

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

На правах рукописи

БЕРСЕНЕВ СЕРГЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ

**КЛИНИКА И СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ
ДО ОДНОГО ГОДА**

14.00.09 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор
А. И. ОЛЬХОВИКОВ

Екатеринбург – 2009

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Список сокращений использованных в диссертации _____	3
Введение _____	5
Глава 1. Синдром системной воспалительной реакции у детей (обзор литературы) _____	11
Глава 2. Пациенты и методы исследования _____	46
Глава 3. Клиническая характеристика синдрома системной воспалительной реакции у детей от 1 месяца до 1 года _____	58
3.1. Клиническая характеристика детей с бактериальной инфекцией в возрасте от 1 месяца до 1 года с синдромом системной воспалительной реакции _____	58
3.2. Клиническая характеристика детей с тяжелой вирусной инфекцией в возрасте от 1 месяца до 1 года _____	84
Глава 4. Иммунный статус у детей с синдромом системной воспалительной реакции _____	98
Глава 5. Лечение детей с синдромом системной воспалительной реакции _____	131
Заключение _____	139
Выводы _____	151
Практические рекомендации _____	152
Список литературы _____	153

Список сокращений:

AUC – площадь под ROC-кривой (curve of receiver operating characteristic)

CD20 – рецептор, определяющий В- лимфоциты

CD3 – рецептор, определяющий Т- лимфоциты

CD4 – рецептор, определяющий Т- хелперы

CD8 – рецептор, определяющий цитотоксические Т- лимфоциты

CH₅₀ - комплемент

HLA-DR – человеческий лейкоцитарный антиген-DR

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

LIRS – синдром локального воспалительного ответа

LODS – логическая шкала оценки органной дисфункции

LPS – липополисахарид

MODS (СПОН) – синдром полиорганной недостаточности

NK (CD16) – натуральные киллеры

PAF – фактор активации тромбоцитов

PELOD – педиатрическая логическая шкала оценки органной дисфункции

PEMOD – педиатрическая шкала оценки полиорганной недостаточности

SIRS – синдром системного воспалительного ответа

SOFA – последовательная шкала оценки органной дисфункции

SpO₂ – сатурация

Th1 – хелперы первого типа

Th2 – хелперы второго типа

TLR – Толл-подобные рецепторы,

TNF – фактор некроза опухолей

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

АФ моноцитов – активность фагоцитоза моноцитов

АФ нейтрофилов – активность фагоцитоза нейтрофилов
АЧТВ – активированное парциальное частичное тромбопластиновое время
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ (IL) – интерлейкин
ИППП – инфекции передающиеся половым путем
ИФН – интерферон
КИА – коэффициент иммунной адаптации
КОС – кислотно-основное состояние
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
НСТ – нитросиний тетразолий
ОКИ – острая кишечная инфекция
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПКТ – прокальцитонин
ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РАО – реанимационно-анестезиологическое отделение
РНП-плазма – референтная нормальная пулированная плазма
СМЖ – спинномозговая жидкость
СРБ – С-реактивный белок
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
ССВР – синдром системной воспалительной реакции
ФНО (TNF) – фактор некроза опухолей
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
ЧД – частота дыханий (в мин)
ЧСС – частота сердечных сокращений (в мин)
ЭКГ – электрокардиограмма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Инфекция – бактериологический феномен, который характеризуется инвазией бактерий в нормальную стерильную биологическую ткань. Местный ответ на внедрение бактерий проявляется в виде синдрома локального воспалительного ответа (LIRS), а системного – синдрома системного воспалительного ответа (SIRS). [12, 127, 147, 181, 200, 213, 217].

Возможны три варианта системной реакции: 1. Системная воспалительная реакция. 2. Системная компенсаторная противовоспалительная реакция. 3. Смешанная антагонистическая реакция. [109]

Дифференциальная диагностика между перечисленными типами системных реакций имеет важное практическое значение в связи с необходимостью определения направленности проводимой терапии – усиливать эффективность противовоспалительной терапии или, наоборот, стимулировать провоспалительную реакцию. К настоящему времени предложено три теста, по которым возможно оценить степень выраженности активности провоспалительной или соответственно противовоспалительной системы. К ним относятся: определение экспрессии HLA-DR, IL-6 и TNF α на моноцитах [109, 136, 200, 202, 211]. К сожалению, эти методы не достаточно унифицированы, что сдерживает их широкое клиническое использование, однако клиническая востребованность их чрезвычайно высока, что позволяет рассчитывать на прогресс в этой области.

