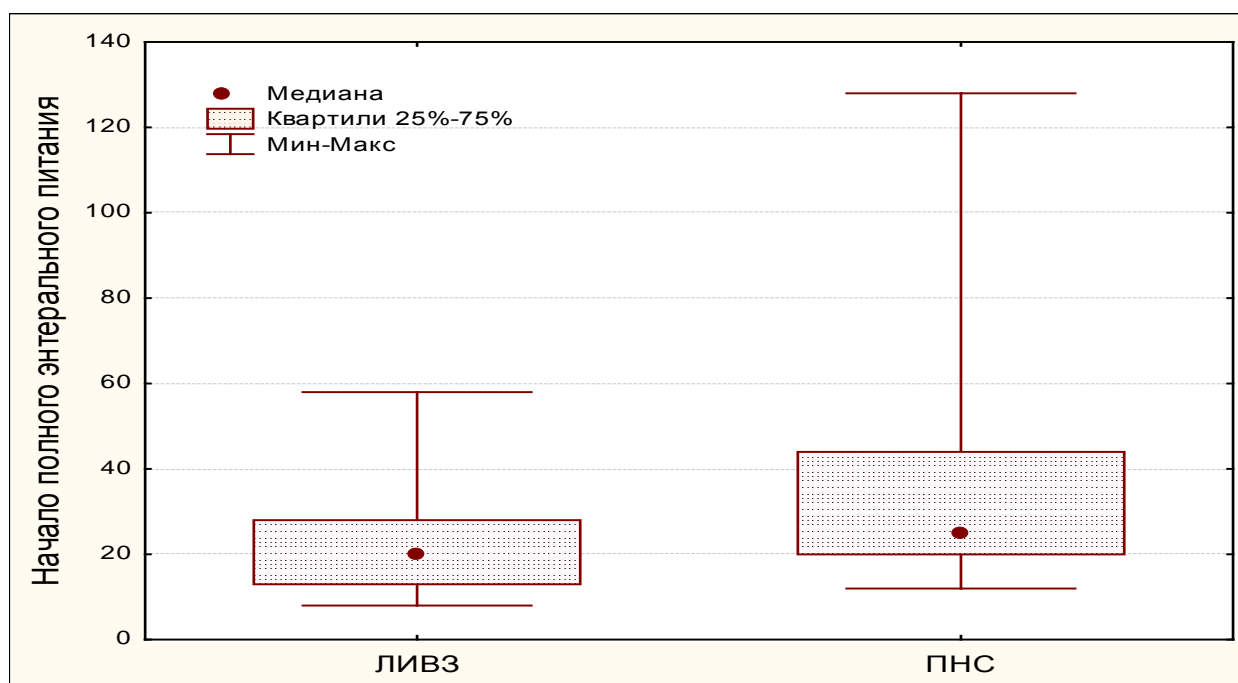


Рис. 5. Возраст при переходе на полное энтеральное питание (ПЭП) у детей I и II группы (сутки).

Количество возвратов к ППП отличалось в группах: $Me(P25\%-P75\%)=8(3-16)$ у пациентов I группы и $Me(P25\%-P75\%)=2(1-3)$ у больных II группы, $p<0,001$. Причиной возврата была острая энтеральная недостаточность

в периоде течения инфекционно-воспалительного заболевания, что проявлялось наличием патологических примесей в желудочном аспирате и вздутия петель кишечника.

Анализируя характер вскармливания, отмечено, что грудное молоко получало всего 7 (19,5%) детей I группы по сравнению с 21 (41,2%) ребенком II группы, $p < 0,05$. Причиной искусственного вскармливания была недостаточная лактация у матерей и быстрое ее прекращение, что связано с отсутствием условий, необходимых для стимуляции лактации во время ее становления, связанных с недоношенностью и тяжестью состояния детей, а именно: невозможность совместного пребывания матери и ребенка в стационаре и прикладывания ребенка к груди.

Интегральная оценка состояния и динамики системы **печени** отличалась у детей исследуемых групп (рис.6).

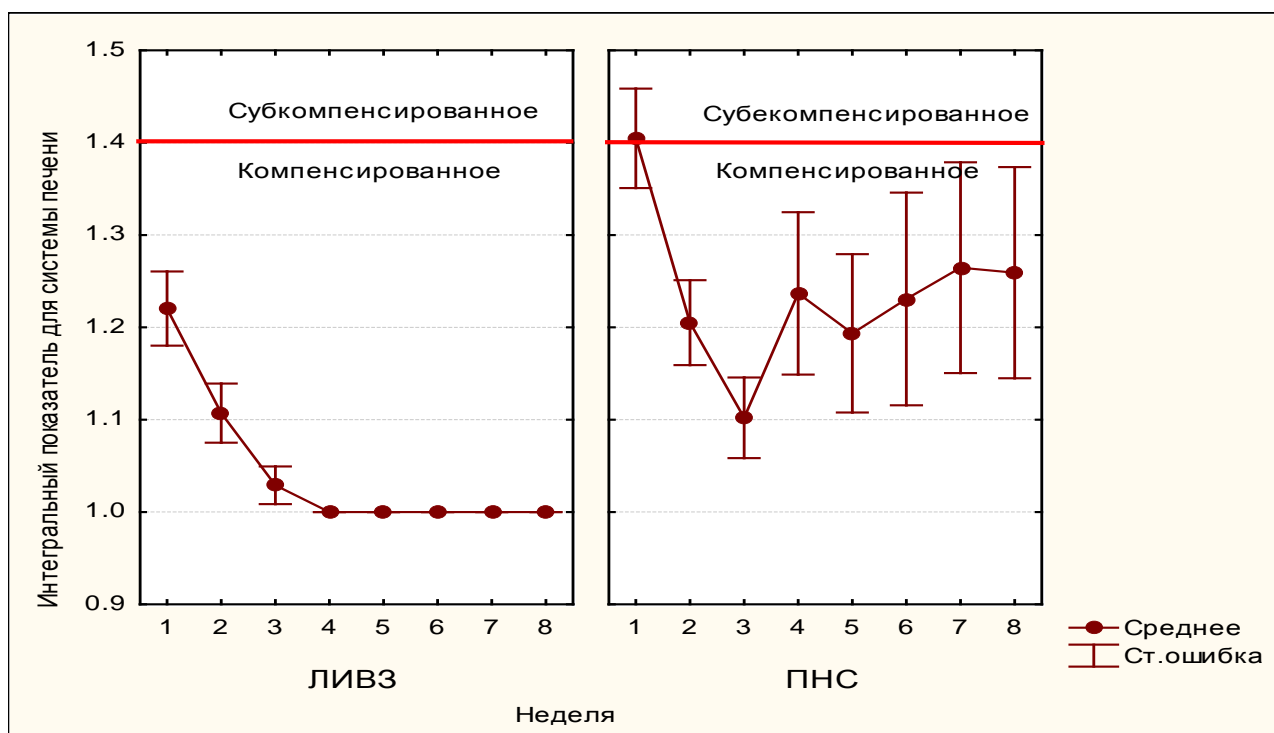


Рис. 6. Динамика ИП системы печени у детей I и II группы.

ИП системы печени у детей II группы на 1-ой неделе жизни находился в стадии компенсации системы ($1,22 \pm 0,04$ балла), к концу исследуемого периода ИП составлял $1,0 \pm 0,0$ баллов.

Исходно ИП системы печени у детей I группы находился на границе субкомпенсации и компенсации системы ($1,4 \pm 0,06$ баллов). Начиная со 2-ой недели жизни, данный показатель находился на стадии компенсации и, аналогично ИП вышеописанных систем имел ундулирующий вид, составляя на 8-ой неделе жизни $1,27 \pm 0,1$ балл. Иктеричность кожного покрова появлялась у 94,3% детей в первые трое суток жизни и достигала максимума на 4–6 сутки жизни, что соответствовало течению физиологической гипербилирубинемии недоношенных детей.

Интегральная оценка состояния и динамики системы **эксcreции** также отличалась у детей исследуемых групп (рис.7).

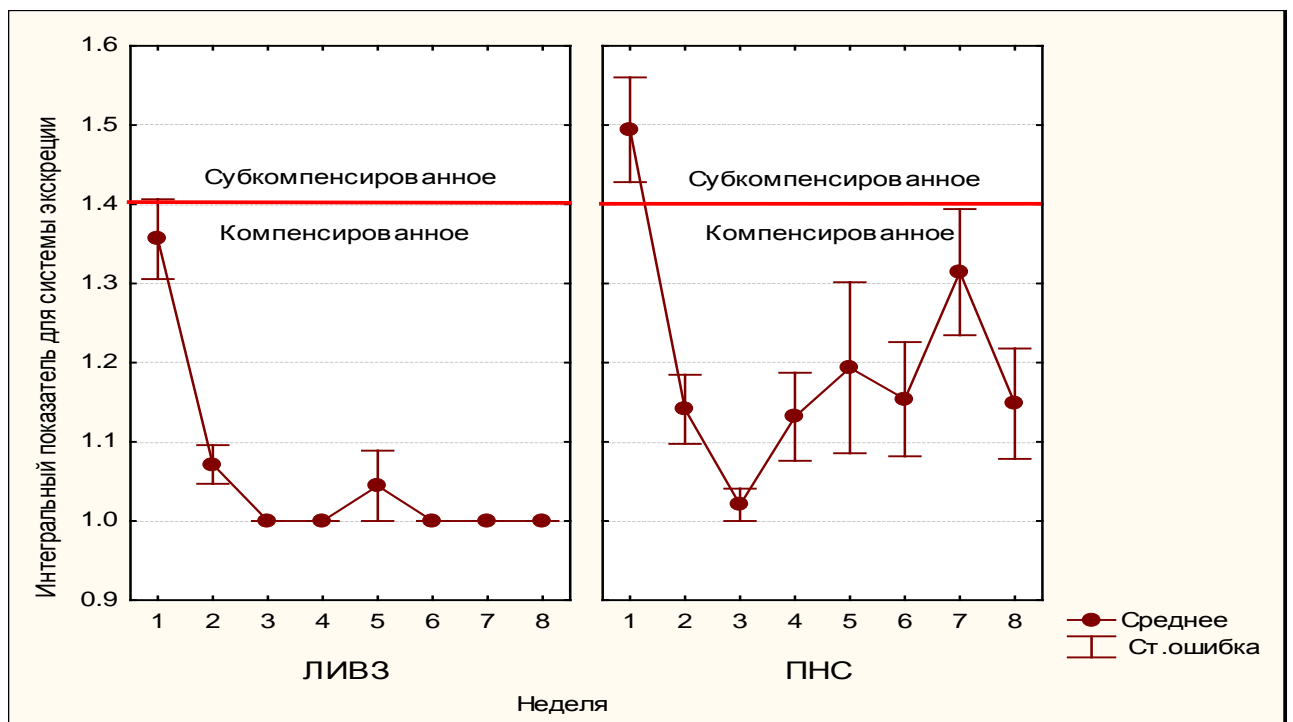


Рис. 7. Динамика ИП системы эксcreции у детей I и II группы.

ИП системы экскреции у детей II группы в исследуемый период находился в стадии компенсации системы (на 1-ой неделе жизни – $1,36 \pm 0,04$ балла, на 8-ой неделе жизни – $1,0 \pm 0,0$ баллов).

Исходное значение ИП системы экскреции у детей I группы соответствовал стадии субкомпенсации системы – $1,5 \pm 0,06$ баллов. Начиная со 2-ой недели жизни, данный показатель находился в стадии компенсации и на 8-ой неделе жизни ИП составил $1,15 \pm 0,07$ баллов.

Исходя из вышеописанного, были вычислены и проанализированы суммарные ИП функциональных систем у детей I и II группы (рис.8).

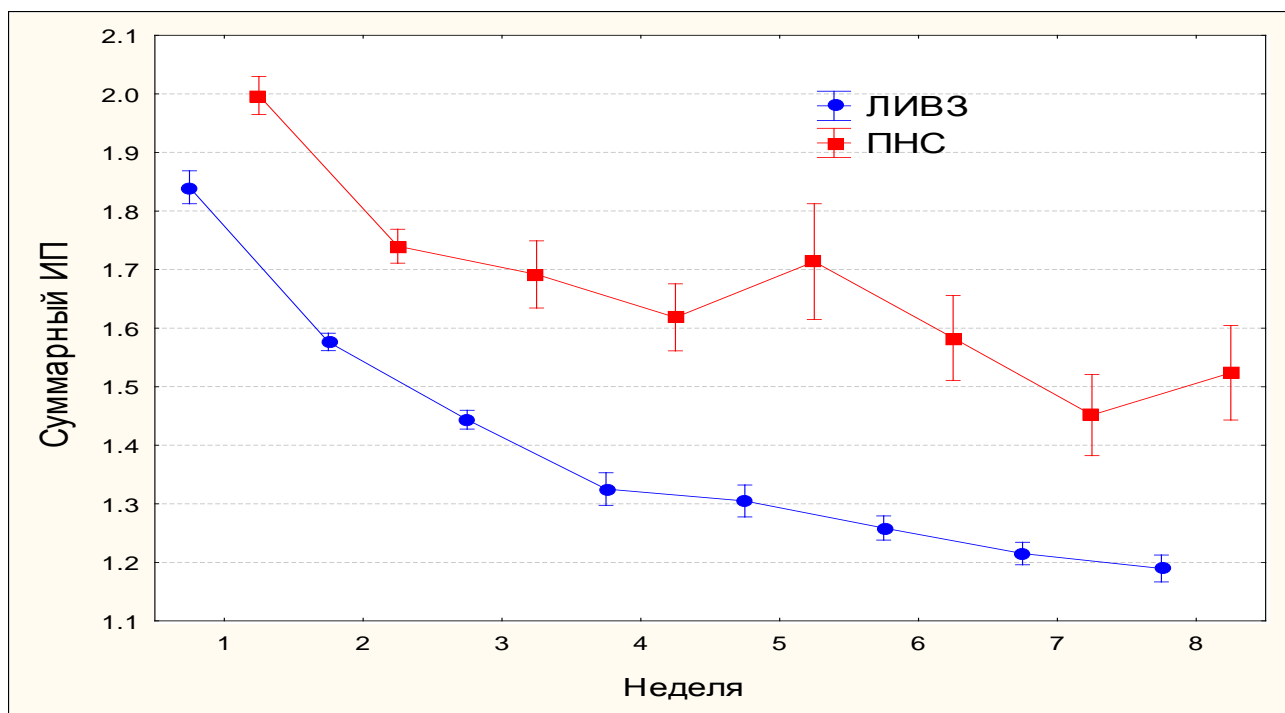


Рис. 8. Суммарные ИП функциональных систем у детей I и II группы.

Отмечалось замедление темпов снижения суммарного ИП у недоношенных детей с ПНС после раннего неонатального периода и увеличение данного показателя на втором месяце жизни, что связано как с течением септического процесса, так и с присоединением инфекции, вызванной госпитальной флорой. Состояние детей I группы было более тяжелым на протяжении данного периода исследования, что подтверждает статистически

достоверная разница между ИП у пациентов I и II группы. Кроме того, отмечалось достоверное снижение интегральных показателей в динамике инфекционного процесса у детей обеих групп (табл. 14).

Таблица 14

Значения ИП функциональных систем у детей I и II группы в динамике патологического процесса

Система	I группа		II группа		Достоверные отличия в группах, p
	1-я неделя жизни	8-я неделя жизни	1-я неделя жизни	8-я неделя жизни	
	M ± m				
1	2	3	4	5	6
Нервная	2,50±0,06	2,00±0,00	2,26±0,04	1,94±0,03	P 2-4 < 0,001 P 2-3 < 0,001 P 4-5 < 0,001
Респираторная	2,44±0,05	1,57±0,15	2,20±0,04	1,03±0,02	P 2-4 < 0,001 P 3-5 < 0,001 P 2-3 < 0,001 P 4-5 < 0,001
Сердечно-сосудистая	1,67±0,06	1,19±0,09	1,60±0,05	1,00±0,00	P 3-5 < 0,01 P 2-3 < 0,001 P 4-5 < 0,001
Пищеварительная	2,44±0,05	1,90±0,17	2,40±0,05	1,22±0,08	P 2-4 < 0,01 P 3-5 < 0,001 P 2-3 < 0,001 P 4-5 < 0,001
Система печени	1,40±0,06	1,33±0,14	1,22±0,04	0,97±0,03	P 2-4 < 0,01 P 3-5 < 0,01 P 2-3 < 0,03 P 4-5 < 0,003
Система экскреции	1,50±0,07	1,15±0,07	1,36±0,04	1,00±0,00	P 3-5 < 0,04 P 2-3 < 0,01 P 4-5 < 0,001
Суммарные ИП	2,0±0,03	1,53±0,07	1,84±0,02	1,20±0,02	P 2-4 < 0,001 P 3-5 < 0,001 P 2-3 < 0,001 P 4-5 < 0,001

В группе детей с поздним неонатальным сепсисом, летальный исход зарегистрирован у 12 (33,3%) пациентов, поэтому проведен анализ состояния в группах А и Б. Оценивая суммарный ИП функциональных систем в первые 2 месяца жизни у детей с ПНС выявлено, что для пациентов, у которых в последующем был констатирован летальный исход, характерна нестабильность ИП с периодами его возрастания (рис. 9). Данная ситуация связана как с течением септического процесса и возникновением септикопиемических очагов, так и с присоединением инфекции, вызванной госпитальной флорой.

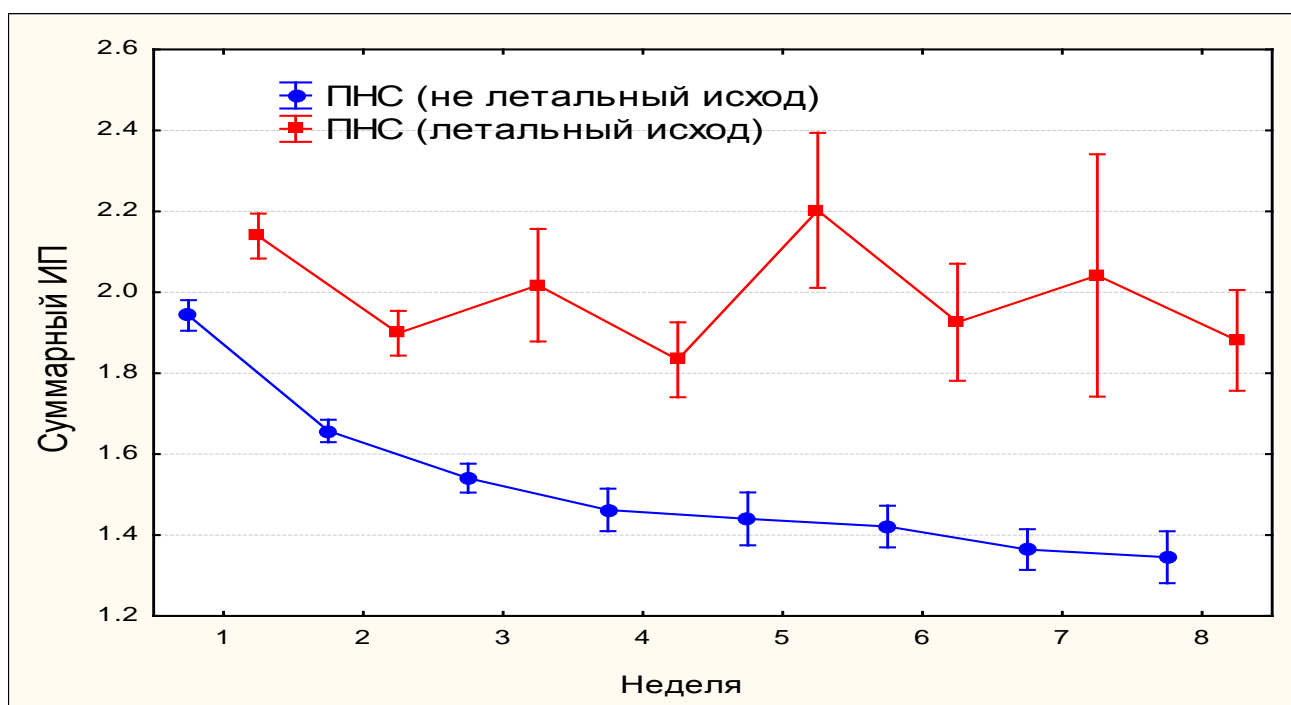


Рис. 9. Суммарные интегральные показатели функциональных систем у детей с поздним неонатальным сепсисом в зависимости от исхода.

Исследования суммарного ИП в возрасте 7-21 суток жизни (период возникновения ПНС) у детей с разным исходом показали высокодостоверные различия: суммарный ИП на 7-13 сутки жизни у умерших в последующем детей (группа А) составил $1,9 \pm 0,05$ баллов; у выживших детей (группа Б) - $1,66 \pm 0,02$ балла, $p=0,000$; суммарный ИП на 14-21 сутки жизни у детей группы А составил $2,02 \pm 0,14$ баллов, у детей группы Б - $1,54 \pm 0,04$ балла, $p=0,000$.

Таким образом, состояние детей группы А было более тяжелым уже на “старте” заболевания, поэтому оценка суммарного ИП в период развития болезни может иметь прогностическое значение в плане исхода заболевания.

Всем недоношенным детям исследуемых групп проводилась интенсивная комплексная терапия, при которой были выявлены следующие достоверные различия ($p < 0,05$) (табл. 15)

Таблица 15

Сравнительная характеристика методов терапии у детей I и II группы

Терапия	ПНС		ЛИВЗ	
	n	%	n	%
Антибактериальная терапия: антибиотики резерва	26	72,2	11	21,6
Иммунокоррекция	29	80,6	14	27,5
Заместительная терапия:				
- свежезамороженная плазма	14	38,9	5	9,8
- тромбоцитарная масса	5	13,9	-	-
Инотропная поддержка (7-21 сутки жизни)	19	52,8	4	7,8
Респираторная терапия:				
- средняя продолжительность ИВЛ, сутки	19,5 ± 3,7		5,9 ± 0,6	
- средняя продолжительность НСРАР, сутки	4,5 ± 0,7		2,5 ± 0,3	

1. Антибактериальная терапия. Тяжесть состояния обусловило применение антибиотиков резерва (цефалоспорины IV поколения, карбопенемы, ванкомицин, метронидазол) у достоверно большего количества детей с ПНС. Противогрибковые препараты (флуконазол, амфотерицин В) в составе комплексной терапии были использованы у 32 (88,9%) и 30 (58,8%) пациентов I и II группы соответственно.

2. С первых часов жизни потребовалось проведение ИВЛ большинству новорожденных: 33 (91,7%) детям I группы и 42 (82,4%) младенцам II группы. При дыхательной недостаточности, вызванной дефицитом сурфактанта, проводилось эндотрахеальное введение препарата “Куросульф”, которое получили 10 (27,8%) и 11 (21,6%) детей соответственно I

и II группы. Более продолжительное использование ИВЛ и НСРАР было у больных с ПНС.

3. Иммунокоррекцию препаратом “Пентаглобин” в составе комплексной терапии получили достоверно большее количество детей с ПНС. Препарат вводили внутривенно капельно по общепринятой схеме.

4. Заместительная терапия. Для купирования геморрагического синдрома использовалась трансфузия СЗП у большего количества пациентов I группы. Кроме того, отличалась кратность введения СЗП: детям I группы - от 1 до 7 раз, детям II группы - от 1 до 2 раз. Коррекции анемии проводилась эритроцитарной массой и отмытыми эритроцитами у 26 (72,2%) и 24 (47,1%) детей I и II группы соответственно. Коррекция тромбоцитопении проводилась тромбоцитарной массой у младенцев с ПНС. Для инфузионной терапии использовалась катетеризация пупочной, подключичной вен, глубоких вен конечностей и головы, а также периферических вен.

5. Инотропная поддержка в виде дофамина в дозе 5-15 мкг/кг/мин применялась в род. доме у 32 (88,9%) пациентов I группы и в дозе 5-10 мкг/кг/мин у 25 (49%) пациентов II группы. В период развития ИВЗ инфузия дофамина применялась у достоверно большего количества больных с ПНС.

6. Нутритивную поддержку получали все больные. Чаще всего применялся комбинированный вариант, т. е. энтеральное + парентеральное питание. При парентеральном питании в качестве донаторов пластического материала использовался раствор аминокислот - аминовен. Для обеспечения адекватного калоража – растворы глюкозы 5%, 10%, 40%, жировая эмульсия (липофундин 10%, 20%). Энтерально дети вскармливались грудным молоком и адаптированными молочными смесями через определенный промежуток времени дробно или капельно в течение суток с индивидуально подобранной скоростью через орогастральный зонд.

Резюме

Факторами, на фоне которых происходило развитие позднего неонатального сепсиса, являлись: сочетания экстрагенитальной патологии, наличие ОРВИ с высокой температурой тела во время беременности, три и более медицинских аборта, предшествующих данной беременности, повторные роды, развитие во время родов частичной отслойки нормально расположенной плаценты, а также декомпенсированное состояние ЖКТ, респираторной системы и ЦНС в ранний неонатальный период.

Состояние детей с поздним неонатальным сепсисом было более тяжелым при рождении и в течение первых восьми недель жизни, о чем свидетельствуют ИП функциональных систем. При развитии ПНС первичный очаг инфекции находился в ЖКТ. Для детей данной группы было характерно более длительное проведение полного парентерального питания и достоверно большее количество возвратов к нему, а также позднее начало полного энтерального питания и количество детей, находившихся на грудном вскармливании по сравнению с младенцами II группы. Функциональная активность пищеварительной системы не восстанавливалась к 3-му месяцу жизни.

Для клинической картины ПНС характерно сочетание нескольких очагов инфекции.

Тяжесть состояния детей подтверждалась интенсивностью терапии, наиболее выраженной у детей с ПНС: достоверно более длительное проведение ИВЛ и НСРАР, применение большему количеству детей антибиотиков резерва и пентаглобина, инотропной поддержки, трансфузии СЗП (в том числе большая кратность введения) и тромбоцитарной массы.

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ПОЗДНЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА И ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

4.1. Динамика лабораторных критериев инфекционно-воспалительных заболеваний у детей I и II группы.

Характеризуя гематологические показатели (табл. 16), выявлено, что в первую неделю жизни у недоношенных детей отмечалось низкое количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов, не характерное для только что родившихся младенцев. Возможно, данные изменения связаны с морфофункциональной незрелостью эритро- и миелопоэза недоношенных детей, а также с развитием массивных ВЖК .

Таблица 16

Динамика некоторых показателей гемограммы у недоношенных детей
I и II группы в течение первых двух месяцев жизни

Показатели	I группа	II группа	p
Me (P25%-P75%)			
0-6 сутки жизни			
RBC, ·10 ¹² /л	3,9 (3,4-4,7)	4,2 (3,8-4,5)	>0,05
HGB, г/л	142 (127-161)	148 (138-174)	>0,05
HCT, %	40,5 (36,2-45,1)	41,9 (36,4-46,9)	>0,05
MCV, фл	103 (100-110)	105 (102,5-109)	>0,05
MCH, пг	36,8 (35,0-38,5)	37,4 (36,7-39,2)	>0,05
RDW, %	16,4 (15,5 -18,0)	15,9 (15,3-17,1)	>0,05
PLT, ·10 ⁹ /л	152,5 (108-205)	157 (127-213)	>0,05
MPV, ·10 ⁻¹⁵ /л	9,6 (8,2-11,0)	9,7 (8,8-10,5)	>0,05
СОЭ, мм/час	4 (3-6)	4 (3-6)	>0,05
7-13 сутки			
RBC, ·10 ¹² /л	3,7 (3,0-4,3)	3,6 (3,2-3,9)	>0,05
HGB, г/л	121 (105-137)	128 (115-146)	>0,05

Продолжение таблицы 16

НСТ, %	35,3 (30,4-39)	36,1 (32,2-40)	>0,05
MCV, фл	97,6 (91,8-103)	102 (96,8-104)	<0,05
MCH, пг	33,9 (32,1-36,4)	36,2 (34,5-38,3)	<0,05
RDW, %	17,3 (16,1-19)	16,3 (15,4-17,5)	<0,05
PLT, ·10 ⁹ /л	147 (17-168)	182 (159-276)	<0,05
MPV, ·10 ⁻¹⁵ /л	10,6 (8,7-11,2)	9,8 (8,9-11,1)	>0,05
СОЭ, мм/час	5 (4-7)	5 (4-7)	>0,05
14-20 сутки			
RBC, ·10 ¹² /л	3,3 (3,0-4,0)	3,2 (2,9-3,7)	>0,05
HGB, г/л	119 (103-130)	123,5 (100-133)	>0,05
НСТ, %	33,7 (29,3-37,1)	31,4 (28-35,9)	>0,05
MCV, фл	93,4 (90,7-96,4)	97,8 (93,7-101)	<0,05
MCH, пг	32,8 (31,4-34,3)	35,2 (32,8-37,3)	<0,05
RDW, %	17,9 (16,2-19,8)	16,9 (16,3-18,5)	<0,05
PLT, ·10 ⁹ /л	156 (34-172)	205,5 (168-319)	>0,05
MPV, ·10 ⁻¹⁵ /л	9,9 (8,7-10,8)	9,7 (8,6-10,9)	>0,05
СОЭ, мм/час	5 (3-7)	7 (5-10)	<0,05
21-27 сутки			
RBC, ·10 ¹² /л	3,42 (3,1-4,3)	3,6 (3,1-4,0)	>0,05
HGB, г/л	111 (95,7-134)	117 (106-132)	>0,05
НСТ, %	31,2 (27,4-38,1)	33,3 (29,3-36,7)	>0,05
MCV, фл	90,2 (86,2-94,4)	95,5 (91-99,3)	<0,05
MCH, пг	31,7 (29,8-33,4)	33,4 (31,8-35,2)	>0,05
RDW, %	17,5 (16,3-18,8)	17,7 (16,6-18,8)	>0,05
PLT, ·10 ⁹ /л	239 (149-304)	252 (171-346)	>0,05
MPV, ·10 ⁻¹⁵ /л	10,1 (8,7-12,1)	10,0 (8,6-11,5)	>0,05
СОЭ, мм/час	4 (3-7)	5 (4-6)	>0,05
28-60 сутки			
RBC, ·10 ¹² /л	3,5 (3,3-4,2)	3,8 (3,2-3,9)	<0,05
HGB, г/л	112,5 (97,1-126,5)	116 (96,1-119)	>0,05
НСТ, %	33,1 (28,5-36,9)	34,2 (28,6-34,9)	>0,05

Продолжение таблицы 16

MCV, фл	87,7 (85,5-90,8)	89,2 (85,4-93,0)	<0,05
MCH, пг	30,2 (29,2-31,2)	30,6 (28,7-32,2)	<0,05
RDW, %	19,7 (17,9-22,3)	18,4 (16,7-19,9)	<0,05
PLT, ·10 ⁹ /л	265 (150-342)	267 (200-353)	>0,05
MPV, ·10 ⁻¹⁵ /л	9,4 (8,6-10,3)	9,4 (8,5-10,3)	>0,05
СОЭ, мм/час	5 (3-7)	5 (4-7)	>0,05

Показатели "красной крови" в ранний неонатальный период не имели достоверных различий у детей обеих групп. Несмотря на низкое количество клеток "красной крови", качественно эритроциты соответствовали характеристикам новорожденных детей, имея физиологический макроцитоз, повышенное среднее содержание гемоглобина в эритроците и высокую степень анизоцитоза эритроцитов (RDW). В период развития ИВЗ отмечалось синхронное снижение эритроцитарных индексов (MCV и MCH) у детей обеих групп, которые у пациентов с ПНС были достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями детей II группы ($p < 0,05$), что согласно данным Шабалова Н.П., 2006, определяет начальную стадию сепсиса. Одновременно происходило увеличение показателя RDW, в большей степени у пациентов I группы. Наличие фрагментации большей части эритроцитов приводит к микроцитозу на третьей неделе жизни, что может говорить о тяжести состояния детей с ПНС в данный период времени. Была определена обратная корреляционная связь средней силы между показателем анизоцитоза эритроцитов (RDW) в возрасте 4-6 суток жизни и уровнем MCV в возрасте 7-21 суток жизни ($r = -0,53$; $p < 0,05$) у младенцев I группы.

Кроме того, были выявлены следующие особенности клинического анализа крови в период развития инфекционного процесса (табл. 17). Определение отклонений гематологических показателей проведено согласно данным Шабалова Н.П., Иванова Д.О., 2001.

Гематологические синдромы у детей I и II группы
в возрасте 7-21 суток жизни

Показатель (кол-во в 1 мкл. кап. крови)	I группа		II группа		p
	n	%	n	%	
Лейкоцитоз > 15000	27	75,0	34	66,7	> 0,05
Лейкопения < 5000	2	5,6	4	7,8	> 0,05
Нейтрофилез > 6000	8	22,2	6	11,8	> 0,05
Нейтропения < 1750	18	50,0	17	33,3	> 0,05
Лимфоцитоз > 7500	9	25,0	6	11,8	> 0,05
Лимфопения < 1500	28	77,8	13	25,4	< 0,05
Моноцитоз > 1500	26	72,2	25	49,0	> 0,05
Моноцитопения < 300	9	25,0	5	9,8	> 0,05
Эозинофилия > 1000	5	13,9	12	23,5	> 0,05
Эозинопения < 200	12	33,3	5	9,8	< 0,05
Тромбоцитоз > 450000	4	11,1	10	19,6	> 0,05
Тромбоцитопения < 150000	23	63,9	7	13,7	< 0,05
Сдвиг влево (палочкоядерные + более молодые формы) > 10%	20	55,6	16	31,4	> 0,05

Абсолютная лимфопения была зарегистрирована у достоверно большего количества детей I группы. Однократный эпизод лимфопении в данный период времени отмечался у 7 (25%) детей, случаи стойкой (при 2-х и более исследованиях) лимфопении регистрировались у 21 (75%) ребенка ($p < 0,05$). Абсолютная лимфопения у детей с летальным исходом (группа А) развивалась у 11 из 12 больных (91,7%), при этом однократный эпизод данного состояния диагностирован только у 1 (8,3%) ребенка, у 10 (83,3%) детей отмечалась стойкая лимфопения $p < 0,05$. Показатель летальности у детей с однократным эпизодом лимфопении составил 12,5% (1 из 7), в случае стойкой лимфопении – 47,6% (10 из 21), $p < 0,05$. Абсолютная лимфопения в группе выживших детей (группа Б) выявлена у 17 из 24 (70,8%) пациентов. Было характерно развитие абсолютной лимфопении на фоне лейкоцитоза более 15000 в 1 мкл. кап. крови – у 25 из 28 больных (89,3%), моноцитоза более 1500 в 1 мкл. кап. крови – у 11 из

28 пациентов (39,3%), увеличения палочкоядерных и юных форм гранулоцитов в 1 мкл. кап. крови – у 18 из 28 больных (64,3%). То есть абсолютной лимфопении сопутствовало перераспределение лейкоцитарной формулы по воспалительному типу.

Развитие инфекционного процесса сопровождалось эозинопенией менее 200 в 1 мкл у 12 (33,3%) детей с ПНС, а у 8,3% младенцев с летальным исходом было отмечено отсутствие эозинофилов в ОАК в исследуемый период времени.

Тромбоцитопения <150000 в 1 мкл была характерна для детей с развитием ПНС и могла быть вызвана, как угнетением гемопоэза экзо- и эндотоксинами, так и потреблением их в процессе свертывания крови.

В комплексном обследовании детей I и II группы была определена динамика основных **биохимических показателей** крови (табл.18).

Таблица 18

Динамика основных биохимических показателей у детей I и II группы

Возраст/показатели	I группа	II группа	p
Me(P25%–P25%)			
0-3 сутки			
Общий белок, г/л	40 (34-43)	40 (36-45)	>0,05
Сахар, ммоль/л	6,9 (4,6-12,8)	6 (3,8-10,2)	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	117,5 (75-157,5)	111 (74,7-143)	>0,05
Билирубин не прямой, мкмоль/л	94,4 (49-144)	103,2 (67,4-136)	>0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	9,8 (6,2-12,5)	10 (6,7-12)	>0,05
АЛТ, у.е.	6,5 (6-35)	7 (5-11)	>0,05
АСТ, у.е.	36 (29-114)	49 (33-122)	>0,05
Мочевина, ммоль/л	7,8 (4,8-11,2)	7,6 (5,1-10)	>0,05
4-6 сутки			
Общий белок, г/л	44,3 (40-48)	46 (42,5-48,5)	>0,05
Сахар, ммоль/л	6,6 (4,6-8,5)	4,9 (3,4-6,9)	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	177 (132-229)	183,5 (132,5-209,5)	>0,05

Билирубин непрямой, мкмоль/л	166,7 (121,6-196)	168 (120,5-205,9)	>0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	12 (8,9-16)	12,9 (10,3-17,1)	>0,05
АЛТ, у.е.	6 (1-11)	7 (4-13)	>0,05
АСТ, у.е.	33 (28-50)	26 (23-34)	>0,05
Мочевина, ммоль/л	6 (3,8-10)	5,4 (3,5-8,6)	>0,05
7-21 сутки			
Общий белок, г/л	44,5 (42-50)	48 (45-54)	<0,05
Сахар, ммоль/л	4,4 (4,1-6,4)	4,9 (3,8-5,7)	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	136 (107,5-185,5)	142 (96-187)	>0,05
Билирубин непрямой, мкмоль/л	117 (90,5-162)	128,7 (81,2-170,3)	>0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	17,4 (11,1-23,6)	13,3 (11-16,1)	<0,05
АЛТ, у.е.	9 (7-10)	9 (6-13)	>0,05
АСТ, у.е.	29 (23-38)	29,4 (21-33)	>0,05
Мочевина, ммоль/л	2,4 (1,7-2,9)	1,6 (1,1-2,4)	>0,05
4-6 недели			
Общий белок, г/л	42 (39,6-47)	45 (41-47)	>0,05
Сахар, ммоль/л	4,4 (3,5-5,4)	4,8 (3,9-6)	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	58,6 (14,5-109,1)	52,5 (22-108)	>0,05
Билирубин непрямой, мкмоль/л	32,9 (17,7-62,9)	39,8 (36,3-78,3)	>0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	25,7 (7,3-65,7)	13,7 (10,9-16,5)	>0,05
АЛТ, у.е.	15 (8-24)	11 (8-15)	>0,05
АСТ, у.е.	35,5 (24,5-54,5)	30 (23-41)	>0,05
Мочевина, ммоль/л	1,5 (0,9-2,1)	1,2 (1-1,6)	>0,05
>6 недель			
Общий белок, г/л	43 (39-47,7)	47,6 (40-50)	>0,05
Сахар, ммоль/л	4,7 (3,7-5,5)	4,5 (3,6-4,8)	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	62,5 (6-91)	38 (6,7-97)	>0,05
Билирубин непрямой, мкмоль/л	13,2 (5,3-27,1)	25,1 (11,4-96,5)	>0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	52,3 (3,8-97,8)	10 (4,4-15,3)	<0,05
АЛТ, у.е.	40 (28-62)	12 (10-16,2)	<0,05
АСТ, у.е.	54 (40-77)	32,5 (26-52)	<0,05
Мочевина, ммоль/л	1,9 (1-2,7)	1,2 (1-1,8)	<0,05

Количество общего белка было одинаково низким у всех детей после рождения, возможно, вследствие перенесенной гипоксии (вызывает существенные потери белка из общей массы белков в организме). На 2-ой неделе жизни появились достоверные различия данного показателя, и была установлена сильная обратная корреляционная связь между количеством возвратов к ППП и количеством общего белка ($r=-0,71$; $p<0,01$), что связано с тяжестью состояния детей I группы, более выраженной катаболической направленностью обмена веществ и длительной недостаточностью ЖКТ.

У детей обеих групп гипербилирубинемия >100 мкмоль/л в первые трое суток была связана с повышением непрямой фракции билирубина и характеризовала течение физиологической желтухи. Начиная со 2-ой недели жизни, количество общего билирубина и его непрямой фракции снижалось. Напротив, количество прямой фракции билирубина в период развития заболевания увеличивалось у детей с ПНС, что связано с повреждением гепатоцитов и печеночной дисфункцией у ряда больных (рис.10).

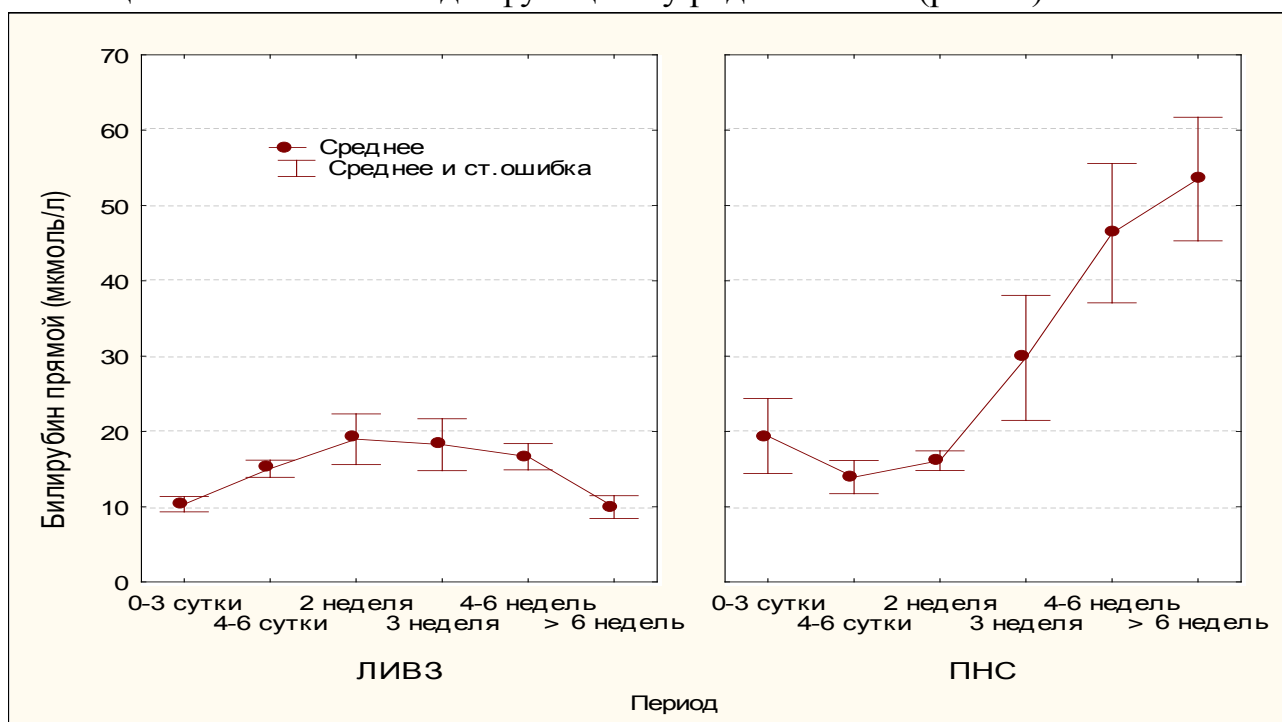


Рис. 10. Динамика количества прямого билирубина в крови у детей исследуемых групп.

При проведении анализа уровня индикаторных ферментов печени – аспартат- и аланин-аминотрансферазы (АСТ и АЛТ), которые служат маркерами повреждения гепатоцитов и холестаза, а АСТ еще является и неспецифическим ферментом свидетельства тканевой деструкции, выявлено повышение уровня трансаминаз на фоне увеличения количества прямого билирубина (начиная с 3 недели жизни) у пациентов I группы. Данный факт свидетельствует о поражении печени при сепсисе. Выявлена сильная прямая корреляционная связь между показателем анизоцитоза эритроцитов (RDW) в возрасте 4-6 суток жизни и уровнем АСТ в возрасте 3-ей недели жизни ($r=0,82$, $p<0,05$) у детей I группы.

При анализе показателей кислотно-основного состояния у детей исследуемых групп в первую неделю жизни были выявлены достоверные отличия содержания стандартных бикарбонатов в капиллярной крови: Me(P25%-P75%)=21(19,8–22,3) ммоль/л и 22 (21-24) ммоль/л, а также уровня сатурации кислорода в капиллярной крови: Me (P25%-P75%)=83(72-89)% и 91 (88-94)% соответственно у младенцев I и II группы, $p<0,05$. Изменения данных показателей свидетельствуют о развитии тканевой гипоперфузии и метаболического ацидоза у пациентов I группы. В другие возрастные периоды достоверных отличий анализируемых показателей отмечено не было.

Иммунная система является одной из основных регуляторных систем, которая участвует в поддержании гомеостаза организма. Было проведено исследование **параметров иммунного профиля** недоношенных детей первого года жизни, перенесших поздний неонатальный сепсис (I группа) и локализованные инфекционно-воспалительные заболевания (II группа) в неонатальном периоде. Результаты сравнивались между собой у детей исследуемых групп до развития ИВЗ, оценивалась реакция иммунной системы на инфекционный процесс и динамика параметров иммунного профиля в течение первого года жизни младенцев (табл. 19).