В отделение интенсивной терапии и реанимации поступают, как правило, тяжелые дети с острым началом инфекционного заболевания, имеющие все признаки синдрома системного воспалительного ответа. Роль иммунной системы при данном синдроме изучалась в основном при сепсисе. Известно, что у иммунной системы есть как распознавательная, так и эффекторная функции. Однажды активизированный каскад,

запускает процессы опсонизации и фагоцитоза [17, 18, 65, 217], лизиса микробов мембранным комплексом нападения C5-9, и дальнейшую активацию воспалительного ответа через фрагменты комплемента [32]. Рецепторы распознавания могут быть подразделены на два главных класса: те, которые способствуют фагоцитозу и те, которые приводят к активации провоспалительных механизмов [18, 126, 136, 189, 196, 204]. Активация цитокинов – важный этап патогенеза любой инфекции, [93, 111] и имеет большое влияние на течение болезни [169]. Должен быть достигнут оптимальный баланс, потому что недостаточная активация приведет к неадекватному иммунному ответу, тогда как сверхактивация может быть чрезвычайно разрушительной [114, 115, 125, 204]. В течение острой фазы бактериальной инфекции, могут быть выявлены чрезмерно высокие плазменные концентрации фактора некроза опухоли, IL-1, IL-6, и IL-10 [85, 126, 200, 224] Кроме того, цитокины могут быть связаны с серьезными клиническими проявлениями: высокие концентрации TNF α - и IL-6 при тяжелом сепсисе связаны с повышенным риском смертности [124, 126, 196, 221, 227]. Различие между причиной и эффектом, а, следовательно, выгодой и вредом, может быть критическим, когда оцениваются кандидаты для иммуномодуляторной терапии [205]. Однако, относительные роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ясно не определены [90, 91, 186, 200]. Кроме того, механизмы контроля цитокинов могут измениться с течением болезни и с клиническим проявлением.

Однако, роль синтезирующих эндоплазматические цитокины CD3+ лимфоцитов, выяснена недостаточно. Нет полной информации об уровне эндоплазматических цитокинов у больных детей при тяжелых формах инфекционной патологии сопровождающейся синдромом системного воспалительного ответа, характере иммунной перестройки, что может послужить обоснованием для оптимизации рациональной интенсивной терапии.

Цель исследования: определить клинику и состояние Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета при тяжелых формах бактериальных инфекций, сопровождающихся синдромом системной воспалительной реакции, у детей до одного года.

Задачи исследования:

1. Изучить выраженность ССВР у больных с бактериальными инфекциями, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии.
2. Охарактеризовать клинические и лабораторные особенности ССВР, отражающие тяжесть бактериальной инфекции.
3. Исследовать состояние системного иммунитета у пациентов с тяжелыми формами бактериальных инфекций, в зависимости от степени выраженности токсикоза.
4. Определить синтезирующую способность эндоплазматических цитокинов CD3+ лимфоцитами и проанализировать функциональное состояние нейтрофилов и моноцитов на основе изучения фагоцитарной активности и НСТ-теста.

Научная новизна исследования. В отличие от ранее опубликованных данных, выявлены особенности иммунологической перестройки у детей с тяжелыми формами бактериальных инфекций. В начальный период высокой антигенной нагрузки при тяжелых бактериальных инфекциях повышается фагоцитарная активность нейтрофилов, фагоцитарная активность моноцитов остается на уровне здоровых детей. Функциональная активность нейтрофилов, по данным спонтанного и стимулированного НСТ теста снижена по сравнению со здоровыми детьми.

У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года отмечается развитие лимфопении со снижением синтеза эндоплазматических цитокинов CD3+

лимфоцитами, при одновременном повышении фагоцитарной активности нейтрофилов.