Таблица 19

Динамика иммунологических показателей у недоношенных детей I и II группы на первом году жизни

I-я неделя жизни			
Показатели	Me (P25%–P75%)		P
	I группа	II группа	
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	7,65 (5,2-14,15)	6,75 (5,4-8,9)	>0,05
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	3,61 (2,07-11,67)	3,09 (2,0-4,16)	>0,05
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	2,61 (1,98-4,27)	2,81 (2,2-3,41)	>0,05
Моноциты, ·10 ⁹ /л	0,56 (0,38-1,2)	0,66 (0,32-0,98)	>0,05
Эозинофилы, ·10 ⁹ /л	0,3 (0,15-0,44)	0,27 (0,07-0,39)	>0,05
CD3 +, ·10 ⁹ /л	1,65 (1,24-2,91)	1,76 (1,49-2,42)	>0,05
CD16+, ·10 ⁹ /л	0,21 (0,09-0,41)	0,17 (0,12-0,28)	>0,05
CD20+, ·10 ⁹ /л	0,27 (0,14-0,43)	0,23 (0,14-0,38)	>0,05
CD4+, ·10 ⁹ /л	0,96 (0,84-1,73)	1,06 (0,79-1,51)	>0,05
CD8+, ·10 ⁹ /л	0,53 (0,43-0,85)	0,53(0,38-0,75)	>0,05
CD4/CD8	1,98 (1,25-2,57)	1,95 (1,56-2,43)	>0,05
CD56+, ·10 ⁹ /л	0,1 (0,07-0,18)	0,11 (0,06-0,18)	>0,05
CD95+, ·10 ⁹ /л	0,12 (0,05-0,24)	0,07 (0,03-0,13)	< 0,05
% ФН не стимулиров	42,0 (29,0-62,0)	52,0 (38,0-58,0)	>0,05
ФЧ не стимулиров	7,9 (6,0-9,0)	7,4 (6,9-8,33)	>0,05
% ФН стимулиров	66,0 (59,0-78,0)	71,0 (61,0-82,0)	>0,05
ФЧ стимулиров	8,59 (7,7-8,85)	8,4 (7,9-8,8)	>0,05
IgA, г/л	0 (0-0)	0 (0-0)	>0,05
IgG, г/л	5,4 (4,3-7,2)	6,0 (5,0-7,5)	>0,05
IgM, г/л	0,05 (0,0-0,4)	0,05 (0,0-0,2)	>0,05
IgE, мЕ/л	3,0 (0-10,0)	2,5 (0-5,0)	>0,05
ИЛ-4	0,0 (0,0-6,0)	0,0 (0,0-2,0)	>0,05

Продолжение таблицы 19

ИЛ-8	16,0 (1,0-40,0)	15,5 (5,0-40,0)	>0,05
ИФН-гамма	27,0 (1,0-65,0)	7,0 (1,0-65,0)	>0,05
7-21 сутки жизни			
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	8,58 (6,4-14,6)	8,6 (6,4-16,0)	>0,05
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	3,33 (1,65-7,58)	4,92 (2,9-7,32)	>0,05
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	3,98 (2,76-5,22)	4,22 (3,48-5,94)**	>0,05
Моноциты, ·10 ⁹ /л	1,04 (0,76-1,41)	0,8 (0,48-1,36)	>0,05
Эозинофилы, ·10 ⁹ /л	0,26 (0,17-0,96)	0,43 (0,26-0,8)	>0,05
CD3 +, ·10 ⁹ /л	2,23 (1,31-3,64)	2,81 (2,42-3,61)**	>0,05
CD16+, ·10 ⁹ /л	0,24 (0,06-0,41)	0,18 (0,11-0,5)	>0,05
CD20+, ·10 ⁹ /л	0,23 (0,08-0,52)	0,6 (0,23-0,92)**	>0,05
CD4+, ·10 ⁹ /л	1,35 (0,48-2,88)	2,02 (1,42-2,45)**	>0,05
CD8+, ·10 ⁹ /л	0,67 (0,2-1,03)	0,8 (0,65-1,03)**	>0,05
CD4/CD8	2,32 (1,95-2,46)	1,98 (1,71-3,12)	>0,05
CD56+, ·10 ⁹ /л	0,17 (0,05-0,27)	0,17 (0,05-0,26)**	>0,05
CD95+, ·10 ⁹ /л	0,18 (0,02-0,32)	0,18 (0,09-0,35)	>0,05
% ФН не стимулиров	29,0 (18,0-40,0)*	25,0 (12,0-35,0)	>0,05
ФЧ не стимулиров	7,8 (7,4-8,8)	7,5 (6,5-8,8)	>0,05
% ФН стимулиров	60,5 (52,0-73,0)*	50,0 (37,0-68,0)	>0,05
ФЧ стимулиров	7,19 (7,0-8,7)*	7,91 (7,7-8,6)	>0,05
IgA, г/л	0 (0-0,08)	0 (0-0,08)	>0,05
IgG, г/л	5,9 (4,35-6,9)	5,2 (4,1-7,5)	>0,05
IgM, г/л	0,35 (0,18-0,63)*	0,4 (0,28-0,49)**	>0,05
IgE, мЕ/л	5,95 (0-11,0)	3,0 (0-6,0)	>0,05
ИЛ-4	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	>0,05
ИЛ-8	12,0 (4,0-80,0)	8 (4,0-15,0)	>0,05

ИФН-гамма	37,0 (1,0-250,0)	33 (3,0-160,0)	>0,05
2 месяц жизни			
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,6 (5,0-9,0)	7,63 (5,93-9,0)	>0,05
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	1,82 (1,33-2,44)	1,59 (1,15-2,06)	>0,05
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	4,04 (2,58-5,33)	5,0 (3,52-6,55)	< 0,05
Моноциты, ·10 ⁹ /л	0,54 (0,44-0,82)	0,54 (0,31-0,81)	>0,05
Эозинофилы, ·10 ⁹ /л	0,37 (0,27-0,73)	0,18 (0,14-0,51)	>0,05
CD3 +, ·10 ⁹ /л	2,96 (1,96-3,87)	3,53 (2,51-4,07)	>0,05
CD16+, ·10 ⁹ /л	0,36 (0,16-0,6)	0,34 (0,2-0,52)	>0,05
CD20+, ·10 ⁹ /л	0,52 (0,22-1,06)	0,76 (0,4-1,31)	>0,05
CD4+, ·10 ⁹ /л	1,87 (1,23-2,46)	2,14 (1,69-2,9)	>0,05
CD8+, ·10 ⁹ /л	0,89 (0,75-1,14)	1,06 (0,87-1,54)	>0,05
CD4/CD-8	1,95 (1,45-2,36)	1,98 (1,57-2,58)	>0,05
CD56+, ·10 ⁹ /л	0,28 (0,07-0,54)	0,38 (0,15-0,55)	>0,05
CD95+, ·10 ⁹ /л	0,13 (0,09-0,21)	0,19 (0,09-0,33)	>0,05
% ФН не стимулиров	19,0 (13,0-37,0)	25,0 (18,5-39,5)	>0,05
ФЧ не стимулиров	7,15 (6,5-8,5)	7,45 (6,75-8,63)	>0,05
% ФН стимулиров	50,0 (42,0-70,0)	56,0 (46,0-68,0)	>0,05
ФЧ стимулиров	6,95 (6,4-7,8)	7,64 (5,9-8,5)	>0,05
IgA, г/л	0,0 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,0)	>0,05
IgG, г/л	3,8 (2,4-4,8)	2,6 (1,3-4,2)	< 0,05
IgM, г/л	0,3 (0,15-0,6)	0,38 (0,2-0,5)	< 0,05
IgE, мЕ/л	3,0 (1,0-7,0)	1,5 (0-5,0)	>0,05
ИЛ-4	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	>0,05
ИЛ-8	19,0 (5,0-65,0)	2,0 (0,0-49,5)	< 0,05
ИФН-гамма	4 (1,0-23,0)	10,5 (1,0-36,5)	>0,05

3-6 месяц жизни			
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	7,8 (7,15-10,15)	8,95 (7,9-10,6)	>0,05
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	4,01 (1,69-7,7)	2,05 (1,42-2,51)	>0,05
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	4,27 (2,28-5,72)	5,99 (5,14-7,74)	< 0,05
Моноциты, ·10 ⁹ /л	0,47 (0,4-0,67)	0,52(0,27-0,9)	>0,05
Эозинофилы, ·10 ⁹ /л	0,38 (0,19-0,43)	0,31 (0,14-0,42)	>0,05
CD3 +, ·10 ⁹ /л	2,81 (1,79-4,03)	4,36 (3,8-5,31)	< 0,05
CD16+, ·10 ⁹ /л	0,24 (0,17-0,35)	0,57 (0,47-0,77)	< 0,05
CD20+, ·10 ⁹ /л	0,88 (0,66-1,07)	1,14 (0,84-1,86)	>0,05
CD4+, ·10 ⁹ /л	1,51 (1,21-2,61)	3,1 (2,43-3,65)	< 0,05
CD8+, ·10 ⁹ /л	1,04 (0,66-1,39)	1,51 (1,33-1,88)	< 0,05
CD4/CD8	2,11 (1,58-2,29)	1,96 (1,63-2,26)	>0,05
CD56+, ·10 ⁹ /л	0,26 (0,18-0,41)	0,45 (0,32-0,65)	>0,05
CD95+, ·10 ⁹ /л	0,18 (0,12-0,27)	0,29 (0,18-0,31)	>0,05
% ФН не стимулиров	20,0 (11,0-20,0)	27,0 (15,0-34,0)	< 0,05
ФЧ не стимулиров	6,0 (5,3-7,5)	8,0 (6,7-8,3)	< 0,05
% ФН стимулиров	43,0 (36,0-50,0)	52,0 (43,0-60,0)	>0,05
ФЧ стимулиров	6,7 (5,8-7,6)	7,51 (6,8-7,8)	>0,05
IgA, г/л	0 (0-0)	0 (0-0,05)	>0,05
IgG, г/л	2,1 (0,55-3,2)	2,05 (1,0-4,3)	>0,05
IgM, г/л	0,58 (0,35-0,7)	0,6 (0,6-0,7)	>0,05
IgE, мЕ/л	8,0 (2,0-16,0)	5,0 (3,0-6,0)	>0,05
ИЛ-4	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	>0,05
ИЛ-8	1,5 (0,0-10,5)	8,0 (0,0-19,0)	>0,05
ИФН-гамма	12,5 (1,0-45,0)	1,0 (1,0-7,0)	>0,05
7-12 месяц жизни			
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,7 (5,8-8,9)	7,65 (5,93-9,25)	>0,05

Продолжение таблицы 19

Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	1,89 (0,55-3,83)	1,92 (1,66-2,91)	>0,05
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	5,09 (3,9-6,68)	5,22 (3,39-6,6)	>0,05
Моноциты, ·10 ⁹ /л	0,27 (0,2-0,3)	0,36 (0,25-0,54)	>0,05
Эозинофилы, ·10 ⁹ /л	0,36 (0,25-0,4)	0,24 (0,11-0,24)	>0,05
CD3 +, ·10 ⁹ /л	3,97 (2,73-4,61)	3,99 (2,55-4,72)	>0,05
CD16+, ·10 ⁹ /л	0,46 (0,2-0,47)	0,42 (0,26-0,63)	>0,05
CD20+, ·10 ⁹ /л	0,74 (0,49-1,2)	0,99 (0,65-1,45)	>0,05
CD4+, ·10 ⁹ /л	2,8 (1,83-3,0)	2,77 (1,52-3,3)	>0,05
CD8+, ·10 ⁹ /л	0,87 (0,7-1,4)	1,44 (0,78-1,62)	>0,05
CD4/CD8	2,61 (2,14-3,06)	2,02 (1,67-2,27)	>0,05
CD25+, ·10 ⁹ /л	0,2 (0,12-0,29)	0,12 (0,07-0,23)	>0,05
CD56+, ·10 ⁹ /л	0,31 (0,13-0,39)	0,26 (0,11-0,49)	>0,05
CD95+, ·10 ⁹ /л	0,23 (0,12-0,38)	0,22 (0,12-0,32)	>0,05
% ФН не стимулиров	16,0 (15,0-25,0)	41,0 (19,0-70,5)	>0,05
ФЧ не стимулиров	6,0 (5,3-6,4)	8,45 (6,45-9,04)	< 0,05
% ФН стимулиров	42,0 (32,0-57,0)	65,5 (52,5-83,5)	< 0,05
ФЧ стимулиров	7,3 (6,2-7,9)	8,15 (7,3-8,72)	>0,05
IgA, г/л	0 (0-0,2)	0 (0-0,15)	>0,05
IgG, г/л	3,5 (1,95-6,1)	3,0 (2,0-5,7)	>0,05
IgM, г/л	0,78 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-1,0)	>0,05
IgE, мЕ/л	9,0 (8,0-16,0)	18,0 (7,0-22,0)	>0,05
ИЛ-4	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	>0,05
ИЛ-8	0,0 (0,0-8,0)	14,0 (0,0-110,0)	< 0,05
ИФН-гамма	13,0 (1,0-84,0)	2,5 (0,0-31,0)	>0,05

*p<0,05 относительно аналогичных параметров 1-ой недели жизни

**p<0,05 относительно аналогичных параметров 1-ой недели жизни

Из представленных данных видно, что достоверных различий между параметрами иммунного профиля у детей I и II группы в ранний неонатальный период не зафиксировано, за исключением повышенного уровня экспрессии CD95+ в I группе. С одной стороны, это говорит об одинаковом исходном состоянии иммунной системы у детей двух групп при рождении и в первую неделю жизни. Выявленные изменения сопоставимы с полученными клиническими данными, поскольку все дети развернули клинику острого инфекционного процесса только на 7-21 сутки жизни. С другой стороны, повышенный уровень CD95+ клеток означает повышенную готовность к апоптозу, свидетельствует о негативной активации иммунокомпетентных клеток, а значит факторы анте- и интранатального периода имели определенное значение для новорожденных I группы, и развитие острого инфекционного процесса изначально протекало на другом фоне, чем во II группе.

При анализе параметров иммунного профиля в динамике было выявлено, что дети исследуемых групп по-разному реагировали на возникновение инфекционно-воспалительного заболевания (системного или локализованного), развитие которого пришлось на поздний неонатальный период (см.табл. 19).

В группе недоношенных детей с ПНС (I группа) на 7-21 сутки жизни выявлено достоверное снижение относительного количества фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза, уменьшение стимулированного фагоцитарного числа, что может говорить об истощении резервов иммунной системы детей и ее сниженной способности противостоять бактериальной инфекции. В то же время происходит увеличение концентрации сывороточного IgM на фоне отсутствия увеличения абсолютного числа В-лимфоцитов, вероятнее всего, связанное с кормлением детей грудным молоком, хоть и в меньшем проценте случаев, чем во II группе.

В группе недоношенных детей с ЛИВЗ (II группа) на 7-21 сутки жизни достоверно увеличились показатели функциональной активности иммунной

системы: вырос общий уровень лимфоцитов, увеличилось абсолютное число Т-лимфоцитов (CD3+), CD4+, CD8+ субпопуляций лимфоцитов, а также NK (CD56+) клеток и В-лимфоцитов (CD20+), что сопровождалось увеличением концентрации сывороточного IgM. Это можно объяснить более адекватным реагированием организма ребенка на воспалительный процесс, согласованным включением в работу всех звеньев иммунной системы. Достоверных изменений показателей фагоцитоза при развитии ЛИВЗ у детей II группы не диагностировано.

Оценивая динамику иммунологических параметров в течение первого года жизни младенцев I и II группы, были выявлены следующие изменения (табл. 20 и табл. 21).

Таблица 20

Динамика показателей иммунного профиля первого года жизни у детей, перенесших поздний неонатальный сепсис

Показатели	Me (P25%-P75%)		p
	1-я неделя жизни	1 год жизни	
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	3,61 (2,07-11,67)	1,89 (0,55-3,83)	< 0,01
Моноциты, ·10 ⁹ /л	0,56 (0,38-1,2)	0,27 (0,2-0,3)	< 0,03
CD20+, ·10 ⁹ /л	0,27 (0,14-0,43)	0,74 (0,49-1,2)	< 0,001
% ФН не стимулиров	42,0 (29,0-62,0)	16,0 (15,0-25,0)	< 0,002
ФЧ не стимулиров	7,9 (6,0-9,0)	6,0 (5,3-6,4)	< 0,04
% ФН стимулиров	66,0 (59,0-78,0)	42,0 (32,0-57,0)	< 0,003
ФЧ стимулиров	8,59 (7,7-8,85)	7,3 (6,2-7,9)	< 0,001
IgG, г/л	5,4 (4,3-7,2)	3,5 (1,95-6,1)	< 0,001
IgM, г/л	0,05 (0,0-0,4)	0,78 (0,6-0,9)	< 0,001
ИЛ-8	16,0 (0,0-40,0)	0,0 (0,0-8,0)	< 0,002

У детей, перенесших ПНС, к концу первого года жизни отмечалось значимое снижение абсолютного количества нейтрофилов, моноцитов, параметров нейтрофильного фагоцитоза (относительное количество фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза, спонтанная и стимулированная активность этих клеток,

выражавшееся в уменьшении фагоцитарного числа), концентрации IgG, уровня ИЛ-8. Достоверно увеличилось абсолютное количество CD20+лимфоцитов и концентрация IgM. Выявлена неблагоприятная динамика параметров нейтрофильного фагоцитоза в виде прогрессивного их снижения в течение всего периода наблюдения.

У пациентов, перенесших ЛИВЗ неонатального периода, в течение первого года жизни была выявлена аналогичная динамика параметров иммунного профиля, описанная у детей I группы.

Таблица 21

Динамика показателей иммунного профиля первого года жизни у детей, перенесших локализованные инфекционно-воспалительные заболевания

Показатели	Me (P25%-P75%)		p
	1-я неделя жизни	1 год жизни	
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	3,09 (2,0-4,16)	1,92 (1,66-2,91)	< 0,001
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	2,81 (2,2-3,41)	5,22 (3,39-6,6)	< 0,001
Моноциты, ·10 ⁹ /л	0,66 (0,32-0,98)	0,36 (0,25-0,54)	< 0,04
CD3 +, ·10 ⁹ /л	1,76 (1,49-2,42)	3,99 (2,55-4,72)	< 0,001
CD16+, ·10 ⁹ /л	0,17 (0,12-0,28)	0,42 (0,26-0,63)	< 0,001
CD20+, ·10 ⁹ /л	0,23 (0,14-0,38)	0,99 (0,65-1,45)	< 0,001
CD4+, ·10 ⁹ /л	1,06 (0,79-1,51)	2,77 (1,52-3,3)	< 0,001
CD8+, ·10 ⁹ /л	0,53 (0,38-0,75)	1,44 (0,78-1,62)	< 0,001
CD56+, ·10 ⁹ /л	0,11 (0,06-0,18)	0,26 (0,11-0,49)	< 0,001
CD95+, ·10 ⁹ /л	0,07 (0,03-0,13)	0,22 (0,12-0,32)	< 0,001
% ФН не стимулиров	52,0 (38,0-58,0)	41,0 (19,0-70,5)	< 0,001
% ФН стимулиров	71,0 (61,0-82,0)	65,5 (52,5-83,5)	< 0,001
ФЧ стимулиров	8,4 (7,9-8,8)	8,15 (7,3-8,72)	< 0,01
IgG, г/л	5,4 (4,3-7,2)	3,0 (2,0-5,7)	< 0,001
IgM, г/л	0,05 (0,0-0,4)	0,8 (0,6-1,0)	< 0,001
IgE, мЕ/л	3,0 (0-10,0)	18,0 (7,0-22,0)	< 0,001

Кроме того, наблюдалось увеличение абсолютного количества как лимфоцитов, так их субпопуляций (CD3+, CD16+, CD20+, CD4+, CD8+, CD56+, CD95+лимфоцитов). В то время как у младенцев I группы к концу

исследуемого периода времени было выявлено только достоверное увеличение абсолютного количества CD20+лимфоцитов ($p < 0,001$). Данная ситуация может свидетельствовать о более медленных темпах созревания клеточного звена иммунитета у детей, перенесших ПНС в неонатальном периоде. На темпы созревания гуморального звена иммунитета тяжесть инфекционной патологии неонатального периода влияния не оказывала.

Исследование фагоцитарной способности нейтрофилов показало, что со второго полугодия жизни у детей II группы отмечалось увеличение данных параметров (см. табл. 19).

Анализируя динамику факторов специфической иммунной защиты, было выявлено увеличение концентрации IgM к концу первого года жизни у младенцев I и II группы ($p < 0,001$). У детей обеих групп концентрация IgG увеличивалась со второго полугодия жизни, однако, в течение года значительно снижалась ($p < 0,001$), что было связано как с катаболизмом материнских, так и низким еще уровнем синтеза собственных IgG, не способных восполнить потери. При исследовании концентрации сывороточного IgA выявлено его отсутствие в течение первого года жизни у младенцев обеих групп.

У недоношенных детей снижены сывороточные концентрации противовоспалительных цитокинов, и степень их снижения прямо пропорциональна гестационному возрасту. Фетальные моноциты и макрофаги способны к секреции провоспалительных цитокинов уже в конце первого триместра беременности. Уровень сывороточного ИЛ-4 за весь период наблюдения в обеих группах был равен нулю. Уровень ИЛ-8 определялся у детей обеих групп с рождения, а затем у младенцев I группы к концу первого года жизни снизился до нуля, что сопровождалось снижением показателей фагоцитоза, абсолютного числа нейтрофилов в крови.

Таким образом, дети исследуемых групп имели одинаковые исходные иммунологические параметры, но с развитием инфекционного процесса

появлялись отличия, показывая несостоятельность иммунного ответа у детей I группы относительно детей II группы. Развитие заболевания (как ПНС, так и ЛИВЗ) протекало у детей одного гестационного возраста в одинаковых условиях одного стационара на фоне незрелых органов иммунной системы, но уже на этом этапе имелись отличия в исследуемых параметрах, которые привели к различным вариантам течения инфекционного процесса.

У детей I группы происходили нарушения в становлении иммунной системы, что привело к развитию ПНС. В условиях системного воспалительного процесса органы лимфо- и гемопоэза не развиваются в полной мере, продуцируются неадекватные для ситуации клетки крови с высоким показателем анизоцитоза и высокой экспрессией CD95+лимфоцитов. Происходит истощение и без того малых иммунологических резервов, снижаются показатели фагоцитоза, иммунная система длительное время находится в состоянии декомпенсации. На этом фоне продукция ИЛ-8 снижается до минимума, что еще больше угнетает фагоцитоз и защитные силы ребенка. Контаминация ЖКТ и дыхательных путей условно-патогенной флорой усугубляет ситуацию.