Тяжелая форма болезни характеризуется активацией фагоцитоза нейтрофилов на фоне системной воспалительной реакции и недостаточной кооперацией между фагоцитами и Т-лимфоцитами, функция последних у детей до года на фоне ССВР подавлена, что затрудняет динамику выработки антител. Выявленные изменения сохраняются до полного клинического выздоровления, но не менее 3 недель.

Впервые исследован уровень синтеза эндоплазматических цитокинов CD3+ лимфоцитами у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года при тяжелых формах бактериальных инфекций с ССВР. Количество эндоплазматических цитокинов синтезируемых CD3+лимфоцитами у детей с тяжелыми формами бактериальных инфекций снижено, по сравнению со здоровыми детьми в 1,5-3 раза. Эта закономерность выявляется при бактериальных инфекциях с развитием ССВР, независимо от нозологии и этиологии возбудителя.

Практическая значимость.

В результате проведенного исследования выявлены нарушения иммунного гомеостаза и иммунопатогенетические закономерности при тяжелых инфекционных заболеваниях сопровождающихся синдромом системного воспалительного ответа у детей раннего возраста.

Проведенные исследования показали, что в дополнение к основным признакам ССВР (температура, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, количество лейкоцитов в крови) целесообразно учитывать уровень трансаминаз.

Повышение трансаминаз, особенно АСТ, является дополнительным лабораторным признаком ССВР и позволяет судить о степени выраженности воспалительной реакции и ее динамике.

Снижение активности фагоцитоза моноцитов и синтеза эндоплазматических цитокинов CD3+ лимфоцитами приводит к снижению

выработки специфического иммунитета. Клинико-лабораторными особенностями, предрасполагающими к более длительному течению бактериальной инфекции у детей от 1 месяца до 1 года, являются: повышение АСТ более чем в 2 раза, возраст до 6 месяцев, нарушение сознания менее 10 баллов по шкале Глазго. Таким образом, дети до 6 месяцев являются группой риска по развитию осложнений и затяжных форм инфекционного процесса.

Проведенные исследования показали, что развитие ССВР характеризуется сходной клинической картиной, лабораторными и иммунологическими изменениями, но выраженность и продолжительность его различная, и зависит от этиологии возбудителя. Максимальная продолжительность ССВР зафиксирована у детей с пневмонией и бактериальным менингитом, минимальная у детей с острой кишечной инфекцией (ОКИ).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У всех детей с тяжелыми формами бактериальных инфекций, независимо от нозологии, при поступлении в РАО зафиксированы признаки ССВР. Выраженность и длительность ССВР у детей с тяжелыми формами бактериальных инфекций различная и зависит от этиологии. У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года с ОКИ ССВР преимущественно купируется на 2-3 сутки, а у больных с бактериальным менингитом и пневмонией после 10 суток проводимой терапии.

2. У детей с тяжелыми формами бактериальных инфекций с развитием ССВР наблюдается снижение синтеза эндоплазматических цитокинов CD3+ лимфоцитами, сохраняющееся до 3 недель от начала заболевания. У детей с пневмонией это снижение максимальное, а у детей с ОКИ – минимальное.

3. В острый период болезни у детей с тяжелой бактериальной инфекцией гуморальное звено иммунитета преобладает над Т-клеточным. Коэффициент иммунной адаптации (КИА), отражающий соотношение гуморального и Т-

клеточного звеньев иммунитета, у детей от 1 месяца до 1 года с ССВР в 3,17 раза выше, чем у здоровых детей.

4. Клинико-лабораторными особенностями, предрасполагающими к более длительному течению бактериальной инфекции у детей от 1 месяца до 1 года, являются: повышение АСТ более чем в 2 раза, возраст до 6 месяцев, нарушение сознания менее 10 баллов по шкале Глазго.

Апробация работы

Основные положения работы обсуждены на заседаниях кафедры детских инфекционных болезней совместно с врачами инфекционного корпуса МУ «Городская клиническая больница № 40». Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по педиатрии Уральской государственной медицинской академии. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе в изданиях рекомендованных ВАК – 1.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены и используются в работе отделения анестезиологии и реанимации №4 МУ ГКБ №40. Материалы исследований используются в учебном процессе студентами, интернами на кафедре детских инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральской государственной медицинской академии.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 237 источников (89 отечественных, 148 зарубежных). В диссертации 57 таблиц, 8 рисунков.