У детей II группы происходит постепенный подъем иммунологических параметров и к концу первого года жизни определяется более компенсированное их состояние.

Нормативные значения медианных показателей по данным литературы для большинства иммунологических параметров недоношенных детей нам не встретились, данные показатели существуют для доношенных детей в возрасте одного года жизни (табл. 22).

Нормы иммунологических параметров у детей в возрасте 1 года жизни

Таблица 22

Показатель	Щербина А.Ю. Пашанов Е.Д.	Бейкин Я.Б., Фомин В.В.	Immunology today	Собственные данные	
	1	2	3	I группа	II группа
	Абс.	М ± m	Ме (P25%-P75%)	Ме (P25%-P75%)	
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	7,0-12,0	9,0 ± 0,3	9,0 (6,4-11,0)	6,7 (5,8-8,9)	7,7 (5,9-9,3)
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	-	2,2 ± 0,06	-	2,2 (0,6-38)	1,9 (1,7-2,9)
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	3,61-8,84	6,1 ± 0,26	4,1 (2,7-5,4)	5,1 (3,9-6,7)	5,2 (3,4-6,6)
Моноциты, ·10 ⁹ /л	0,29-0,5	0,5 ± 0,03	-	0,3 (0,2-0,3)	0,4 (0,3-0,5)
Эозинофилы, ·10 ⁹ /л	-	0,3 ± 0,02	-	0,4 (0,3-0,4)	0,2 (0,1-0,2)
CD3+, ·10 ⁹ /л	2,28-6,45	4,2 ± 0,4	2,5 (1,7-3,6)	4,0 (2,7-4,6)	4,0 (2,6-4,7)
CD16+, ·10 ⁹ /л	0,38-0,97	0,28 ± 0,09	0,5 (0,3-0,7)	0,5 (0,2-0,5)	0,4 (0,3-0,6)
CD20+, ·10 ⁹ /л	0,5-1,5	2,1 ± 0,2	0,9 (0,5-1,5)	0,7 (0,5-1,2)	1,0 (0,7-1,5)
CD4+, ·10 ⁹ /л	1,69-4,6	3,3 ± 0,4	2,2 (1,7-2,8)	2,8 (1,8-3,0)	2,8 (1,5-3,3)
CD8+, ·10 ⁹ /л	0,72-2,49	1,2 ± 0,15	0,9 (0,8-1,2)	0,9 (0,7-1,4)	1,4 (0,8-1,6)
Ig G, г/л	3,2-12,8	3,0 ± 0,6	-	3,5 (2,0-6,1)	3,0 (2,0-5,7)
Ig M, г/л	0,4-0,8	0,6 ± 0,15	-	0,8 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-1,0)
Ig A, г/л	0,1-0,4	0,6 ± 0,15	-	0,0 (0,0-0,2)	0,0 (0,0-0,2)
Ig E, мЕ/л	0-30	0,00	-	9,0 (8,0-16,0)	18 (7,0-22,0)

1. Щербина А.Ю. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Т. 8 / А. Ю. Щербина, Е. Д. Пашанов. – М. : Медпрактика, 2006. – 432 с.
2. Бейкин Я.Б. Иммунологические и гематологические показатели периферической крови у здоровых детей / Я. Б. Бейкин, В. В. Фомин [и др.] // Актуальные проблемы детских инфекционных болезней: сб. науч. тр. – Екатеринбург: УГМА, 2001. С. 140-145.
3. Deneus V. Lymphocyte countation as a function of age / V. Deneus, P. Lydyard, M. de Broyere // Immunology today.- 1996.- №1.- P 1-113.

Нами проведено сравнение общего количества лейкоцитов, абсолютного количества лимфоцитов и их субпопуляций (CD3+, CD16+, CD20+, CD4+, CD8+лимфоцитов) относительно нормы [144] в возрасте 1 года у детей I и II группы (рис.11).

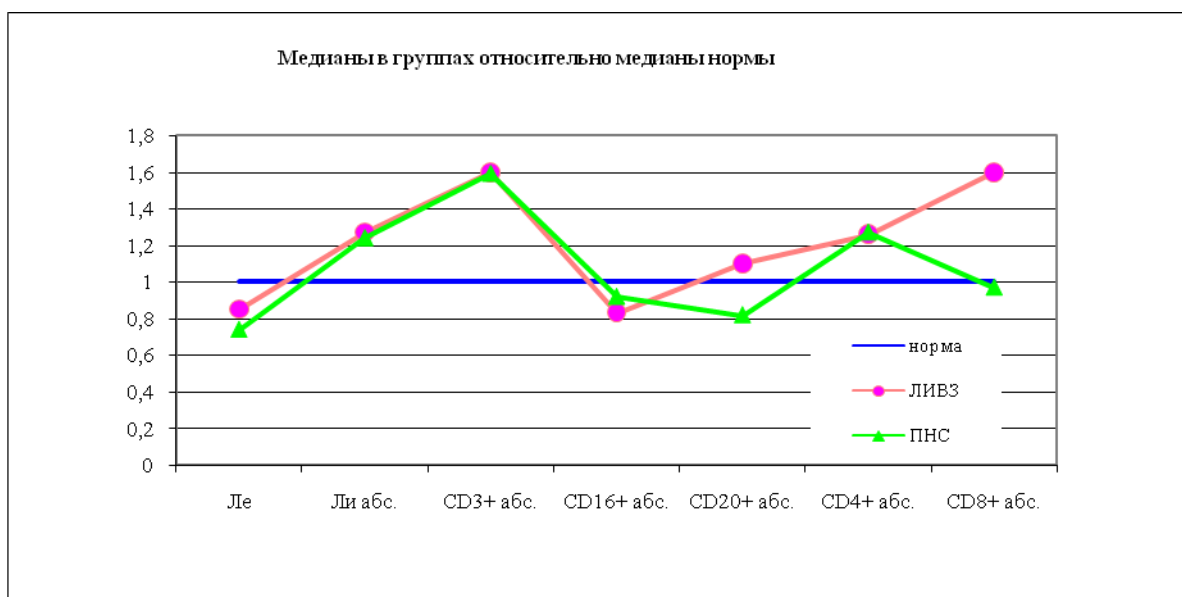


Рис. 11. Медианные показатели иммунологических параметров у детей I и II группы в возрасте 1 года жизни относительно нормы.

Примечание: Индекс 1.0 соответствует медианам нормативных значений иммунологических параметров, по оси ординат указана кратность отличий медиан в группе относительно нормативных значений, по оси абсцисс – иммунологические параметры.

У детей обеих групп на фоне снижения общего количества лейкоцитов было повышено абсолютное количество лимфоцитов, субпопуляций CD3+, CD4+ и снижен уровень экспрессии антигена CD16+лимфоцитов. У детей I группы снижалось абсолютное количество В-лимфоцитов и цитотоксических CD8+лимфоцитов. У детей II группы данные показатели были выше нормы.

Таким образом, дети, перенесшие ЛИВЗ, в возрасте 1 года сохраняли более адекватный иммунный ответ в случае инфекции, чем дети, перенесшие ПНС, т.е. тяжесть перенесенной в неонатальный период инфекции, оказывает длительное влияние на клеточные и гуморальные механизмы иммунитета.

4.2. Микробиологическая характеристика биологических сред у недоношенных детей исследуемых групп

При постановке диагноза “сепсис новорожденных” и определения тактики этиотропной терапии микробиологический анализ занимает ведущее место. С целью изучения микрофлоры у детей с поздним неонатальным сепсисом и локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями был проведен анализ биологических сред (кровь, спинномозговая жидкость, содержимое трахеи, моча, кал) у недоношенных детей исследуемых групп (табл. 23-26).

Таблица 23

Структура микрофлоры биологических сред у недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом

Материал	Всего высево в, п	Количество положительных высево в		Группы микроорганизмов					
				Грамполож ительные		Грамотрица тельные		Грибы	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Кровь	75	9	12,0	4	44,4	5	55,6	-	-
Спинномозго вая жидкость	157	15	9,6	9	60,0	6	40,0	-	-
Содержимое трахеи	143	76	53,1	47	61,8	24	31,6	5	6,8
Моча	17	5	29,4	4	80,0	-	-	1	20,0
Кал	316	260	82,3	133	51,2	68	26,2	59	22,7
Всего	708	365	51,6	197	54,0	103	28,2	65	17,8

Из общего количества положительных высево в у детей с ПНС более половины составили грамположительные микроорганизмы, каждый третий высево был представлен грамотрицательной флорой.

Микробиологическое исследование крови выявило незначительное преимущество грамотрицательной микрофлоры. В остальных биологических

средах (спинномозговая жидкость, содержимое трахеи, моча, кал) превалировала грамположительная микрофлора. Положительные высевы грибов рода *Candida* были обнаружены в содержимом трахеи, моче и кале (6,8%, 20%, 22,7% соответственно).

Таблица 24

Спектр микрофлоры биологических сред у недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом

Материал/Среда	Кровь		Спинномозговая жидкость		Содержимое трахеи		Моча		Кал	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Грам (+), всего	4	44,4	9	60,0	47	61,8	4	80,0	133	51,2
Стафилококки (<i>S. haemolyticus</i> , <i>S. epidermidis</i>)	2	50,0	8	88,9	41	87,2	1	25,0	70	52,6
Энтерококки (<i>E. sp.</i> , <i>E. faecalis</i>)	2	50,0	1	11,1	6	12,8	3	75,0	63	47,4
Грам (-), всего	5	55,6	6	40	24	31,6	-	-	68	26,2
Неферментирующие бактерии (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Ps. sp.</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> и др.)	5	100	6	100	15	62,5	-	-	21	30,9
Энтеробактерии (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Escherichia coli</i> и др.)	-	-	-	-	9	37,5	-	-	47	69,1
Грибы рода <i>Candida</i> (<i>Candida albicans</i> , <i>Candida sp.</i> , <i>Candida krusei</i>), всего	-	-	-	-	5	6,8	1	20,0	59	22,7

Среди грамположительных микроорганизмов коагулазонегативные стафилококки высевались в 122 (61,9%), энтерококки в 75 (38,1%) случаях. Была выявлена прямая средняя корреляционная связь между ИП респираторной системы и наличием в содержимом трахеи грамположительной микрофлоры ($r=0,56$, $p<0,02$). Однако, длительность респираторной поддержки не зависела от этиологии возбудителя инфекции. Также, была обнаружена прямая средняя корреляционная связь между показателем суммарного ИП и наличием в содержимом трахеи грамположительной микрофлоры ($r=0,61$, $p<0,03$).

Среди грамотрицательных микроорганизмов 56 (54,4%) высевов были представлены энтеробактериями, 47 (45,6%) высевов - неферментирующими бактериями. В крови и спинномозговой жидкости энтеробактерии не были обнаружены. В моче грамотрицательная микрофлора не выявлена.

У детей группы А было выявлено: у двоих пациентов в крови ассоциация грамположительной и грамотрицательной флоры (*Enterococcus* sp. + *P. aeruginosa* и *S. haemolyticus* + *P. aeruginosa*), у троих больных в спинномозговой жидкости - ассоциации в виде *S. haemolyticus* + *P. aeruginosa*, неоднократные положительные высевы микрофлоры и смена ее в динамике заболевания.

Различные ассоциации (2 и более) микроорганизмов в содержимом трахеи были представлены в 35,7 % случаев. У детей с пневмонией диагностирована равная этиологическая значимость грамположительной и грамотрицательной микрофлоры (по 50% соответственно), при этом ассоциации микроорганизмов были выявлены в 60 % случаев.

При исследовании мочи каждый третий высев (29,4%) был положительным, выделены грамположительные микроорганизмы (преимущественно энтерококки) и грибы рода *Candida*.

Детальный анализ спектра микроорганизмов кала подтвердил направленность соотношения микрофлоры, обнаруженной в других биоматериалах (спинномозговая жидкость, содержимое трахеи). Множественная колонизация (2 и более локусов) грибами рода *Candida* была отмечена в 29,1 % случаев. Ассоциации двух и более микроорганизмов выявлены в 59,2 %.

Течение позднего неонатального сепсиса сопровождалось наличием грибковой инфекции у 33 (91,7%) больных I группы. Системный кандидоз выявлен в 20 (55,5%) случаях, причем преимущественно в желудочно-кишечном тракте – у 16 (80%) больных.

Грамположительные микроорганизмы составили половину из общего количества положительных высево в у детей с ЛИВЗ и имели преимущество в структуре микрофлоры биологических сред у детей данной группы. В крови и спинномозговой жидкости рост микроорганизмов не был обнаружен (табл. 25).

Таблица 25

Структура микрофлоры биологических сред у недоношенных детей с локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями

Материал	Всего высево в, п	Количество положительных высево в		Группы микроорганизмов					
				Грамположительные		Грамотрицательные		Грибы	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Кровь	63	-	-	-	-	-	-	-	-
Спинномозговая жидкость	46	-	-	-	-	-	-	-	-
Содержимое трахеи	64	18	28,1	10	55,6	8	44,4	-	-
Моча	10	3	30,0	2	66,7	-	-	1	33,3
Кал	327	283	86,5	146	51,6	90	31,8	47	16,6
Всего	510	304	59,6	158	52,0	98	32,2	48	15,8

Анализ структуры микрофлоры биологических сред у детей с локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями показал также преимущество грамположительных микроорганизмов в биологических средах – в содержимом трахеи, моче, кале (табл. 26). Множественная колонизация (2 и более локусов) в кале грибами рода *Candida* была отмечена в 6,9 % случаев. Ассоциации двух и более микроорганизмов выявлены в содержимом трахеи в 2%, в кале в 29,6 %.

Среди грамположительных микроорганизмов коагулазонегативные стафилококки высевались в 89 (56,3%), энтерококки в 69 (43,7%) случаях.

Среди грамотрицательных микроорганизмов 62 (63,3%) высевов были представлены энтеробактериями, 36 (36,7%) высевов - неферментирующими бактериями. В моче грамотрицательная микрофлора не выявлена.

Течение ЛИВЗ также сопровождалось присоединением грибковой инфекции, которая, в основном, проявлялась поражением кожи и слизистых у 45 (88,2%) пациентов. Системный кандидоз отмечался у 19 (37,3%) больных, причем преимущественно в желудочно-кишечном тракте – у 18 (94,7%) детей.

Таблица 26

Спектр микрофлоры биологических сред у недоношенных детей с локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями

Материал/Среда	Содержимое трахеи		Моча		Кал	
	n	%	n	%	n	%
Грам (+), всего	10	55,6	2	66,7	146	51,6
Стафилококки (<i>S. haemolyticus</i> , <i>S. epidermidis</i>)	6	60,0	1	50,0	82	56,2
Энтерококки (<i>E. sp.</i> , <i>E. faecalis</i>)	4	40,0	1	50,0	64	43,8
Грам (-), всего	8	44,4	-	-	90	31,8
Неферментирующие бактерии (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Ps. sp.</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> и др.)	4	50,0	-	-	32	35,6
Энтеробактерии (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Serratia</i> <i>marcescens</i> , <i>Escherichia coli</i> и др.)	4	50,0	-	-	58	64,4
Грибы рода <i>Candida</i> (<i>Candida albicans</i> , <i>Candida sp.</i> , <i>Candida krusei</i>), всего	-	-	1	33,3	48	15,8

Достоверных различий спектра микрофлоры у пациентов исследуемых групп не выявлено.

При мониторинге клинических и лабораторных данных у 5 (13,9%) младенцев с ПНС в возрасте старше 1,5 месяцев жизни было выявлено присоединение инфекции, вызванной госпитальной флорой. В микробном пейзаже возбудителей госпитальных инфекций превалировала

граммотрицательная флора (87,5% выделенных штаммов), при этом в большинстве случаев в качестве этиологически значимых микроорганизмов были выявлены *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A.baumannii* (соответственно в 40%, 20%, 20%). Частота обнаружения *S.maltophilia* составила 10%. Грамположительная флора была представлена *S.haemolyticus* - 10% выделенных культур. У четырех детей (80%) диагностирован клинико-лабораторный комплекс пневмонии, у одного ребенка – гнойного трахеобронхита. У всех детей с госпитальной инфекцией был зарегистрирован летальный исход.

4.3. Лабораторные показатели у детей с поздним неонатальным сепсисом в зависимости от исхода заболевания

Развитие симптомокомплекса системной воспалительной реакции при сепсисе способствует усилению костномозгового кроветворения, выбросу из костного мозга в кровь незрелых форм клеток, которые не способны полноценно выполнять свои функции.

Нами было выявлено, что для детей I группы характерны более высокий показатель анизоцитоза эритроцитов и анализируя изменения лабораторных показателей у детей с поздним неонатальным сепсисом, была определена сильная корреляционная связь между данным показателем в возрасте 4-6 суток жизни и показателем среднего объема тромбоцитов (MPV) в возрасте 7-21 сутки жизни у детей в зависимости от исхода - в группе А - прямая: $r=0,86$; $p<0,05$, в группе Б - обратная: $r=-0,61$; $p<0,05$. Следовательно, для детей с летальным исходом характерно появление в крови тромбоцитов с большим объемом, чем у выживших младенцев. Однако, связи между показателем MPV и исходом заболевания не выявлено.

Лабораторные показатели недоношенных детей группы А характеризовались достоверно более низкими цифрами эритроцитарных

индексов (MCV, MCH), количества общего белка, абсолютного количества лейкоцитов. Показатели анизоцитоза эритроцитов, количества общего билирубина и его фракций были достоверно повышены (табл. 27).

Таблица 27

Достоверные различия лабораторных показателей у недоношенных детей с ПНС в возрасте 7-21 суток жизни в зависимости от исхода заболевания

Показатель	Группа А	Группа Б	р
	Ме (25%-75%)		
Клинический анализ крови			
Средний объем эритроцита (MCV), фл	92,9 (90,9-96,2)	97,3 (92,4-102)	0,01
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пк	32,9 (31,3-33,6)	34,1 (31,8-36,1)	0,02
Показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW), %	18,3 (16,2-20,2)	16,9 (16-18,2)	0,02
Биохимический анализ крови			
Общий белок, г/л	42 (40,7-45)	49 (44-52)	0,00
Билирубин общий, мкмоль/л	141,5 (113,5-194)	117 (69-149)	0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	18,7 (13,3-25,1)	13 (9-17,9)	0,02
Билирубин непрямой, мкмоль/л	121,4 (90-162)	93 (50-133,7)	0,04
Иммунологические параметры			
Лейкоциты ·10 ⁹ /л	5,3 (4,9-7,7)	14,6 (8-21,4)	0,04

Изменения лабораторных показателей в период возникновения позднего неонатального сепсиса характеризуют тяжесть состояния данных пациентов и являются прогностически неблагоприятными.

4.4. Определение уровня прокальцитонина и С - реактивного белка сыворотки крови у недоношенных детей при развитии позднего неонатального сепсиса.

Для определения группы риска недоношенных детей по развитию ПНС был проведен ретроспективный анализ историй болезни 74 недоношенных

детей, у 30 из которых было диагностировано развитие позднего неонатального сепсиса в возрасте 7-21 суток жизни. Дети находились в неонатальных отделениях ОДКБ № 1 в 2006-2009 гг. Масса - ростовые показатели, а также критерии включения в группу были сопоставимы с I группой детей. Дополнительным критерием включения было наличие результатов прокальцитонинового теста и уровня С – реактивного белка. Средний возраст детей при поступлении составил $2,2 \pm 0,5$ суток жизни. После применения модели прогнозирования на 4-6 сутки жизни и выявления высокого риска развития позднего неонатального сепсиса (чувствительность метода прогноза — 95%, специфичность — 80%), пациентам в возрасте 7-21 суток жизни проводилось определение уровня прокальцитонина и С - реактивного белка сыворотки крови (в среднем на $11 \pm 3,7$ суток жизни).

Оценка клинического состояния пациентов проведена при помощи интегральной оценки функционирования органов и систем, полученная при использовании шкалы “НейСВ” (см. главу 2 и приложение). В качестве отрезка времени были взяты 7-21 сутки жизни. Исходно была выявлена декомпенсация ЦНС, респираторной и пищеварительной систем. Все дети находились в тяжелом состоянии, спонтанная двигательная активность отсутствовала или была снижена. Ведущим синдромом был синдром угнетения ЦНС. Сочетанное поражение ЦНС (церебральная ишемия II-III степени и внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза III степени) было диагностировано у 17 (56,7%) младенцев.

Синдром дыхательных расстройств выявлен у 27 (90%) пациентов с ПНС. Продленную ИВЛ получили 28 (93,3%) больных. В данной группе детей диагностировано: пневмония у 6 (20%), трахеобронхит у 16 (53,3%), отек легких у 5 (16,7%), пневмоторакс у 4 (13,3%), БЛД у 7 (23,3%) детей. Средняя продолжительность ИВЛ составила $18,3 \pm 2,4$ суток, НСРАР $4,6 \pm 0,5$ суток.

Полное парентеральное питание (ППП) проводилось всем детям. Длительность ППП составила $Me(P25\%-P75\%)=28(18-61)$ суток, количество возвратов к ППП: $Me(P25\%-P75\%)=6(3-11)$. Причиной возвратов была острая энтеральная недостаточность. Вскармливание сцеженным грудным молоком получили 10 (33,3%) детей.

Интегральные оценки сердечно-сосудистой системы, системы печени и экскреции на первой неделе жизни находились на уровне субкомпенсации с восстановлением функции к третьей неделе жизни.

Исследования суммарного ИП в возрасте 7-21 суток жизни (период возникновения ПНС) у детей с разным исходом выявили следующее: суммарный ИП на 7-13 сутки жизни у умерших в последующем детей составил $2,0 \pm 0,05$ баллов; у выживших детей - $1,52 \pm 0,04$ балла, $p < 0,001$; суммарный ИП на 14-21 сутки жизни у умерших детей составил $2,09 \pm 0,06$ баллов, у выживших детей - $1,69 \pm 0,03$ балла, $p < 0,001$.

Изменения общего количества лейкоцитов наблюдались у 22 (73,3%) детей с ПНС (лейкоцитоз > 15000 в 1 мкл. кап. крови у 17 (77,3%) больных, лейкопения < 5000 в 1 мкл. кап. крови у 5 (22,7%) детей. Значения ПКТ были повышенными у 28 (87,5%) исследуемых младенцев. Уровень С – реактивного белка > 6 мг/л диагностирован у 15 (46,9%) детей. Контроль уровня ПКТ и С – реактивного белка проводился через 24-48 часов после первого определения данных показателей и коррекции терапии.

В результате проведенного анализа все дети разделились на группы:

1) появление клинических симптомов инфекции: лабильности t тела (чаще склонность к гипотермии), серости и увеличение иктеричности кожного покрова, снижение двигательной активности, появление судорог, апноэ, нарастание дыхательной недостаточности, проявления энтеральной недостаточности (ухудшение усвоения питания, срыгивание, вздутие живота). Данная ситуация наблюдалась у 23 (71,9%) больных. У всех был получен

уровень ПКТ > 2 нг/мл (в том числе > 10 нг/мл). Лабораторные данные подтверждали развитие инфекционного процесса (ухудшение клинического анализа крови: лейкоцитоз > 15000 или лейкопения < 5000 , нейтрофилез $> 6,5$ или нейтропения < 1750 в 1 мкл. кап. крови, тромбоцитопения < 150000 в 1 мкл. кап. крови). Повышение уровня С – реактивного белка > 6 мг/л выявлено у 12 (52,2%) детей.

2) появление лабораторных симптомов, учитывая которые, нельзя было исключить инфекционный процесс: непостоянный метаболический ацидоз, нестабильность сахара крови, изменение общего количества лейкоцитов (увеличение или уменьшение в динамике, но более 5000 и менее 15000 в 1 мкл. кап. крови). Клинические симптомы инфекции у данной группы детей были не выражены. Такая ситуация наблюдалась у 7 (21,9%) больных. Уровень ПКТ > 2 нг/мл был получен у 4 (12,5%) детей, уровень ПКТ < 2 нг/мл получен у 3 (9,3%) младенцев. Повышение уровня С – реактивного белка не отмечалось. Через $1,3 \pm 0,4$ суток у больных было диагностировано ухудшение состояния, появление клинических симптомов инфекции и развитие позднего неонатального сепсиса. При повторном исследовании уровень ПКТ > 10 нг/мл был получен у 3 из 7 пациентов (42,9%), уровень ПКТ > 2 нг/мл – у 4 из 7 пациентов (57,1%). Повышение уровня СРБ > 6 мг/л отмечалось у 3 из 7 больных (42,9%).

3) У двоих детей (6,3%), у которых на 4-6 сутки жизни был определен высокий риск развития позднего неонатального сепсиса, отмечалось развитие локализованного инфекционно-воспалительного заболевания в виде энтероколита на 12 сутки жизни и гнойного трахеобронхита на 18 сутки жизни. Получен уровень ПКТ < 2 нг/мл, повышение уровня С – реактивного белка не диагностировано.

В рамках данного исследования по решению консилиума (заведующий отделением, клинический фармаколог, лечащий врач), учитывая клинические и

лабораторные данные, предшествующую антибактериальную терапию, проводилась ее коррекция в виде назначения антибиотиков резерва из группы карбопенемов у 21 (65,6%) пациента, в виде антибактериальных препаратов других групп (цефалоспорины 3-4 поколения, амиогликозиды) у 11 (34,4%).

Летальный исход в данной группе наступил у 7 (21,9%) больных.

Таким образом, используя модель прогнозирования ПНС, определяется группа риска недоношенных детей по развитию данного заболевания, требующая мониторинга состояния и динамики таких лабораторных данных как ОАК (1 раз в 3 дня), КОС и ПКТ (схема см. Приложение № 2).

Клинические примеры, демонстрирующие алгоритм действий при выявлении
высокого риска позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей
(ретроспективное исследование)

Пример 1. Девочка Л., история болезни № 6255.

Ребенок от III беременности, II родов. Роды в сроке 29 недель беременности, оперативные (частичная отслойка нормально расположенной плаценты). Девочка поступила на 3-и сутки жизни, сознание угнетено до сопора. С рождения - на ИВЛ. На 4-е сутки жизни определен высокий риск позднего неонатального сепсиса. Клинический анализ крови исследован на 4-е и 7-е сутки жизни (в динамике увеличился лейкоцитоз до $19 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилез > 6000 в 1 мкл. кап. крови, количество лимфоцитов – 2500 в 1 мкл. кап. крови, RDW=16,9%). Антибактериальная терапия в ранний неонатальный период: зинацеф в/в, затем – фортум + нетромицин в/в в возрастных дозах. Ребенок перестал усваивать энтеральное питание, появился сероватый колорит кожи, лабильность температуры тела, угнетение сознания до комы I ст., тонико-клонические судороги. Результат ПКТ > 2 нг/мл. По решению консилиума был

назначен меропенем в/в в возрастной дозе. Через 24 часа результат ПКТ $> 0,5$ нг/мл, но < 2 нг/мл. Терапия продолжена.

Пример 2. Мальчик Д., история болезни № 12338.

Ребенок от II беременности, I родов. Роды в сроке 32 недель беременности, естественные. Поступил на 4-е сутки жизни, сознание угнетено до сопора. С рождения - на ИВЛ. На 5-е сутки жизни определен высокий риск ПНС. Состояние ребенка сохранялось стабильно тяжелым за счет неврологической симптоматики, дыхательной недостаточности. В ОАК не было значимых изменений количества клеток. Антибактериальная терапия в ранний неонатальный период: зинацеф в/в в возрастной дозе. На 8-е сутки жизни появилась склонность к гипергликемии, непостоянный метаболический ацидоз, появились срыгивания. Результат ПКТ > 2 нг/мл. По решению консилиума была проведена коррекция а/б терапии (назначены клафоран + нетромицин в/в в возрастных дозах). Через 32 часа результат ПКТ $> 0,5$ нг/мл, но < 2 нг/мл. Терапия продолжена.

Резюме

После рождения у детей обеих групп выявлено низкое количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов. Септический процесс характеризовался достоверно меньшими показателями среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците, количества общего белка, увеличением анизоцитоза эритроцитов, количества прямой фракции билирубина, уровня АСТ, АЛТ.

Гематологические показатели у младенцев при развитии позднего неонатального сепсиса характеризовались абсолютной лимфопенией, эозинопенией, тромбоцитопенией. Случаи стойкой абсолютной лимфопении

(при 2-х и более исследованиях) диагностированы достоверно чаще, чем эпизоды однократной лимфопении, $p < 0,05$. Показатель летальности был выше у детей со стойкой лимфопенией, $p < 0,05$.

Дети исследуемых групп имели одинаковые исходные иммунологические параметры, но с развитием инфекционного процесса появлялись отличия, показывая несостоятельность иммунного ответа у детей I группы относительно детей II группы, что проявлялось в достоверном снижении относительного количества фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза и в уменьшении фагоцитарного числа.

К концу первого года жизни у детей, перенесших ПНС, отмечалось значимое снижение абсолютного количества нейтрофилов, моноцитов, параметров нейтрофильного фагоцитоза, концентрации IgG, уровня ИЛ-8; увеличение абсолютного количества CD20+лимфоцитов и концентрации IgM. Выявлено снижение параметров нейтрофильного фагоцитоза в течение всего периода наблюдения.

Микробиологическое исследование крови выявило незначительное преимущество грамотрицательной микрофлоры. В остальных биологических средах (спинномозговая жидкость, содержимое трахеи, моча, кал) превалировала грамположительная флора, в структуре которой преимущество было у коагулазонегативных стафилококков. В структуре грамотрицательной флоры преимущество было у энтеробактерий. Достоверных различий спектра микрофлоры у пациентов исследуемых групп не выявлено.

Дети с последующим летальным исходом имели изменения лабораторных показателей, указывающие на неблагоприятный исход уже в период возникновения ПНС в виде более низких цифр MCV и MCH, количества общего белка, абсолютного количества лейкоцитов. Показатели RDW, количества общего билирубина и его фракций были достоверно повышены.

ГЛАВА 5. ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ И ИСХОДА ПОЗДНЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

5.1. Прогнозирование позднего неонатального сепсиса

Прогнозирование позднего неонатального сепсиса выполнено на основе оценки комплекса клинических и лабораторно-инструментальных данных у 61 недоношенного ребенка.

Для решения задачи проведено разделение недоношенных младенцев на группы при помощи парно-сопряженного отбора:

- I группа: дети, у которых диагностирован поздний неонатальный сепсис (ПНС), (n=36);

- II группа: дети, у которых диагностированы локализованные инфекционно-воспалительные заболевания (ЛИВЗ), (n=35).

При формировании групп учитывались следующие сопоставимые критерии: срок гестации; массо-ростовые характеристики; основные, конкурирующие и сопутствующие заболевания. Критерии исключения из групп соответствовали критериям, изложенным в главе 2.

С целью раннего определения развития ПНС был выбран временной промежуток первых четырех - шести суток жизни (учитывая время, предшествующее развитию клинической манифестации данного заболевания).

Для решения использовались постоянные и динамические критерии.

К постоянным, то есть неизменяемым по времени, критериям относились:

- наличие трех и более медицинских абортот;
- инфекционный анамнез матери;
- длительность безводного периода;
- гестационный возраст новорожденного;

- оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте;
- применение и длительность ИВЛ.

К динамическим (которые изменились за время течения болезни) критериям относились:

- интегральные показатели нервной, респираторной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и экскреторной систем, системы печени;
- длительность частичного парентерального питания, длительность полного парентерального питания, количество возвратов к ППП;
- данные НСГ: наличие ВЖК, ПВИ, отека мозга, развитие ПВЛ;
- лабораторные показатели КОС: сатурация кислорода, парциальное напряжение кислорода и углекислого газа, количество активных и стандартных бикарбонатов, водородный показатель;
- показатели общего анализа крови;
- концентрация общего белка, сахара, электролитов, мочевины, общего и прямого билирубина, АСТ и АЛТ в сыворотке крови.

Для выработки критериев прогноза ПНС использовалась вероятностная модель диагностики, основанная на теореме Байеса. Так как вид распределения диагностических параметров неизвестен, значения показателей были разбиты оптимальным образом на два диапазона и вычислены условные вероятности в диапазонах для каждого из двух возможных состояний пациента.

Для получения наиболее простого вида решающего правила и малого объема выборки использовалось предположение о независимости признаков. Для каждого признака вычислялись диагностические коэффициенты (ДК), и диагностика проводилась методом последовательного анализа Вальда. Все исследуемые признаки ранжировались по убыванию информативности, которая вычисляется по информационной мере Кульбака (табл. 28). Для дифференциальной диагностики ПНС и ЛИВЗ использовались 32 наиболее информативных признака.

Информативность признаков и диагностические коэффициенты

Ра нг	Инфор мативн ость	Признак	Значение = да ДК	Значение = нет ДК
1	3,20	Наличие возвратов к полному парентеральному питанию (ППП)	0,59	-0,54
2	2,29	Уровень стандартных бикарбонатов (SBC) < 21 ммоль/л	0,37	-0,59
3	2,07	Уровень PCO ₂ < 40 мм рт. ст.	0,43	-0,46
4	1,48	ИП нервной системы > 2 баллов	0,66	-0,21
5	1,39	Наличие внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) 3-4 степени	0,54	-0,23
6	1,32	Усредненный показатель сатурации кислорода в кап. крови < 70%	0,63	-0,19
7	1,23	Уровень глюкозы в крови < 4.5 ммоль/л	0,28	-0,40
8	1,21	Показатель анизоцитоза эритроцитов > 16%	0,36	-0,31
9	1,13	ИП респираторной системы > 2 баллов	0,53	-0,19
10	1,02	Уровень TCO ₂ > 26	0,33	-0,28
11	0,92	Отсутствие грудного вскармливания	0,18	-0,46
12	0,83	Отсутствие полного энтерального питания	0,67	-0,11
13	0,79	Уровень PO ₂ > 40 мм рт. ст.	0,54	-0,13
14	0,71	Количество лейкоцитов > 15·10 ⁹ /л	0,22	-0,29
15	0,64	ИП пищеварительной системы > 2 баллов	0,33	-0,17
16	0,62	Уровень общего билирубина > 120 мкмоль/л	0,11	-0,50
17	0,51	Наличие отека мозга	0,38	-0,12
18	0,51	Уровень натрия в крови < 145 ммоль/л	0,19	-0,23
19	0,35	Отсутствие полного парентерального питания (ППП)	0,33	-0,09
20	0,35	Уровень гемоглобина крови < 140 г/л	0,16	-0,20
21	0,32	ИП системы печени > 1 балла	0,23	-0,12
22	0,32	Количество эритроцитов > 5·10 ¹² /л	0,37	-0,08
23	0,26	СОЭ < 3 мм/ч	0,20	-0,11

24	0,25	Количество лимфоцитов < 25%	0.18	-0.12
25	0,25	Наличие перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ)	0.16	-0.13
26	0,23	Количество эозинофилов > 6%	0.23	-0.09
27	0,14	Уровень общего белка < 47 ммоль/л	0,07	-0,17
28	0,13	Уровень мочевины > 7 ммоль/л	0,15	-0,07
29	0,10	Количество моноцитов > 16%	0,07	-0,12
30	0,02	ИП сердечно-сосудистой системы > 1 балла	0,04	-0,04
31	0,00	ИП системы экскреции < 1 балла	0,01	-0,03
32	0,00	Количество тромбоцитов < $150 \cdot 10^9/\text{л}$	0,01	-0,01

Диагностика производится на основе суммы ДК и решение принимается при достижении суммой верхнего порога (ВП) для развития ПНС или нижнего порога (НП) для развития ЛИВЗ. Значения ВП и НП определяются уровнем допустимой вероятности диагностических ошибок. Ошибка при пропуске ПНС считалась наиболее опасной и ее вероятность принималась равной 5% (чувствительность метода прогноза — 95%). Ошибка гипердиагностики (развитие ЛИВЗ) считалась менее опасной и ее вероятность принималась равной 20% (специфичность метода прогноза — 80%). Способ определения ВП и НП см.: Е. В. Гублер, А. А. Генкин (1979). Полученные значения порогов: ВП=0,68 и НП=-1,20.

Априорная вероятность ПНС для данной популяции равна 42,6 %, а ЛИВЗ — 57,4%. Отношения априорных вероятностей для развития позднего неонатального сепсиса и ЛИВЗ учитываются при построении прогноза.

Прогноз возможного развития ПНС строится по следующему правилу.

1. К поправке, учитывающей отношение априорных вероятностей и равной -0,129, последовательно (в порядке убывания информативности) добавляются значения ДК, соответствующие градации признака, обнаруженной у пациента. Если значение параметра неизвестно, то он в прогноз не включается.

2. Если сумма ДК в порядке убывания информативности на определенном шаге анализа превышала ВП, то принимается решение об отнесении пациента к группе позднего неонатального сепсиса.

3. Если сумма ДК в порядке убывания информативности на определенном шаге анализа была меньше НП, то принимается решение об отнесении пациента к группе ЛИВЗ.

4. Если сумма ДК оставалась в интервале между НП и ВП, то суммирование ДК продолжается до тех пор, пока либо не будет достигнут один из порогов, либо не исчерпается список информативных признаков. В последнем случае прогноз не определен, так как имеющейся информации недостаточно для принятия решения с заданным уровнем надежности.

В дальнейшем были отобраны шесть максимально информативных признаков, позволяющих с высокой точностью и информативностью (табл. 29) в первые четыре-шесть дней жизни разделить детей по развитию заболевания (поздний неонатальный сепсис или ЛИВЗ).

Таблица 29

Модель прогнозирования позднего неонатального сепсиса на 4-6 сутки жизни

Признак	Значение	ДК
Возврат к полному парентеральному питанию	да	0,59
	нет	-0,54
Уровень стандартных бикарбонатов (SBC) < 21 ммоль/л	≤ 21 ммоль/л	0,37
	> 21 ммоль/л	-0,59
Наличие ВЖК 3-4 степени	да	0,54
	нет	-0,23
Усредненный показатель сатурации кислорода в кап. крови < 70%	≤ 70 %	0,63
	>70 %	-0,19
Показатель анизоцитоза эритроцитов > 16%	> 16 %	0,36
	≤ 16 %	-0,31
Отсутствие грудного вскармливания	да	-0,46
	нет	0,18

Клинические примеры, демонстрирующие технологию математического прогнозирования позднего неонатального сепсиса

Пример 1. Мальчик А., история болезни № 1035.

Ребенок от III беременности, II родов. Роды в сроке 30 недель беременности, естественные, быстрые. Поступил на 3-и сутки жизни. С рождения - на ИВЛ. На искусственном вскармливании, отмечено 2 возврата к ППП. На НСГ диагностировано ВЖК III ст. По анализу КОС содержание SBC составило от 20,7 до 20,9 ммоль/л.

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$$-0,129 \text{ (поправка)} + 0,59 \text{ (возврат к ППП)} = 0,461$$

$$0,461 + 0,37 \text{ (SBC менее 21)} = 0,831$$

ВП равен 0,68, следовательно, уже при определении суммы ДК двух информативных признаков получено значение, превышающее ВП.

Заключение: высокий риск развития ПНС, клиническая манифестация которого и проявилась на 8-е сутки жизни.

Пример 2. Мальчик К., история болезни № 11697.

Ребенок от IV беременности, III родов. Роды в сроке 28 недель беременности, оперативные. Поступил на 3-и сутки жизни. С рождения - на ИВЛ. На НСГ диагностировано ВЖК III ст. На искусственном вскармливании, возвратов к ППП не было. По анализу КОС: SBC 20,8 - 21,0 ммоль/л, показатель SaO₂ в капиллярной крови 69-70%. В ОАК RDW = 15,6%.

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$$-0,129 \text{ (поправка)} - 0,54 \text{ (нет возвратов к ППП)} = -0,669$$

$$-0,669 + 0,37 \text{ (SBC менее 21 ммоль/л)} = -0,299$$

$$-0,299 + 0,54 (\text{ВЖК III ст.}) = 0,241$$

$$0,241 + 0,63 (\text{Sat O}_2 \text{ менее } 70 \%) = 0,871$$

ВП равен 0,68, следовательно, при определении суммы ДК четырех информативных признаков получено значение, превышающее ВП.

Заключение: высокий риск развития ПНС, клиническая манифестация которого и проявилась на 14 сутки жизни.

Пример 3. Девочка У., история болезни № 1746.

Ребенок от IV беременности, I родов. Роды в сроке 27 недель беременности, естественные. Поступила на 1-е сутки жизни. С рождения - на ИВЛ. На грудном вскармливании, отмечен 1 возврат к ППП. На НСГ диагностировано ПВК I ст. По анализу КОС: SBC 21,8 - 23,2 ммоль/л, показатель SaO₂ в капиллярной крови 83-87%. В ОАК RDW = 13,4%.

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$$-0,129 (\text{поправка}) + 0,59 (\text{возврат к ППП}) = 0,461$$

$$0,461 - 0,59 (\text{SBC} > 21 \text{ ммоль/л}) = -0,129$$

$$-0,129 - 0,23 (\text{ПВК I ст., нет ВЖК III ст.}) = -0,359$$

$$-0,359 - 0,19 (\text{Sat O}_2 \text{ более } 70 \%) = -0,549$$

$$-0,549 - 0,31 (\text{RDW} \leq 16\%) = -0,859$$

$$-0,859 - 0,46 (\text{грудное вскармливание}) = -1,319$$

НП равен -1,2, следовательно, при определении суммы ДК всех информативных признаков получено значение меньше, чем НП.

Заключение: нет данных, указывающих на развитие ПНС, что подтверждается клинико-лабораторными данными. У ребенка было отмечено не тяжелое течение энтероколита, вызванного условно-патогенной флорой и поствентиляционного трахеобронхита.

5.2. Прогнозирование исхода у недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом

Прогнозирование исхода выполнено на основе оценки комплекса клинических и лабораторно-инструментальных данных у 36 пациентов с поздним неонатальным сепсисом.

Для решения задачи среди недоношенных детей с данной патологией неонатального периода были выделены группы:

- I группа: дети, у которых зарегистрирован летальный исход, (n=12);
- II группа: дети с благоприятным исходом, (n=24).

С целью определения исхода у пациентов с ПНС был выбран временной промежуток 7-21 сутки жизни (учитывая время развития клинической манифестации данного заболевания).

При решении задачи использовались те же критерии, что и для прогнозирования развития ПНС (глава 5, § 1).

Для построения диагностической модели использовали вероятностную модель диагностики, основанную на теореме Байеса, аналогично построению модели развития ПНС (см. главу 5, § 1). Учитывая, что ряд исследуемых признаков имел низкие диагностические баллы, из построенной математической модели эти признаки были удалены (табл. 30). Таким образом, из первоначально выделенных 26 признаков в построении прогностической модели, были отобраны восемь наиболее информативных (занимают первые ранговые места в таблице). Поправка равна -0,30. ИП функциональных систем оценивались в баллах. Полученные значения порогов: ВП=0,68 и НП=-1,20.

Если сумма ДК в порядке убывания информативности на определенном шаге анализа превышала ВП, то принималось решение об отнесении пациента к группе риска летального исхода. Если сумма ДК в порядке убывания информативности на определенном шаге анализа была меньше НП - к группе детей с благоприятным исходом.

Модель прогнозирования исхода у недоношенных детей с поздним
неонатальным сепсисом

Ра нг	Инфор мативн ость	Признак	Значение = да ДК	Значение = нет ДК
1	3,92	Суммарный ИП >1.7 балла	0,44	-0,90
2	2,97	ИП пищеварительной системы >2.2 балла	0,34	-0,85
3	2,60	Стойкая абсолютная лимфопения (2 и более раз) < 1500 в 1 мкл. кап. крови	0,43	-0,58
4	2,49	ИП нервной системы >2.4 балла	0,70	-0,20
5	2,49	Количество общего белка крови \leq 45 ммоль/л	0,43	-0,32
6	1,93	ИП респираторной системы >2 балла	0,14	-0,60
7	1,76	Показатель анизоцитоза эритроцитов > 18%	0,32	-0,21
8	1,68	Средний объем тромбоцитов > 11 фл	0,32	-0,11
9	0,93	ИП системы экскреции >1.4 балла	0,60	-0,14
10	0,85	ИП системы печени >1.4 балла	0,38	-0,20
11	0,60	ИП сердечно-сосудистой системы >1.4 балла	0,30	-0,18
12	0,60	Уровень глюкозы крови >7 ммоль/л	0,38	-0,22
13	0,52	Средний объем эритроцитов \leq 97 фл	0,27	-0,49
14	0,47	Концентрация гемоглобина \leq 130 г/л	0,17	-0,63
15	0,45	Концентрация мочевины крови > 3.5 ммоль/л	0,35	-0,29
16	0,44	Показатель гематокрита < 37 %	0,14	-0,58
17	0,42	Среднее содержание Нв в эритроците < 30 пг	0,16	-0,38
18	0,39	Концентрация калия в крови >5 мкмоль/л	0,22	-0,23
19	0,37	Количество лейкоцитов крови \leq $11 \cdot 10^9$ /л	0,50	-0,10
20	0,35	Уровень АСТ > 40 у.е.	0,32	-0,12
21	0,34	Количество общего билирубина > 120 мкмоль/л	0,28	-0,26
22	0,34	Среднее содержание гемоглобина в эритроците \leq 35 пг	0,16	-0,38

Продолжение таблицы 30

23	0,33	Количество тромбоцитов $\leq 150 \cdot 10^9/\text{л}$	0,45	-0,14
24	0,33	Концентрация натрия крови ≤ 140 мкмоль/л	0,28	-0,10
25	0,32	Сатурация кислорода в кап. крови \leq 79%	0,10	-0,28
26	0,28	Количество эритроцитов $< 3,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$	0,07	-0,38

Клинические примеры, демонстрирующие технологию
математического прогнозирования исхода у недоношенных детей с поздним
неонатальным сепсисом

Пример 1. Мальчик П., история болезни № 1287.