ГЛАВА 1. СИНДРОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Наличие генерализованной системной реакции организма на тяжелую инфекцию или повреждение неинфекционной природы отмечалось учеными достаточно давно. Одним из наиболее часто упоминаемых в литературе вариантов ССВР является сепсис.

Термин "сепсис" (Sepsis) в значении, близком к нынешнему пониманию, впервые был использован Гиппократом более двух тысяч лет назад. Он подразумевал под собой процесс патологического распада тканей, неизбежно сопровождающийся гниением, болезнью и смертью. В смысле, вложенном Гиппократом, сепсис был противоположностью пепсису (Pepsis) – процессу распада тканей, несущему в себе созидательную основу (ферментное переваривание пищи, брожение и т.д.). Эти два процесса сосуществовали, вместе представляя как бы две стороны одной медали. Вероятно, это была одна из первых известных нам классификаций и теорий патогенеза сепсиса [86].

В медико-биологических словарях 50-х годов термин сепсис толкуется следующим образом: «Генерализованная реакция, обычно фебрильная, в результате действия бактерий или их продуктов, или того и другого, причем организмы могут быть паразитами или сапрофитами» [161].

В источниках 80-х годов сепсис трактуется как «массивная бактериальная инфекция, поступающая в кровяное русло прерывисто или постоянно из одного бактериального септического очага (часто при картине бактериального органного метастазирования) и приводящая к тяжелым клиническим проявлениям» [235].

В 90-е годы о сепсисе говорят как о состоянии, характеризующимся локализованной инфекцией, бактериемией, септициемией, септическим шоком и мультисистемной органной недостаточностью [12].

Сепсис – ациклическое заболевание (т.е. без лечения приводящее к смерти), в основе которого лежит системный воспалительный ответ

организма на бактериальную, как правило, условно-патогенную (чаще госпитальную) инфекцию, приводящий к генерализованному повреждению эндотелия сосудистого русла, интоксикации, расстройствам гемостаза с обязательным ДВС-синдромом и дальнейшей полиорганной недостаточностью [84].

В 1991 г. была проведена Согласительная конференция обществ пульмонологов и реаниматологов США "Consensus Conference of American College of Chest Physicians/Society Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)" [12, 109].

Решениями Согласительной конференцией было рекомендовано использовать в клинической практике следующие термины и понятия.

Синдром системной воспалительной реакции (Systemic Inflammation Response Syndrome) (ССВР). Это патологическое состояние, обусловленное одной из форм хирургической инфекции или альтерацией тканей неинфекционной природы (травмой, панкреатитом, ожогом, ишемией или аутоиммунным повреждением тканей и др.) и характеризующееся наличием как минимум двух из четырех клинических признаков:

- температура тела выше 38°C или ниже 36°C ;
- частота сердечных сокращений свыше 90 в 1 мин;
- частота дыхания свыше 20 в 1 мин (при ИВЛ PCO_2 меньше 32 мм рт. ст.);
- количество лейкоцитов свыше 12×10^9 или ниже 4×10^9 , или количество незрелых форм превышает 10%.

Под сепсисом предлагается понимать наличие четко установленного инфекционного начала, послужившего причиной возникновения и прогрессирования ССВР.

Инфекция – микробиологический феномен, характеризующийся воспалительным ответом на присутствие микроорганизмов или на их инвазию в поврежденные ткани организма-хозяина.

Бактериемия – присутствие живых бактерий в крови; присутствие вирусов, грибов или паразитов должно обозначаться иначе: вирусемия, фунгемия, паразитемия.

Септицемия определялась в прошлом как присутствие микробов или их токсинов в кровеносном русле при наличии клинической картины сепсиса. Однако этот термин в силу своей неопределенности вносит большие трудности в интерпретацию данных. В связи с этим его применение рекомендуется исключить из врачебной практики.

Признаками инфекционной природы прогрессирования ССВР (что дает основание для диагностики сепсиса) предлагается считать:

- устойчивую бактериемию (с наличием идентичной флоры);
- наличие обширного очага воспалительной альтерации.