Ребенок от II беременности, I родов. Роды в сроке 29 недель беременности, естественные. Поступил на 4-е сутки жизни, сознание угнетено до комы, на ППП (НЭК). С рождения - на ИВЛ. На 10-е сутки жизни диагностировано желудочно-кишечное кровотечение при количестве тромбоцитов $< 30 \cdot 10^9/\text{л}$. Клинико-лабораторная оценка: суммарный ИП=2.4 балла, ИП пищеварительной системы=2.5 б., ИП нервной системы=2.5 б., ИП РС=2.2 б., абсолютная лимфопения < 1500 в 1 мкл. кап. крови в 2-х ОАК, RDW = 17,8%, количество общего белка – 42 г/л.

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$$-0,3 \text{ (поправка)} + 0,44 \text{ (суммарный ИП=2.4 б.)} = 0,14$$

$$0,14 + 0,34 \text{ (ИП пищеварительной системы=2.5 б.)} = 0,48$$

$$0,48 + 0,43 \text{ (стойкая абсолютная лимфопения)} = 0,91$$

ВП равен 0,68, следовательно, уже при определении суммы ДК трех информативных признаков получено значение, превышающее ВП.

Заключение: высокий риск летального исхода, который произошел на 22 сутки жизни.

Пример 2. Девочка И., история болезни № 1936.

Ребенок от II беременности, II родов. Роды в сроке 30 недель беременности, естественные. Поступила на 2-е сутки жизни, в сознании. С рождения находилась на ИВЛ. На грудном вскармливании, был 1 возврат к ППП. На 12-е сутки жизни – ухудшение состояния, клиника ПНС. Клинико-лабораторная оценка: суммарный ИП=1.8 баллов, ИП пищеварительной системы=2.1 б., ИП нервной системы=2.0 б., ИП респираторной системы=1.9 б., абсолютная лимфопения < 1500 в 1 мкл. кап. крови в 2-х ОАК, RDW = 16,9%, количество общего белка – 47 г/л.

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$$-0,3 \text{ (поправка)} + 0,44 \text{ (суммарный ИП=1.8 б.)} = 0,14$$

$$0,14 - 0,85 \text{ (ИП пищеварительной системы=2.1 б.)} = -0,71$$

$$-0,71 + 0,43 \text{ (стойкая абсолютная лимфопения)} = -0,28$$

$$-0,28 - 0,2 \text{ (ИП нервной системы=2.0 б.)} = -0,48$$

$$-0,48 - 0,32 \text{ (количество общего белка крови=47 г/л)} = -0,8$$

$$-0,8 - 0,6 \text{ (ИП респираторной системы=1,9 б.)} = -1,4$$

НП равен -1,2, следовательно, при определении суммы ДК шести информативных признаков получено значение меньше, чем НП.

Заключение: нет данных, указывающих на летальный исход. У ребенка возникли проявления ПНС на 12-е сутки жизни, была усилена интенсивная терапия, проведена коррекция антибактериальной терапии. Течение заболевания с положительной динамикой.

Заключение

Сепсис – это патологический процесс, реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию, вызванного условно-патогенной бактериальной микрофлорой, в основе которого лежит дисфункция иммунной системы организма с развитием неадекватного системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности [87,93].

В последние годы отмечается нарастание хронической патологии и ухудшение состояния здоровья женщин фертильного возраста, разработаны и внедрены новые способы ведения беременных из групп высокого риска. Растет рождаемость детей с экстремально низкой массой тела. Вероятность развития сепсиса коррелирует с длительностью пребывания в стационаре, частотой проведения инвазивных процедур, гестационным возрастом новорожденных и составляет 25% среди недоношенных детей с гестационным возрастом до 31 недель [121, 152].

Неонатальный сепсис развивается у детей с неблагоприятным течением ante- и интранатального периодов на фоне тяжелого постасфиксического синдрома и характеризуется низкой неспецифической резистентностью, несостоятельностью фагоцитарной системы, низким уровнем пассивного иммунитета и общей иммунологической недостаточностью [37]. Поздний неонатальный сепсис (ПНС) диагностируют в возрасте 2-3 недель жизни, его особенностью является постнатальное инфицирование и наличие первичного очага инфекции.

Локализованное воспаление, сепсис, полиорганная недостаточность – звенья одной цепи в реакции организма на воспаление вследствие микробной инфекции. септический шок является следствием прогрессирования системного воспаления с развитием нарушения функций систем и органов [93].

Основной целью работы явилось изучение особенностей клинико-лабораторных параметров инфекционно-воспалительных заболеваний

неонатального периода и определение информативных критериев прогнозирования развития и исхода позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей.

Для решения поставленных задач было проведено динамическое проспективное исследование клинико-лабораторных параметров 87 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 2000 г. и сроком гестации менее 34 недель с поздним неонатальным сепсисом (ПНС) и локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями (ЛИВЗ) неонатального периода и наблюдавшихся в течение 12 месяцев постнатального возраста.

Все младенцы находились в неонатальных отделениях ОДКБ №1 г. Екатеринбурга в 2003–2006 гг. Новорожденные дети поступали на 1–5 сутки жизни из родильных домов Свердловской области и г. Екатеринбурга. Катамнестическое обследование детей осуществлялось в 2004–2007 гг.

Были сформированы следующие клинические группы:

I группа – больные с поздним неонатальным сепсисом (ПНС), n=36;

II группа – больные с локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями (ЛИВЗ), n=51.

В зависимости от исхода среди детей с ПНС были выделены:

группа А – дети с летальным исходом, n=12;

группа Б – выжившие дети, n=24.

Также был проведен ретроспективный анализ 74 историй болезни недоношенных детей, пролеченных в неонатальных отделениях ОДКБ № 1 г. в 2006–2009 гг., у 30 из которых развился ПНС. Дополнительным критерием включения было наличие результатов ПКТ и уровня СРБ. В результате данного анализа были выделены группы детей:

1 группа – дети с клиническими симптомами инфекции: лабильность t тела (склонность к гипотермии), серость и увеличение иктеричности кожи,

снижение двигательной активности, появление судорог, апноэ, нарастание дыхательной недостаточности, энтеральная недостаточность (ухудшение усвоения питания, срыгивание, вздутие живота), $n=23$;

2 группа – дети с проявлениями лабораторных симптомов инфекции: непостоянный метаболический ацидоз, нестабильность сахара крови, изменение общего количества лейкоцитов (увеличение или уменьшение в динамике, но более 5000 и менее 15000 в 1 мкл. кап. крови), клинические симптомы инфекции были не выражены, $n=7$.

Массо-ростовые показатели при рождении не отличались у младенцев всех исследуемых групп.

Критерии исключения: ранний неонатальный сепсис; ВУИ; ВПР; проведение трансфузии компонентов крови до забора крови на иммунологическое исследование.

Диагноз ПНС и ЛИВЗ был установлен всем детям в период от 7 до 21 сутки жизни.

Группы формировались сплошным методом с последующим использованием парно-сопряженного отбора и были сопоставимы по сроку гестации, массе тела при рождении, количеству детей, которым применялась ИВЛ, степени тяжести поражения ЦНС.

Основную долю больных в I и II группах составили глубоконедоношенные дети (61,1% и 52,9% соответственно).

Средний возраст при поступлении: в I группе – $2,03 \pm 0,4$ суток, в группе А – $1,6 \pm 0,7$ суток, в группе Б – $2,3 \pm 0,5$ суток, во II группе – $2,55 \pm 0,4$ суток.

Все дети имели перинатальное поражение ЦНС, количество ВЖК III степени у детей I группы было достоверно больше, $p < 0,05$. Основным конкурирующим диагнозом для I и II групп являлся синдром дыхательных расстройств (86,1% и 86,4 % соответственно). Сопутствующие диагнозы и их сочетания были однотипными для новорожденных обеих групп.

При анализе комплексной терапии были выявлены следующие особенности у детей с ПНС: достоверно дольше проводилась ИВЛ, НСРАР, большее количество младенцев получали антибиотики резерва, иммунокоррекцию, инотропную поддержку, трансфузию СЗП, тромбоцитарной массы. Для данной группы детей было характерно искусственное вскармливание и значимо позднее начало полного энтерального питания.

Факторам анте- и интранатального риска отводится весьма значимая роль в формировании всего спектра перинатальной патологии [13,182]. По данным Цинзерлинга В.А. ОРВИ во время беременности способны вызывать морфологические изменения в плаценте, следствием которых является нарушение маточно-плацентарного кровообращения и развитие гестоза [116]. Течение беременности, осложненной гестозом, зарегистрировано у более, чем половины матерей. Преимущественно отмечено развитие преэклампсии средней и тяжелой степени и эклампсии, приводящих к снижению кровоснабжения плода, внутриутробной гипоксии и преждевременному родоразрешению.

Как известно, детский организм, развивающийся антенатально в условиях гестоза, сохраняет способность отвечать на воздействие максимальными реакциями. У детей усиливаются адаптивные сдвиги важнейших систем и органов и активация энергетического обеспечения этих сдвигов. Способность таких детей отвечать дискоординированными реакциями на воздействие приводит к тому, что любой раздражитель (гипоксия, экзо- и эндопатоген и другие) вызывает неадекватный ответ, быстро выходящий за рамки адаптивно-компенсаторной реакции и процесс становится неуправляемым, быстро приводящим к повреждению разных органов и систем организма.

Факторами, на фоне которых происходило развитие ПНС, являлись: сочетанная экстрагенитальная патология, наличие ОРВИ с высокой температурой тела во время беременности, три и более медицинских аборта,

предшествующих данной беременности, повторные роды, развитие во время родов частичной отслойки нормально расположенной плаценты.

Для клинической картины ПНС было характерно сочетание нескольких очагов инфекции с первичным очагом воспаления в ЖКТ, функция которого полностью не восстанавливается к 3-му месяцу жизни. Развитие энтероколита и, в частности некротизирующего энтероколита, определяется низким уровнем местной иммунной защиты и высокой проницаемостью слизистой оболочки кишечника на фоне перенесенной гипоксии у недоношенных детей. В группе детей с ПНС 97% младенцев родились в состоянии гипоксии средней и тяжелой степени. В ответ на гипоксию происходит нарушение кровообращения в кишечнике и возникновение ишемических участков слизистой оболочки, которые становятся более подвержены воздействию агрессивной микрофлоры, что способствует колонизации кишечника и затем транслокации аутофлоры в системный кровоток.

При развитии ПОН у детей I группы наиболее частым сочетанием было вовлечение одновременно нервной, респираторной систем и желудочно-кишечного тракта, при прогрессировании патологического процесса происходило вовлечение сердечно-сосудистой и экскреторной систем, что вело к прогрессированию ПОН и увеличению летальности. Сочетанное поражение пяти и более систем имели 52,8% пациентов. Летальность в группе составила 33,3%. ДВС – синдром сопровождал развитие ПОН у всех детей с поздним неонатальным сепсисом.

Состояние детей с ПНС было более тяжелым при рождении и в течение первых восьми недель жизни, о чем свидетельствовала достоверная разница интегральных показателей функциональных систем I и II группы.

Суммарный ИП функциональных систем в возрасте 7-21 суток у детей жизни с последующим летальным исходом (группа А) характеризовался нестабильностью и достоверно более высокими значениями, чем у пациентов с

последующим выздоровлением (группа Б). Таким образом, состояние детей группы А было более тяжелым уже на “старте” заболевания, поэтому оценка суммарного ИП в период развития болезни может иметь прогностическое значение в плане исхода.

Септический процесс характеризовался достоверно меньшими показателями MCV и MCH с одновременным увеличением анизоцитоза эритроцитов (RDW), а также снижением количества общего белка и увеличением количества прямой фракции билирубина, уровня АСТ, АЛТ.

При развитии ПНС (по сравнению с показателями детей с ЛИБЗ) у детей были изменения ОАК в виде абсолютной лимфопении - у 28 (77,8%), эозинопении у 12 (33,3%), тромбоцитопении у 23 (63,9%) пациентов, $p < 0,05$.

Для пациентов с ПНС была характерна стойкая абсолютная лимфопения, что свидетельствовало о неадекватном ответе на развитие инфекционного процесса, предрасполагало к дальнейшей генерализации и более тяжелому его течению. Кроме того, снижение количества эозинофилов при наличии лейкоцитоза может считаться указанием на обострение процесса, а полное исчезновение эозинофилов с уменьшением числа лимфоцитов является крайне неблагоприятным признаком [121].

Дети исследуемых групп имели одинаковые исходные иммунологические параметры за исключением повышенного уровня экспрессии CD95+ в I группе, что может свидетельствовать о наличии разных условий, на фоне которых происходило развитие ИВЗ у детей I и II группы. С развитием инфекционного процесса появлялись отличия, показывая несостоятельность иммунного ответа у детей I группы, которые выражались в снижении относительного количества фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза, уменьшении стимулированного фагоцитарного числа. В течение первого года жизни у детей, перенесших ПНС, не отмечалось достоверного

увеличения параметров клеточного звена иммунитета и продолжалось снижение указанных параметров фагоцитоза.

У пациентов II группы отмечалась положительная динамика общего количества лимфоцитов и большинства их субпопуляций (CD3+, CD20+, CD4+, CD8+, CD56+лимфоцитов) как при развитии ЛИВЗ, так и в течение первого года жизни, отражая более адекватное функционирование иммунной системы. Кроме того, выявлено увеличение относительного количества фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза, а также фагоцитарного числа со второго полугодия первого года жизни.

Таким образом, тяжесть инфекционной патологии неонатального периода имеет длительное влияние на параметры иммунного профиля, нарушая нормальное функционирование иммунной системы на протяжении первого года жизни, тем самым подвергая указанный контингент детей подверженности инфекционным заболеваниям.

Микробиологическое исследование биологических сред выявило, что основными возбудителями ПНС и ЛИВЗ у недоношенных детей в 2003-2006 гг. являлись грамположительные микроорганизмы (*S.haemolyticus*, *Enterococcus* sp). Достоверных различий спектра микрофлоры у пациентов исследуемых групп не выявлено.

На основании ретроспективного анализа предложен алгоритм действий при выявлении высокого риска развития ПНС, который позволит своевременно скорректировать тактику ведения больных.

При проведении многофакторного анализа выделены и определены ранговые места шести наиболее информативных признаков, позволяющих прогнозировать развитие позднего неонатального сепсиса (4-6 сутки жизни), а также восьми наиболее информативных признаков, позволяющих прогнозировать исход у недоношенных детей с ПНС (7-21 сутки жизни) с чувствительностью 95% и специфичностью 80%.

ВЫВОДЫ

1. Факторами, на фоне которых происходит развитие ПНС, являются: сочетание экстрагенитальной патологии, наличие ОРВИ с высокой температурой тела во время данной беременности, три и более медицинских аборта, предшествующих беременности, повторные роды, частичная отслойка нормально расположенной плаценты, а также декомпенсированное состояние пищеварительной, респираторной систем и ЦНС в ранний неонатальный период.

2. Клиническая картина ПНС характеризуется сочетанием нескольких очагов инфекции, где первичным является инфекционная патология ЖКТ (75%), с последующим присоединением патологии респираторной системы (72,2%), ЦНС, систем, печени, экскреции (по 38,9%). Субкомпенсированное состояние пищеварительной, респираторной систем, ЦНС сохраняется до конца 2-го месяца жизни.

3. Лабораторные изменения при течении ПНС связаны со сниженными показателями эритроцитарных индексов (MCV, MCH), общего белка крови, нарастанием прямой фракции билирубина и синдромом цитолиза.

4. Выявлены клинико-лабораторные особенности течения ПНС, которые указывают на неблагоприятное течение заболевания: суммарный ИП > 2 баллов, снижение MCV, MCH, стойкая абсолютная лимфопения, снижение общего количества белка, увеличение количества общего билирубина и его фракций.

5. При развитии ПНС у недоношенных детей характерным является снижение относительного количества фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза, стимулированного фагоцитарного числа.

6. К концу первого года жизни у детей, перенесших ПНС, отмечается снижение абсолютного количества нейтрофилов, моноцитов, относительного

количества фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза, фагоцитарного числа, концентрации IgG, уровня ИЛ-8; увеличение абсолютного количества CD20+лимфоцитов и концентрации IgM. В течение первого года жизни наблюдается стойкое снижение параметров нейтрофильного фагоцитоза.

7. Информативными признаками, позволяющими прогнозировать развитие ПНС с чувствительностью 95 % и специфичностью 80 % на 4-6 сутки жизни, являются: наличие возвратов к ППП, содержание стандартных бикарбонатов, наличие ВЖК III степени, усредненный показатель сатурации кислорода, показатель анизоцитоза эритроцитов, отсутствие грудного вскармливания.

8. Информативными признаками, позволяющими прогнозировать исход с чувствительностью 95 % и специфичностью 80 % на 7-21 сутки жизни, являются: суммарный ИП, ИП пищеварительной системы, стойкая абсолютная лимфопения, ИП нервной системы, количество общего белка крови, ИП респираторной системы, показатель анизоцитоз эритроцитов, показатель среднего объема тромбоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Прогнозировать развитие ПНС на 4-6 сутки жизни возможно при наличии возвратов к ППП, содержании стандартных бикарбонатов (SBC) < 21 ммоль/л, наличии ВЖК III степени, усредненного показателя сатурации кислорода ≤ 70 %, показателе анизоцитоза эритроцитов > 16 %, отсутствии грудного вскармливания.

2. При выявлении высокого риска развития ПНС у недоношенного ребенка в возрасте 4-6 суток жизни рекомендуется использовать разработанный алгоритм для своевременной коррекции комплекса проводимой терапии.

3. Прогнозировать исход у детей с ПНС на 7-21 сутки жизни возможно при наличии суммарного ИП >1.7 баллов, ИП пищеварительной системы > 2,2

балла, стойкой абсолютной лимфопенией, ИП нервной системы > 2.4 балла, количестве общего белка крови ≤ 45 г/л, ИП респираторной системы > 2.0 балла, показателя анизоцитоза эритроцитов $> 18\%$, показателя среднего объема тромбоцитов > 11 фл.

4. Недоношенные дети с ПНС имеют отклонения параметров иммунного профиля в виде дисбаланса клеточного иммунитета и параметров нейтрофильного фагоцитоза, что требует наблюдения иммунолога в течение первого года жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В. В. Оценка состояния новорожденных, перенесших реанимационные мероприятия и искусственную вентиляцию легких [Текст] / В. В. Алексеев, Е. В. Братченко, Г. Р. Овинова // Интенсивная терапия в неонатологии. – Екатеринбург. – 2003. - № 3. – С. 58 – 61.
2. Антенатальные факторы риска нарушений центральной и почечной гемодинамики в период ранней адаптации новорожденных [Текст] / Г. А. Черданцева, О. А. Краева, Т. В. Качарина [и др.] // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии: матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. - Москва, 14–15 ноября 2005 г. – М., 2005. – С. 216-218.
3. Антонов А. Г. Объективные диагностические критерии сепсиса у новорожденных [Текст] / А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина, Ю. В. Соколовская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2005. - № 4 (5-6). – С. 113 - 115.
4. Аронскинд Е.В. Комплексная система оценки здоровья и прогнозирования исходов у недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / Е. В. Аронскинд. – Екатеринбург, 2007. – 50 с.
5. Ахмадеева Э. Н. Подходы к снижению частоты и тяжести перинатальной патологии [Текст] / Э. Н. Ахмадеева // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии: матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.- Москва, 14–15 ноября 2005 г. – М., 2005. – С. 25 – 28.
6. Бабак О. А. Опыт применения линезолида в комплексной терапии бактериальных инфекций у новорожденных детей [Текст] / О. А. Бабак, А. В. Дегтярева, Д. Н. Дегтярев [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2006. - № 6. – Т. 1. – С. 60-65.

7. Берсенев С. В. Клиника и системный иммунитет при тяжелых бактериальных инфекциях у детей в возрасте до одного года [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / С. В. Берсенев. – Екатеринбург, 2009. – 26 с.
8. Бирюкова Т. В. Иммунопатогенетические подходы к дифференциальной диагностике и лечению бактериальных инфекций у новорожденных детей различного гестационного возраста [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Т. В. Бирюкова – М., 2008. – 27 с.
9. Бобровицкая А. И. Многообразие клинических проявлений сепсиса у детей первого года жизни. [Текст] / А. И. Бобровицкая, Н. П. Кучеренко, К. К. Макаренко // Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания: материалы ежегодной научно-практической конференции. Евпатория, октябрь, 2004. – Евпатория, 2004. – С. 5-6.
10. Борисова Т. К. Клеточные механизмы иммунного ответа на Т-независимые антигены [Текст] / Т. К. Борисова // Успехи современной биологии. – 2002. – № 6. - Т. 122. – С. 608–619.
11. Брагина Н. К. Особенности лимфоидной системы недоношенных детей первого месяца жизни [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Н. К. Брагина. – М., 1990. – 23 с.
12. Василенко Л. В. Предупреждение внутриутробных пневмоний плода у беременных группы риска [Текст] / Л. В. Василенко, С. А. Степанов //Иммунология репродукции: материалы респуб. науч. конф. Иваново, апрель 2005 г. - Rus. J. of Immunology. – 2005. – Vol. 9, sup. 2. – P. 255.
13. Веденина Ю. А. Комплексная оценка состояния здоровья детей раннего возраста, перенесших церебральную ишемию в периоде новорожденности [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Ю. А. Веденина. – Екатеринбург, 2009. – 26 с.

14. Вельтищев Ю. Е. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного [Текст]: лекция для врачей / Ю. Е. Вельтищев, Г. М. Дементьева. – М., 2003. – 89 с.

15. Власова Е. В. Нарушения противоинфекционной защиты у детей на ранних этапах онтогенеза [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Е. В. Власова. – Екатеринбург, 2005. – 176 с.

16. Володин Н. Н. Особенности иммунологической адаптации у новорожденных в норме, при респираторном дистресс-синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии [Текст] / Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева, Д. Н. Дегтярев // *Int. J. on Immunorehabilitation*. – 1999. – Vol. 2, № 1. – P. 82 – 91.

17. Володин Н. Н. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей [Текст] / Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева, А. С. Симбирцев // *Int. J. on Immunorehabilitation*. – 2000. – Vol. 2, № 1. – P.175 – 185.

18. Володин Н. Н. Опыт применения иммуномодулятора ликопид у новорожденных детей различного гестационного возраста с затяжным течением пневмонии [Текст] / Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева // *Мед. картотека*. – 2000, № 3. – С. 24 – 26.

19. Володин Н. Н. Сепсис новорожденных и доказательная медицинская практика - новый подход к повышению качества медицинской помощи [Текст] / Н. Н. Володин, А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина [и др.] // *Педиатрия*.- 2003. - № 5. – С. 56 – 59.

20. Врожденные и наследственные заболевания: руководство по педиатрии / Под ред. П. В. Новикова. – М.: Династия, 2007. – 542 с.

21. Гельфанд Б. Р. Роль порталльной бактериемии и эндотоксинемии в патогенезе полиорганной недостаточности при перитоните. [Текст] / Б. Р. Гельфанд, Д. В. Матвеев, Н. А. Сергеева // *Вестник хирургии им. Грекова*.- 1999. - № 1.- С. 21-27.

22. Глуховец Б. И. Патология последа [Текст] / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – СПб., 2002. – 448 с.

23. Гутиерез Г. Гипоксия кишечника – двигатель СПОН. [Текст] / Г. Гутиерез, С. Маллик // Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии: сб. науч. трудов. – Архангельск, 1996. - С. 258-261.

24. Дегтярев Д. Н. Ближайшие и отдаленные последствия перинатальной гипоксии у детей различного гестационного возраста [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / Д. Н. Дегтярев. – М., 1999. – 49 с.

25. Дегтярева М. В. Комплексное исследование провоспалительных иммуноцитоклинов и функционального состояния лимфоцитов у новорожденных детей в норме и при патологии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / М. В. Дегтярева. – М., 1995. – 25 с.

26. Дегтярева М. В. Функциональное состояние иммунной системы новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода. Природа иммунной адаптации [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / М. В. Дегтярева. - М., 2000. – 46 с.

27. Дегтярева М. В. Клинико-лабораторные особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка эффективности иммунозаместительной терапии пентаглобином [Текст] / М.В. Дегтярева, Т.В. Бирюкова, Н.Н. Володин. - Педиатрия. – 2008. - № 1. - Т. 87. – С. 32-40.

28. Демин В. Ф. Патология новорожденных и детей раннего возраста. Лекции по педиатрии. Т. 2. [Текст] / В. Ф. Демин, С. О. Ключников, Г. А. Самсыгина. – М.: РГМУ. - 2002. - 440 с.

29. Демин В. Ф. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста [Текст] / В. Ф. Демин, С. О. Ключников, М. А. Ключникова // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 1. - Т. 4. – С.50 - 56.

30. Ефимов А. П. Системное представление о комплексном лечении и реабилитации детей с последствиями родовых травм [Текст] / А. П. Ефимов // Второй международный конгресс Восстановительная медицина и реабилитация. Москва, 20–21 сентября 2005 г. – М., 2005. – С. 24–25.

31. Жданов Г. Г. Проблемы гипоксии у реанимационных больных в свете свободно-радикальной теории [Текст] / Г. Г. Жданов, М. Л. Нодель // Вестник интенсивной терапии.- 1996.- № 1.- С. 23-28.

32. Журавлева Н. Е. Клинико-иммунологические параметры тяжело протекающего воспалительного процесса [Текст] / Н. Е. Журавлева //Иммунология репродукции: материалы респуб. науч. конф. Иваново, апрель 2005 г. - Rus. J. of Immunology.- 2005. – Vol. 9, sup. 2. – С. 258.

33. Зайцева Н. С. Влияние перинатальной гипоксии на некоторые иммунологические показатели новорожденных и их изменение при инфекционной патологии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Н. С. Зайцева. – М., 1995. – 26 с.

34. Зайцева О. В. Бронхообструктивный синдром у детей [Текст] / О. В. Зайцева // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 47–59.

35. Захарова С. Ю. Клинико-иммунологические особенности состояния здоровья детей раннего возраста, перенесших инфекционно-воспалительные заболевания в периоде новорожденности, и их реабилитация [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / С. Ю. Захарова. – Екатеринбург, 1998. – 51 с.

36. Иванов Д. О. Особенности соматического и неврологического статусов детей, перенесших неонатальную реанимацию [Текст] / Д. О. Иванов, К. И. Пшеничная, Л. И. Вассерман // Интенсивная терапия в неонатологии. – Екатеринбург, 2003. - № 3. – С.62 – 69.

37. Иванов Д. О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / Д. О. Иванов. – СПб., 2002. – 48 с.

38. Иванов Д. О. Особенности клинического анализа крови при двух вариантах неонатального сепсиса у детей, родившихся на сроке гестации более 32 недель [Текст] / Д. О. Иванов, Н. П. Шабалов // Педиатрия. – 2000. - №3. – С. 84 - 91.

39. Исаков Ю. Ф. Сепсис у детей [Текст] / Ю. Ф. Исаков, Н. В. Белобородова. - М.: Издатель Мокеев, 2001. - 368 с.

40. Ицкович А. И. Катамнестическое наблюдение за состоянием здоровья детей, родившихся недоношенными [Текст] / А. И. Ицкович, М. Г. Шегеда, Н. П. Блохина // Пути повышения эффективности медицинской помощи детям: материалы X съезда педиатров России. Москва, 2005. – М., 2005. – С. 462.

41. Карачунская Е. М. Особенности течения тяжелых перинатальных постгипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей различного гестационного возраста [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Е. М. Карачунская. – М., 2000. – 23 с.

42. Карцева Т. В. Проспективное наблюдение детей раннего возраста, родившихся недоношенными [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Т. В. Карцева. – Новосибирск, 1999. – 22 с.

43. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры [Текст]: лекция для врачей / Н. Ю. Каширская. - М., 2002. – 24 с.

44. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных [Текст]: методические рекомендации РАСПМ, 2000. – М., 2000. – 40 с.

45. Ключников С. О. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста [Электронный ресурс]: авторские лекции по педиатрии / С. О. Ключников, В. Б. Болдырев, В. Ф. Демин. Электрон. дан. – М., 2005.- Режим доступа: <http://www.rsmu.ru>. – 22.12.2009.

46. Коваль Г. С. Клинико-иммунологические критерии риска развития и обоснование тактики терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у глубококонедоношенных детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Г. С. Коваль. – М., 1998. – 24 с.

47. Коваль Г. С. Особенности иммунитета глубококонедошенных новорожденных при инфекционно-воспалительных заболеваниях [Текст] / Г. С. Коваль, С. А. Самсыгин, Л. К. Кузнецова // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 2. - Т. 44. – С. 8–11.

48. Ковтун О. П. Принципы диагностики и лечения перинатальных повреждений нервной системы у детей [Текст]: методические рекомендации / О. П. Ковтун, Н. Е. Громада, О. А. Львова. – Екатеринбург, 2001. – 42 с.

49. Козлова Е. М. Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / Е. М. Козлова. – Нижний Новгород, 2009. – 43 с.

50. Коньчев А. В. Синдром полиорганной недостаточности при сепсисе [Текст] / А. В. Коньчев // Вестник хирургии им. Грекова. - 1987. - № 11. - С. 139-144.

51. Коничева И. Н. Особенности течения синдрома эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе [Текст]: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / И. Н. Коничева. – Екатеринбург, 2000. – 25 с.

52. Корнева М. Ю. Факторы риска и уровень внутриутробного инфицированности новорожденных детей [Текст] / М. Ю. Корнева, Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников // Пути повышения эффективности медицинской помощи детям: материалы X съезда педиатров России. Москва, февраль, 2005. – М., 2005. – С. 250.

53. Костюченко А. Л. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине [Текст] / А. Л. Костюченко Э. Д. Костин, А. А. Курагин. - СПб.- 1996.

54. Краснов М. В. Особенности клеточного и гуморального иммунитета детей с низкой массой тела (менее 1500 г) при внутриутробном инфицировании [Текст] / М. В. Краснов, Т. А. Полякова // Матер. III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. Москва, 11–13 сентября 2000 г. – М., 2000. – С. 29-30.

55. Краснов М. В. Особенности становления иммунологической реактивности у доношенных и недоношенных новорожденных детей [Текст] / М. В. Краснов // Диагностика и лечение. – 1995. – № 3. – С. 57–60.

56. Крыжановский Г. Н. Нейроиммунопатология [Текст]: руководство / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, Н. В. Сепиашвили [и др.]. - М.: Изд-во НИИ общ. патологии и патофизиологии РАН. – 2003. – 438 с.

57. Кузин В. Ф. Роль компьютерных систем в снижении показателей перинатальной заболеваемости и смертности [Текст] / В. Ф. Кузин, Е. Н. Зарубина // Материалы III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. Москва, 2000. - М., 2000. - С. 217-218.

58. Кулагина Н. Н. Опыт работы по изучению эхографических данных паренхимы вилочковой железы у часто болеющих детей раннего возраста [Текст] / Н. Н. Кулагина, Ю. Ю. Фисенко, М. И. Пыков // Пути повышения эффективности медицинской помощи детям: материалы X съезда педиатров России. Москва, февраль, 2005. – М., 2005. – С.282.

59. Кулаков В. И. Морально-этические проблемы перинатальной медицины: маловесные дети [Текст] / В. И. Кулаков, Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 1. – С. 3–7.

60. Кулакова Е. В. Заболеваемость детей раннего возраста [Текст] / Е. В. Кулакова // Современные проблемы педиатрии: мат. VIII съезда педиатров России. – М., 1998. – С. 40.

61. Лыскина Г. А. Определение уровня прокальцитонина в педиатрической практике [Текст] / Г. А. Лыскина, И. А. Дронов, Г. В. Тугаринова [и др.] // Педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 32 – 44.

62. Максименя Г. Г. Медико-социальные аспекты рождения низковесных новорожденных и особенности их психофизического развития в первые три года жизни [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Г. Г. Максименя. – Минск, 1993. – 25 с.

63. Макхулия Х. М. Этиологическая характеристика нозокомиальных пневмоний у недоношенных детей и стратегия антибактериальной терапии [Текст] / Х. М. Макхулия, М. В. Кушнарера, Г. М. Дементьева // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы II Российского конгресса. Москва, октябрь, 2002. – М., 2002. – С. 200.

64. Морозова И. М. Роль антенатальных и генетических факторов в созревании иммунной системы у детей раннего возраста [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / И. М. Морозова. – М., 1998. – 16 с.

65. Наговицин Е. Б. Оценка роли инфекционных факторов в формировании перинатальной смертности [Текст] / Е. Б. Наговицин, О. В. Островская, Н. М. Ивахнишина [и др.] // Пути повышения эффективности медицинской помощи детям: материалы X съезда педиатров России. Москва, февраль, 2005. – М., 2005. – С. 367.

66. Назаров П. Г. Врожденный иммунитет и защита от инфекций [Текст] / П. Г. Назаров // Иммунология репродукции: материалы респуб. науч. конф. Иваново, апрель 2005г. - Rus. J. of Immunology. – 2005. – Vol. 9. - Sup. 2. – P.51 – 55.

67. Нгуен Т. Ч. Особенности лимфоцитарной и моноцитарно-макрофагальной системы у недоношенных детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Т. Ч. Нгуен. – М., 1990. – 24 с.

68. Олендарь Н. В. Особенности поздней неонатальной адаптации недоношенных детей с очень низкой массой [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Н. В. Олендарь. – Ярославль, 2000. – 23 с.

69. Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание [Текст]: матер. учеб. семинара Европейского бюро ВОЗ / Европейское бюро ВОЗ. – Женева, 2002. – 173 с.

70. Особенности системы иммунитета недоношенных детей у матерей с гестозом [Текст] / А. Г. Антонов, Н. В. Евтеева, Н. С. Логинова [и др.] // Проблемы беременности. – 2000. – № 1. – С. 80–83

71. Ошхунова Ж. М. Моделирование роста недоношенных детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Ж. М. Ошхунова. – М., 1998. – 22 с.

72. Плаксина А. Г. Патохимические особенности критического состояния у детей первого года жизни с гнойно-воспалительными заболеваниями [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03, 03.01.04 / А. Г. Плаксина. – Омск, 2010. – 22 с.

73. Полетаев А. Б. Инфекция матери как причина патологии плода и новорожденного (профилактика нарушений с точки зрения иммунолога) [Текст] / А. Б. Полетаев, Т. С. Будыкина, С. Г. Морозов [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2001. – № 1. - Т. 2. – С. 110 – 116.

74. Постников С. С. Применение и безопасность фторхинолонов в педиатрии [Текст] / С. С. Постников // Практика педиатра. – 2007, сентябрь. – С. 5–9.

75. Принципы профилактики, диагностики и лечения ретинопатии недоношенных детей [Текст] / Н. Н. Володин, Д. Н. Дегтярев, Е. Н. Байбарина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 4. - Т. 2. – С. 43–48.

76. Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных [Текст]: матер. симпозиума. Москва, 31 октября–1 ноября 2000 г. – М., 2000.

77. Пушкарева Ю. Э. Клинические, микробиологические, и иммунологические особенности вентилятор - ассоциированного трахеобронхита у новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью. [Текст] автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Ю. Э. Пушкарева. – Екатеринбург, 2010. – 24 с.

78. Респираторный дистресс - синдром новорожденных / М. В. Фомичев, С. Л. Иванов, И. О. Мельне [и др.]. – Екатеринбург, 2007. – 482 с.

79. Рокицкий М. Р. Хирургический сепсис у детей: клинико-бактериальные аспекты [Текст] / М. Р. Рокицкий, П. Н. Гребнев, А. А. Ахунзянов // Росс. Мед. журнал. – 2000. – № 1. - Т. 2.– С. 21 – 24.

80. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей [Текст] / Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева, А. С. Симбирцев и др. // Междунар. журн. иммунореабилитации. – 2000. – № 1. - Т. 2. – С. 175–185.

81. Романенко Е. С. Клинико-иммунологические особенности острого обструктивного бронхита и пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Е. С. Романенко. – М., 2003. – 23 с.

82. Румянцева С. А. Неврологические расстройства при синдроме полиорганной недостаточности [Текст] / С. А. Румянцева, А. И. Федин. – М.: РКИ Соверо-пресс, 2002. – 252 с.

83. Самсыгина Г. А. Антибиотикотерапия в неонатологии [Текст] / Г. А. Самсыгина // Педиатрическая фармакология. – 2003. – № 1. - Т.1. – С. 66 – 70.

84 Самсыгина Г. А. Микробная контаминация плода и новорожденного [Текст] / Г. А. Самсыгина, Д. Б. Лаврова, А. В. Михайлов // Внутриутробные инфекции плода и новорожденного: материалы Всерос.междисципли. науч.-практ. конф. Саратов, май, 2000. - Саратов, 2000. – С. 141.

85. Самсыгина Г. А. Антибактериальная терапия сепсиса у детей. [Текст] / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2003. – Приложение № 2 – 12 с.
86. Самсыгина Г. А. Антимикотическая и иммунокорригирующая терапия тяжелых форм кандидоза [Текст] / Г.А. Самсыгина // Человек и лекарство: материалы VII нац. конгр. - Межд. журнал мед. подготовки. - 2000. - № 4. – С. 16– 18.
87. Самсыгина Г. А. Сепсис [Текст] / Г. А. Самсыгина, М. В. Дегтярева // Неонатология: национальное руководство. – М., 2007. – С. 673-687.
88. Самсыгина Г. А. Этиология гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных [Текст] / Г. А. Самсыгина, Н. В. Герасимова, Г. Д. Першина // Человек и лекарство: материалы VII нац. конгр. - Межд. журнал мед. подготовки. - 2000. - № 4. – С. 28 – 30.
89. Самсыгина Г. А. Сепсис новорожденных. [Текст] / Г. А. Самсыгина, Н. П. Шабалов // Приложение к журналу “Архив патологии”. – 2003. - 48с.
90. Самсыгина Г.А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии [Текст] / Г.А. Самсыгина.– М.: РГМУ, 2002. – 16 с.
91. Сахарова Е. С. Становление психомоторных функций и прогнозирование отклонений в развитии глубоко недоношенных детей на 1–2 году жизни [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / Е. С. Сахарова. – М., 2003. – 43 с.
92. Сепиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы [Текст] / Р. И. Сепиашвили. – М.: Медицина - Здоровье, 2003.- 240 с.
93. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого - анатомическая диагностика. [Текст]: практическое руководство / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – 176 с.

94. Серенко А. Ф., Ермакова В.В. Социальная гигиена и организация здравоохранения [Текст] / А.Ф. Серенко, В.В. Ермакова. – М.: Медицина, 1984. – 640 с.

95. Сизов Д. Н. Синдром последовательных органных повреждений у пациентов в критических состояниях [Текст] / Д. Н. Сизов, А. Л. Костюченко, А. Н. Бельских // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 2. – С. 22–25.

96. Синюгина Т. Н. Клинико-иммунологическая характеристика детей первого года жизни, родившихся недоношенными, в зависимости от гестационного возраста и заболеваний периода новорожденности [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Т. Н. Синюгина. – Томск, 1997. – 22 с.

97. Скворцов И. А. Детство нервной системы [Текст] / И. А. Скворцов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С. 80 – 84.

98. Скрипец П. П. Прогнозирование и профилактика тяжелых исходов ретинопатии недоношенных [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / П. П.Скрипец. – М., 2003. – 22 с.

99. Соколовская М. А. Факторы риска и профилактика развития синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных с первичным поражением центральной нервной системы и легких [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / М. А. Соколовская. – Томск, 2008. – 22 с.

100. Старченко А. А. Сепсис – нейроиммунологическая проблема [Текст] / А. А. Старченко // Цитокины и воспаление. Материалы межд. научно-прак. школы-конфер. – СПб., 2002. – С. 58 - 59.

101. Сухих Г. Т. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности [Текст] / Г. Т. Сухих, Л. В.Ваньков //Иммунология репродукции: материалы респуб. науч. конф. Иваново, апрель 2005 г. - Rus. J. of Immunology. – 2005. – Vol. 9. - Sup. 2. – С. 103 – 107.

102. Тареева Т. Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции: автореф. дис... д-ра мед. наук [Текст] / Т. Г. Тареева. - Москва, 2000. – 32с.

103. Таточенко В. К. Значение лекарственной устойчивости микроорганизмов в педиатрической практике [Текст] / В. К. Таточенко, М. Д. Бакрадзе // Практика педиатра. – 2009, декабрь. – С. 5-11.

104. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности. [Текст]: пособие для врачей / НИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; под ред. Н. В. Белобородовой. – Москва, 2008. – 76 с.

105. Тузанкина И. А. Иммунотерапевтические технологии в клинической практике [Текст] / И. А. Тузанкина, В. А. Черешнев // Современные средства и технологии для лечения и иммунореабилитации в педиатрии: материалы IV регион. конф. Екатеринбург, март, 2000 г. – Екатеринбург, 2000. - С. 3 – 14.

106. Тузанкина И. А. Иммунопатологические состояния в педиатрической практике [Текст] / И. А. Тузанкина, О. А. Синявская, В. Н. Шершнев. - Екатеринбург, 1998. – 135 с.

107. Тузанкина И. А. Иммунологические механизмы нарушения противoinфекционной защиты у новорожденных и детей первого года жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы [Текст] / И. А. Тузанкина // Вестник Урал. мед. академ. науки. – 2003. – № 2. – С. 53–57.

108. Токовая Е. И. Раннее нервно-психическое развитие детей, родившихся глубоко недоношенными [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Е. И. Токовая. – М., 2002. 23 с.

109. Устинович А. А. Особенности становления иммунитета у недоношенных новорожденных и детей с внутриутробной гипотрофией в динамике неонатального периода [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / А. А. Устинович. – Минск, 1992. – 26 с.

110. Узунова А. Н. Изменение показателей популяций и субпопуляций лимфоцитов при остром обструктивном бронхите у детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / А. Н. Узунова, Е. С. Романенко, Н. А. Лошкарева // Материалы Объединенного иммунологического форума. - Rus. J. of Immunology. – 2004. - Vol. 9. - Sup. 1. – P.181.

111. Факторы риска и прогнозирование ретинопатии недоношенных [Текст] / Е. И. Сидоренко, И. И. Аксенова, В. П. Гераськина [и др.] // Рос. мед. журн. – 2000. – № 5. – С. 30–33.

112. Федорова Л. А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Л. А. Федорова. – СПб., 2003. – 22 с.

113. Фельде О. Н. Состояние здоровья новорожденных детей, рожденных от матерей с осложненным течением беременности [Текст] / О. Н. Фельде, А. М. Алискандиев, Н. К. Рамазаниов // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы II Российского конгресса. Москва, октябрь, 2003 г. – М., 2003. – С. 210.

114. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы [Текст] / Р. М. Хаитов. – М.: ВИНТИ РАН. – 2001. – 223 с.

115. Хмелевская И. Г. Некоторые показатели иммунной адаптации у новорожденных различного гестационного возраста [Текст] / И. Г. Хмелевская, Т. А. Егорова, Л. В. Ковальчук // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы II Российского конгресса. Москва, октябрь, 2003 г. – М., 2003. – С. 210 – 211.

116. Цинзерлинг В. А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений [Текст] / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – СПб.: ЭЛБИ-СПБ. - 2002.- 325с.

117. Цыбулькин Э. К. Современные подходы к оценке тяжести состояния и модели предсказания прогноза у больных в педиатрическом отделении интенсивной терапии [Текст] / Э. К. Цыбулькин, М. Д. Иванеев // Международные медицинские обзоры. – 1994. – № 5. - Т. 2. – С. 312–318.

118. Цыбулькин Э.К., Меньшугин И.Н., Жуковский К.А. Клинические аспекты работы детского реанимационно-консультативного центра с автоматизированной консультативной системой [Текст] / И. Н. Меньшугин, К. А. Жуковский // Вычислительная диагностика в практике экстренной и специализированной помощи в педиатрии. Сб. науч. тр. под ред. И. М. Воронцова, Е. В. Гублера.- Л., 1984. - с. 41-48.

119. Чаленко В. В. Классификация острых нарушений органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности [Текст] / В. В. Чаленко //Анестезиология и реаниматология. - 1998. - № 2. - С. 25 – 30.

120. Чернышов А. К. Динамика микробного пейзажа ОРИТ многопрофильного детского стационара за 10 лет [Текст] / А. К. Чернышов, З. Г. Закирова, Т. В. Пядочкина // Интенсивная терапия в неонатологии. – 2003. - № 3. – С. 37 – 39.