Тяжелый сепсис характеризуется развитием одной из форм органосистемной недостаточности (респираторный дистресс-синдром взрослых, кардиогенная недостаточность кровообращения, острая почечная недостаточность – ОПН, коагулопатия и др.) при наличии установленного инфекционного очага и двух или более признаков ССВР.

Септический шок – обусловленное сепсисом снижение артериального давления (АД) (гипотония – АД < 90 мм рт. ст.) в условиях адекватно восполненного объема циркулирующей крови и невозможность подъема АД выше 90 мм рт. ст. путем использования симпатомиметиков. Иначе говоря, септический шок можно рассматривать как одну из форм сепсис-синдрома, при которой отмечается несостоятельность сосудистой регуляции.

Рекомендациями конференции в клиническую практику было введено новое клиническое понятие – "синдром системной воспалительной реакции". Диагностика ССВР строится на перечисленных выше четырех признаках. В случае наличия трех признаков указывается ССВР 3 (SIRS 3), а четырех – ССВР4 (SIRS 4).

Диагностика "тяжелого сепсиса" производится на основании четко разработанных критериев:

- наличие ССВР;
- верифицированный очаг инфекционного процесса;
- признаки органной несостоятельности (недостаточности, дисфункции).

Признаки органной несостоятельности определяются во многих исследованиях, однако характеризуются значительной вариабельностью. В связи с этим встает вопрос об использовании унифицированных шкал для более корректного и адекватного описания больных.

В настоящее время наиболее принята балльная оценка тяжести нарушения тех или иных органов и систем при сепсисе. Среди наиболее простых и распространенных шкала SOFA (Sepsis Oriented Failure Assessment) и шкала MODS (Multiple Organs Dysfunction Score). Шкала SOFA разработана Европейским обществом по интенсивной терапии под руководством J-L.Vinsent. Шкала MODS предложена JC.Marshall в 1995 г. в США [230]. В настоящее время в европейских публикациях предпочтение отдается шкале SOFA, в то время как в американских источниках используются обе шкалы. Шкалы очень просты в использовании и доступны практически для любого стационара, имеющего рутинную биохимическую лабораторию.

Таблица 1.1

ШКАЛА SOFA

Показатель	Баллы			
	1	2	3	4
Оксигенация, PaO ₂ /FiO ₂	< 400	< 300	< 200	< 100
Коагуляция, тромбоциты (тысяч)	< 150	< 100	< 50	< 20
Серд-сосуд. система, гипотензия или степень инотропной поддержки	АД < 90	Допамин (3–5 мкг/кг/мин)	Допамин (> 5 мкг/кг/мин)	Допамин (>15 мкг/кг/мин)
ЦНС по Глазго	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Почки, креатинин	110-170	171 - 299	300 - 400	> 440
Печень, билирубин	20 - 32	33 - 101	102 - 204	> 204

Значению каждого показателя присваивается балл от 1 до 4, баллы суммируются.

Эти шкалы используются для оценки тяжести органных нарушений, что позволяет объективно выделить группу больных с тяжелым сепсисом и описать развивающиеся нарушения. Для оценки тяжести состояния в конкретный момент времени наиболее популярными являются шкалы SAPS, SAPS II, APACHE II, APACHE III.

Таким образом, для диагностики тяжелого сепсиса необходима верификация инфекционного процесса (в качестве такового может выступать доказанная бактериемия), наличие трех или более признаков ССБР и недостаточность двух органов (полиорганная!) по предлагаемым шкалам диагностики органных нарушений – SOFA или MODS.

В литературе описано несколько педиатрических оценочных систем для множественной органной недостаточности (Multiple Organ Failure Score (MODS) [234], Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS) [127], Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score (PELOD) [227]. Однако, только информационная ценность системы PELOD (табл. 1.2) была доказательно обоснована в ходе мультицентрового исследования (категория доказательности уровень C) [227].