121. Шабалов Н. П. Сепсис новорожденных [Текст] / Н. П. Шабалов, Д. О. Иванов, Н. Н. Шабалова // Новости фармакотерапии. – 2000. - № 7. – С. 62 – 69.

122. Шабалов Н. П. Особенности соматического и неврологического статусов детей, перенесших неонатальную реанимацию [Текст] / Н. П. Шабалов, Д. О. Иванов, В. А. Любименко// Педиатр. Мед. Академия. – СПб., 2005. – С. 11-19.

123. Шабалов Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации новорожденных [Текст] / Н. П. Шабалов, Д. О. Иванов, Н. Н. Шабалова // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 89–91.

124. Шабалов Н.П. Сепсис новорожденных [Текст] / Н. П. Шабалов, Д. О. Иванов // Неонатология. – 2006. – Т. 2. С. 7 - 43.

125. Шатилло И. М. Состояние гуморальных факторов неспецифической защиты у недоношенных новорожденных с гипербилирубинемией и инфекционной патологией [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / И. М. Шатилло. – Минск, 1997. – 27 с.

126. Шищенко В. М. Комплексная реабилитация недоношенных детей с перинатальным поражением в стационаре второго этапа выхаживания [Текст] / В. М. Шищенко // Педиатрия. – 2001. – № 3. – С. 96–99.

127. Эффективность работы кабинета катамнеза маловесных детей при областной детской поликлинике г. Воронежа [Текст] / И. И. Логвинова, А. П. Швырев, В. Г. Середняк [и др.] // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии: матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. Москва, 14–15 ноября 2005 г. – М., 2005. – С. 121–122.

128. Яковлев С. В. Клиническое значение резистентности микроорганизмов для выбора режима антибактериальной терапии в хирургии [Текст] / С. В. Яковлев // Consilium Medicum. – 2001. – С. 11–14.

129. Ярилин А. А. Основы иммунологии [Текст] / А. А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.

130. Яцык Г. В. Нервно-психическое развитие глубоко недоношенных детей [Текст] / Г. В. Яцык // Дет. доктор. – 2001. – № 3. – С. 8–10.

131. Яцык Г. В. Диагностика врожденных бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших ИВЛ в неонатальном периоде [Текст] / Г. В. Яцык, И. В. Давыдова, Е. Н. Цыгина [и др.] // Практика педиатра. Неонатология. - 2008, март. - С. 11–16.

132. Яцык Г.В. Сепсис новорожденных. Современные проблемы диагностики и лечения [Текст] / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардинова // Практика педиатра. – 2009, февраль. - С. 6–9.

133. A quantitative review of mortality and developmental disability in extremely premature newborns [Text] / J. M. Lorenz, D. E. Wooliever, J. R. Jetton [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 1998, May. – Vol. 152. - № 5. – P. 425–435.

134. A randomised, double blind, placebo controlled trial of the effect of theophylline in prevention of vasomotor nephropathy in very preterm neonates with respiratory distress syndrome [Text] / D. B. Bartels, L. Kreienbrock, O. Dammann [et al.] // Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed. – 2006. – № 91. – P. F80–F84.

135. Ader R. Conditioning and immunity: An update [Text] / R. Ader, N. Cohen // Psychoneuroimmunology. – New York: Academic Press, 2001. – P. 3–34.

136. Bellig L. Neonatal Sepsis [Text] / L. Bellig, B. Ohning // eMedicine. - 2004. – 132 c.

137. Blackwell T. S. Nuclear factor kB: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therap. [Text] / T. S. Blackwell, J. W. Christman, L. H. Lancaster // Intens. Care Med. – 1998. – Vol. 24. – P. 1131–1138.

138. Bone R. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation [Text] / R. Bone // Critical Care Medicine, 1996. - Vol. 24. – Sup. 1. - P. 163-172.

139. Bonhoeffer J. Immunisation of premature infants [Text] / J. Bonhoeffer, C.-A. Siegrist, P. T. Heath // Arch. Dis. Child. – 2006. – № 91. – P. 929–935.

140. Bryce J. WHO estimates of the causes of death in children [Text]. J. Bryce, C. Boschi-Pinto, K. Shibnya [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 365. - P. 1147.

141. Campbell J. Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study [Text] / J. Campbell, E. Zaccaria, C. Baker // Pediatrics. – 2000. - Vol. 105. – P. 1041.

142. Carding S.R. The importance of gamma delta T cells in the resolution of pathogen-induced inflammatory immune responses [Text] / S.R. Carding, P.J. Egan // *Immunol. Rev.* – 2000. – Vol. 173. – P. 98 – 108.

143. Czaja A.S. Readmission and late mortality after pediatric severe sepsis [Text] / A. S. Czaja, J. J. Zimmerman, A. B. Nathens // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123 (3). – P. 849-857.

144. Deneus V. Lymphocyte countation as a function of age / V. Deneus, P. Lydyard, M. de Broyere // *Immunology today* . – 1996. - № 1. – P. 1 – 113.

145. Does rural or urban residence make a difference to neonatal outcome in premature birth? [Text] / M. E. Abdel-Latif, B. Bajuk, J. Oei [et al.] // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2006. – № 91. – P. F251–F256.

146. Doyle L. W. Postnatal corticosteroids in preterm infants: systematic review of effects on mortality and motor function [Text] / L. W. Doyle, P. Davis // *J. Paediatr. Child Health.* – 2000. – № 36. – P. 101–107.

147. Eggermont E. Long-term results following premature birth [Text] / E. Eggermont // *Verb. K. Acad. Geneesk. Belg.* – 1996. – Vol. 58. - № 2. – P. 141–154.

148. Elder D. E. Autopsy after death due to extreme prematurity [Text] / D. E. Elder, J. M. Zuccollo // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – P. F270–F272.

149. Feige A. Mortality and morbidity of small premature infants (<1500 g) in relation to presentation and delivery mode [Text] / A. Feige, A. Douros // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* – 1996, Mar. – Vol. 200. - № 2. – P. 50–55.

150. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure [Text] / C. M. Law, A. W. Shiell, M. A. Newsome [et al.] // *Circulation.* – 2002. – № 105. – P. 1088–1092.

151. Hampson F. G. Disseminated sepsis due to a Panton-Valentine leukocidin producing strain of community acquired meticillin resistant *Staphylococcus aureus*

and use of intravenous immunoglobulin therapy [Text] / F. G. Hampson, S. W. Hancock, R. A. Primhak // Arch. Dis. Child. – 2006. – № 91.- P. F312-314.

152. Harrison C. M. Exhaled breath measures of inflammation: are they useful in neonatal chronic lung disease? [Text] / C. M. Harrison, C. C. Andersen // Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed. – 2005. – № 90. – P. F6–F10.

153. Hitti J. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less [Text] / J. Hitti, P. Tarczy-Hornoch, J. Murphy // Obstet. Gynecol. – 2001. – № 98. – P. 1080–1088.

154. Holm S. Extremely premature infants – who will decide their fate? [Text] / S. Holm // Ugeskr. Laeger. – 1997, Dec. – № 159 (50). – P. 7473.

155. Holt P.G. The development of the immune system during pregnancy and early life [Text] / P.G. Holt, C.A. Jones // Allergy. – 2000. – Vol. 55. – P. 688 – 697.

156. Hospital Volume and Neonatal Mortality Among Very Low Birth Weight Infants [Text] / D. B. Bartels, D. Wypij, P. Wenzlaff [et al.] // Pediatrics. – 2006, June. – Vol. 117. - № 6. – P. 2206–2214.

157. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers [Text] / L. Y. Chien, R. Whyte, K. Aziz [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2001. – № 98. – P. 247–252.

158. Kaufman D. Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants [Text] / D. Kaufman, K. Fairchild // Clinical Microbiology Reviews. – 2004. – Vol. 173. – P. 638.

159. La Pine T. R. Outcome of Infants Weighing Less Than 800 Grams at Birth: 15 Years` Experience [Text] / T. R. La Pine, J. C. Jackson, F. C. Bennett // Pediatrics. – 1995. – № 96. – P. 479–483.

160. Lawhon G. Providing developmentally supportive care in the newborn intensive care unit: an evolving challenge [Text] / G. Lawhon // J. Perinat. Neonatal. Nurs. – 1997, Mar. – Vol. 10. - № 4. – P. 48–61.

161. Lercher P. Birth weight, education, environment, and lung function at school age: a community study in an alpine area [Text] / P. Lercher, R. Schmitzberger // *Eur. Respir. J.* – 1997, Nov. – Vol. 10. - № 11. – P. 2502 – 2507.

162. Lewis J. G. Intestinal permeability and systemic infection in critically ill patients: effect of glutamine [Text] / J. G. Lewis // *Critical Care Med.* – 2005. – Vol. 33. - № 5. – P. 1125-1135.

163. McPhillips M. Effects of replicating primary-reflex movements on specific reading difficulties in children: a randomised, double-blind, controlled trial [Text] / M. McPhillips, P. G. Hepper // *Lancet.* – 2000. – № 355. – P. 537–541.

164. Muscularity and fatness of infants and young children born small or large-for-gestational-age [Text] / M. L. Hediger, M. D. Overpeck, R. J. Kuczmarski [et al.] // *Pediatrics.* – 2002. – № 102. – P. 1

165. Neuer A. Intrapartale Schnellerdiagnostik von Gruppe-B-streptokokken bei Risikogruppen – ein Methodenvergleich [Text] / A. Neuer, L. Zabel, A. Schubert // *Clin. Lab.* – 1996. – V. 42. – P. 1047 – 1051.

166. Neubert R.T. Assessing lymphocyte functions in neonates for revealing abnormal prenatal development of the immune system [Text] / R.T. Neubert, I. Delgado // *Teratog Carcinog Mutagen.* – 2000. – Vol. 20 (4). – P. 171 – 193.

167. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992–1995 [Text] / M. Hack, D. Wilson-Costello // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2000, Jul. – Vol. 15. - № 7. – P. 725–731.

168. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys [Text] / Y. Chen, R. Dales, M. Tang [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – № 155. – P. 191–197.

169. Ottolini M. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn [Text] / M. Ottolini, K. Lundgren, L. Mirkinson [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2002. – Vol. 22. – P. 430.

170. Parental perspectives of the health status and health-related quality of life of teen-aged children who were extremely low birth weight and term controls [Text] / S. Saigal, P. L. Rosenbaum [et al.] // *Pediatrics*. – 2000, Mar. – № 105. – P. 569–574.

171. Pelkonen A. S. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm [Text] / A. S. Pelkonen, A. L. Hakulinen, M. Turpeinen // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997, Oct. – № 156. – P. 1178–1184.

172. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns [Text] / D. B. Bartels, L. Kreienbrock, O. Dammann [et al.] // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – F53–F59.

173. Redline R. W. Maureen hack placental and other perinatal risk factors for chronic lung disease in very low birth weight [Text] / R. W. Redline, D. Wilson-Costello // *Infants Pediatr. Res.* – 2002. – № 52. – P. 5.

174. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight [Text] / S. Saigal, L. A. Hoult, D. L. Streiner [et al.] // *Pediatrics*. – 2000, Feb. – № 105 (2). – P. 325–331.

175. Stoll B. Infections of the Neonatal Infant [Text] / B. Stoll, R. Behrman, R. Kliegman // *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Elsevier. – 2004.

176. Thome U. H. Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation [Text] / U. H. Thome, W. A. Carlo, F. Pohlandt // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – P. F466 – F473.

177. Tom-Revzon C. Strategic use of antibiotics in the NICU [Text] / C. Tom-Revzon // *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*. – 2004. - Vol. 18. – P. 241.

178. Tracey K. J. The inflammatory reflex [Text] / K. J. Tracey // *Nature*. – 2002. – Vol. 42. – P. 853–859.

179. UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome [Text] / L. Haines, A. R. Fielder, H. Baker // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – P. F240–F244.

180. Vergnano S. Neonatal sepsis: an international perspective [Text]/ S. Vergnano // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.- 2005. – Vol. 90. - P. 220.

181. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996 [Electronic resource] / J. A. Lemons, C. R. Bauer, W. Oh [et al.] // Pediatrics. – 2001, Jan. – Vol. 107. - № 1. – P. E1.

182. Weizman Z. Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents. / Z. Weizman, G. Asli, A. Alsheikh // Pediatrics. - 2005. - Vol. 115. – P. 5.

183. Wheater M. Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very low birth weight infants. / M. Wheater // Dev Med Child Neurol. – 2000. - Vol. 42. - P. 364.

184. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants [Text] / M. S. Kramer, I. Morin, H. Yang [et al.] // Pediatrics. – 2002. – № 141. – P. 538 – 542.

185. Zachariae R. Hypnosis and Immunity [Text] / R. Zachariae // Psychoneuroimmunology / ed. R. Ader, D. L. Felten, N. Cohen. – New York: Academic Press, 2001. – P. 133–160.

186. Zaw W. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards [Text] / W. Zaw, R. Gagnon, O. da Silva // Pediatrics. – 2003. – № 111. – P. 1273–1277.

187. Zafar N. Improving survival of vulnerable infants increases neonatal intensive care unit nosocomial infections rate [Text] / N. Zafar, C. Wallace, P. Kieffer [et al.] // Arch Pediatr Adolesc Med. – 2001. – Vol. 155. – P. 1098.

188. Zaidi A. Rejection criteria for endotracheal aspirates from pediatric patients [Text] / A. Zaidi, L. Reller // J clin Microbial. – 1996. – Vol. – 34(2). – P. 352.

**Приложение №1. Нейросоматовегетативный портрет новорожденного
(НейСВ)**

	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
ЦЕНТРАЛЬНАЯ И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА				
Неврологический статус	Периодическое беспокойство, умеренные гипертонус и гиперрефлексия, оживление ф/з рефлексов, повышение сухожильных рефлексов	Вялость, гипотония, гипорефлексия, смена периодов вялости и беспокойства гиперестезия, судорожная готовность, негрубая очаговая симптоматика	Апатия, адинамия, атония, арефлексия, судороги клонические, клонико-тонические, грубая очаговая симптоматика	Атония, адинамия, арефлексия, тонические судороги, судорожный статус, грубая очаговая, симптоматика, бульбарные расстройства, фиксированные расширенные зрачки
Сознание	Сохранено	Снижено до сопора	Кома 1	Кома 2, 3
НСГ	ПВК 1 ст, умеренный ПВО (сохраняется 1–2 недели).	Негрубая ПВИ, ПВО (сохраняется 3 недели), ПВ-ИВК 2 ст.	Грубая ишемия, ПВД, ПВ-ИВК 3ст.	Отек мозга, ПВ-ИВК 4 ст., окклюзия ликворопроводящих путей
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА				
Сердечная деятельность	ЧСС 115–180 в мин.,	ЧСС 180–200 или 100–120 в мин.,	ЧСС 200–225 или 60–100 в мин.	ЧСС < 60 или > 225 в мин.
Проявления сердечной недостаточности	Нет	Развитие СН 1 ст.	Развитие СН 2 ст.	Развитие СН 3 ст.
Центральная гемодинамика	Пульс на лучевой артерии удовлетворительных характеристик, АД в пределах нормы, соотношение $Ps \setminus АД = N$	Пульс на лучевой артерии со сниженными характеристикам и сист. АД: донош.<80 мм рт. ст., недонош.<65мм рт. ст., АД относительно стабильно	Пульс на локтевой артерии сист. АД: донош.<50 мм рт. ст., недонош.<40 мм рт. ст., инотропная поддержка эффективна, АД нестабильно	PS в подмышечной впадине сист. АД: донош.<40 мм рт. ст., недонош.<25 мм рт. ст., инотропная поддержка неэффективна даже на высоких дозах

Мониторинг АД и Ps	Нет показаний, АД-норма	Периодически по показаниям сист. АД: дон.<80 мм рт. ст., недон.<65 мм рт. ст.	Показан мониторинг сист. АД: дон.<50 мм рт. ст., недон.<40 мм рт. ст.	Показан мониторинг сист. АД: дон.<40 мм рт. ст., недон.<25 мм рт. ст.
РЕСПИРАТОРНАЯ СИСТЕМА				
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Дыхание (визуально)	40–60 в мин.	Учащенное, поверхностное, 60–70 в мин.	Форсированное, неритмичное 70–90 в мин.	Повторяющиеся апное, патологические типы дыхания, > 90 в мин.
Биомеханика Дыхания	Нет нарушений.	Раздувание крыльев носа, умеренное западение межреберий	Выраженное западение межреберий, умеренное втяжение грудины и западение	Выраженное втяжение грудины и западение эпигастрия
Дыхание (аускультивно)	Пуэрильное, проводится по всем полям	Ослабленное равномерно, умеренно	Ослаблено значительно, локально	Не проводится
Шунто-диффузионные расстройства	Цианоза нет	Периоральный цианоз или акроцианоз	Общий цианоз, умеренно выраженный	Выраженный общий цианоз
PO ₂ / FiO ₂	Норма	PO ₂ /FiO ₂ >250 мм рт.ст	PO ₂ /FiO ₂ 100–250мм рт. ст.	PO ₂ /FiO ₂ <100мм рт. ст.
Рентгенография грудной клетки	Норма	Поствентиляционный трахеобронхит, РДС 1 ст. без ИВЛ	Дренированный или ненапряженный пневмоторакс, сегментарная пневмония, РДС 2–3 ст., начинающийся отек легких	Эмфизема, напряженный пневмоторакс, тотальная пневмония, синдром «белого легкого», отек легких, синдром «шокового легкого», пневмоперикард, пневмомедиастинум
Кислородотерапия	Нет показаний	Вспомогательная ИВЛ, СРАР	Продленная традиционная ИВЛ	Жесткие параметры ИВЛ, ВЧИВЛ

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА				
Моторная и эвакуаторная функция	Отсутствие пареза кишечника, отсутствие патологического отделяемого по желудочному зонду, остаточный объем желудочного содержимого не более 10% от объема предыдущего кормления, пальпация живота: доступность пальпации, мягкий, безболезненность, аускультативно активная перистальтика кишечника	Динамический функциональный дисбаланс моторики кишечника, парез кишечника 1 степени, остаточный объем по желудочному зонду 20–50% от объема предыдущего кормления, пальпация живота: доступность пальпации, мягкий, безболезненность, аускультативно умеренное снижение перистальтики кишечника	Органические изменения, парез кишечника 2 ст., остаточный объем по желудочному зонду превышает объем предыдущего кормления, появление застойного содержимого, патологических примесей по желудочному зонду (геморраж, желчь, зелень, большое количество слизи), пальпация живота: доступность пальпации, мягкий, урчание, умеренная болезненность, аускультативно вялая перистальтика кишечника	Выраженные органические изменения, парез кишечника 3 степени, большое количество застойного содержимого, желудочно-кишечное кровотечение, признаки перитонита, (блестящая, отечная передняя брюшная стенка, отечность мошонки), пальпация живота: недоступность, напряжение, болезненность, аускультативно отсутствие перистальтики кишечника
Рентгенография брюшной полости	Норма	Небольшое вздутие петель кишечника	Перераздутые петли кишечника, чаши Клобера	Свободный воздух, жидкость в брюшной полости. Высокая или низкая кишечная непроходимость
МОЧЕВЫВОДЯЩАЯ СИСТЕМА и СИСТЕМА ПЕЧЕНИ				
Почасовой диурез	2-4 мл\кг\ч (после 3 суток жизни)	1-2 мл\кг\ч (после 3 суток жизни)	Менее 1 мл\кг\ч (после 3 суток жизни)	0–0,5 мл\кг\ч (после 3 суток жизни)

Суточный диурез	Диурез сохранен	Олигурия	Анурия, эффективность мочегонной терапии, полиурия	Стойкая анурия, без эффекта на применение диуретиков > 1 суток
Мочевина (ммоль/л)	Норма	Кратковременно 7,0–10,0	10,0–19,9	>20
Калий	Норма	До 6,6 эпизодически	Постоянное повышение до 7,5 ммоль/л	> 7,5 ммоль/л или < 3 ммоль/л
Печень	Функциональные изменения, размеры +2см из-под края реберной дуги, консистенция эластичная	Функционально-органические изменения, размеры +4см, консистенция умеренно плотная	Печеночная недостаточность 1-2 ст. размеры: прогрессирующая гепатоспленомегалия, консистенция плотная, гепатоассоциированный геморрагический синдром	Печеночная недостаточность 3 ст. Печеночная кома, размеры: прогрессирующее увеличение печени, выраженная гепатоспленомегалия, кровотечения, вызванные гепатоассоциированной патологией гемостаза
Сахар крови	Норма	Эпизодическая гипогликемия	Гипогликемия коррегируется введением глюкозы или гипер-гликемия купируется на фоне снижения углеводной нагрузки	Выраженная гипергликемия (>11 ммоль/л) или выраженная гипогликемия, плохо поддающаяся коррекции
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	60–171	171–256	256–342	> 342
Прямой билирубин (мкмоль/л)	<10% от общего билирубина	10–30% от общего билирубина	>50% от общего билирубина и/или >256 мкмоль/л	>90% от общего билирубина и/или >342 мкмоль/л
АЛТ, АСТ	Норма	Умеренные проявления цитолиза	Увеличение количества ферментов в 2–5 раз	Более чем в 10 раз увеличение индикаторных ферментов
ШФ	Норма	360–500	500–900	>900

СИСТЕМА КРОВИ				
ОАК Ht, Hb	норма	анемия 1-2 ст.	анемия 3 ст. полицитемия	рецидивирующая анемия 3 ст., сложно поддающаяся коррекции Hb<50г/л.
ЛЛИ	0,5-2,0 у/е	2,1-7,0 у/е	7,1-12,0 у/е	>12,0 у/е
Лейкоциты	4-10x10 ⁹ /л	11-20x10 ⁹ /л	21-30x10 ⁹ /л 3-4x10 ⁹ /л	>30x10 ⁹ /л <3x10 ⁹ /л
СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ (РАСК)				
система РАСК	нет клиники РАСК. показатели плазменных факторов и tr не > 20% от нормы	гипер- или гипокоагуляцион ная фаза ДВС- синдрома, отклонение параметров на 20-50% от нормы , но без тромботических или гемморагических клинических проявлений.	декомпенсирова нная недостаточность : отклонения от нормы на > 50% или наличие тромботических или гемморагически х проявлений.	фибриноген < 0,5 г/л, tr < 60 x 10 ⁹ /л или любого показателя гемостазиограмм ы ниже 20% нормы, наличие коагулопатическ ого кровотечения.

**Приложение № 2. Алгоритм действий при выявлении высокого риска
позднего неонатального сепсиса у недоношенных детей**