Таблица 1.2

Формализованная оценочная система PELOD (Leteurtre S. et all)

Оцениваемые системы	Балльная оценка тяжести поражения			
	0	1	10	20
Респираторная система PaO2 мм рт ст/FiO2 (кПа/%) PaCO2 мм рт ст (кПа) ИВЛ	>70 (9,3) и ≥90 (11,7) нет	- - есть	<70 (9,3) или >90 (11,7) -	- - -
Кардиоваскулярная система Число сердечных сокращений в минуту <12 лет >12 лет Систолическое артериальное давление, мм рт ст <1 месяца 1 месяц – 1 год 1 – 12 лет >12 лет	≤195 ≤150 и >65 >75 >85 >95	- - - - - -	>195 >150 или 35-65 35-75 45-85 55-95	- - - <35 <35 <45 <55
Неврологическая система Оценка по шкале ком Глазго (баллы) Реакция зрачков	12-15 и есть	7 - 11	4 – 6 или зрачки фиксированы	3 -
Печеночная система АЛТ или SGOT, ед/л Протромбиновое время (% от нормы)	<950 и >60 или <1.4	≥950 или ≤60 или 1.4	- -	- -
Почечная система: креатинин, мкмоль/л (мг/дл) <7 дней 7 дней – год 1 – 12 лет > 12 лет	<140 (1.59) <55 (0.62) <100 (1.13) <140 (1.59)	- - - -	≥140 (1.59) ≥55 (0.62) ≥100 (1.13) ≥140 (1.59)	- - - -
Гематологическая система Число лейкоцитов (10 ⁹ /л) Число тромбоцитов (10 ⁹ /л)	>4,5 и >35	1.5 – 4.4 или <35	<1.5 -	- -

Оценка возможности гибели пациента = $1 + \exp [7,64 - 0,30 \times \text{PELOD}]$

В септическом шоке выделяют две фазы: ранний септический шок – АД<90 мм рт. ст. (или на 40 мм рт. ст. меньше обычного уровня), сохраняющееся на протяжении по крайней мере 1 ч, несмотря на проводимую соответствующую терапию. Рефрактерный септический шок – АД<90 мм рт. ст. (или на 40 мм рт. ст. меньше обычного уровня), сохраняющийся более 1 ч, несмотря на проводимую соответствующую терапию.

Суммируя вышеизложенное можно сказать, что синдром системной воспалительной реакции, коротко ССВР или SIRS (the systemic inflammatory response syndrome), представляет собой процесс из следующих стадий [12]:

I. СЕПСИС (инфекция с гипертермией/гипотермией, тахикардией, тахипное, аномальной картиной белой крови).

II. СЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (сепсис с, по крайней мере, одним из следующих проявлений: острым изменением сознания, гипоксией, нарастанием лактата, олигурией).

III. РАННИЙ СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК (септический синдром с гипотензией или плохим капиллярным наполнением, но с реакцией на инфузионную или лекарственную терапию).

IV. РЕФРАКТЕРНЫЙ (РЕЗИСТЕНТНЫЙ) СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК (септический синдром с гипотензией или плохим капиллярным наполнением, длительностью более одного часа, несмотря на инфузионную, лекарственную и инотропную поддержку).

V. СИНДРОМ МУЛЬТИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ (СМД) = MODS (MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME) (любые комбинации из: ДВС, РДСВ, ОПН, острой печеночной недостаточности, острой дисфункции ЦНС) [181].

Подчеркивается, что «даже если бактерии полностью фагоцитированы печеночными макрофагами, септический процесс в состоянии развиться, несмотря на отрицательные посеы крови» [22, 212]. Микроорганизмы в посевах крови выявляются в 15,2% случаев, а в посевах СМЖ – в 35,5% случаев.

В формировании ССВР, сепсиса и СПОН ведущее значение имеют иммунологические нарушения, степень тяжести которых определяется выраженностью экзо- и эндотоксикоза.

С точки зрения иммунологии можно выделить следующие стадии ССВР:

стадия 1: локальная реакция на повреждение или очаг инфекции.

стадия 2: начальная системная реакция.

стадия 3: массивное системное воспаление.

стадия 4: избыточная иммуносупрессия - "иммунный паралич".

стадия 5: иммунологический диссонанс (хаос).

Результаты современных исследований показали двухфазность течения ССВР: на начальном этапе генерализованного воспаления причину смертности связывают с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), являющихся ключевыми в развитии шока, РДСВ, ДВС-синдрома и обуславливающих раннюю летальность. Однако позже происходит увеличение уровня противовоспалительных интерлейкинов - ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, трансформирующего фактора роста (TGF- β), которые в противовес провоспалительным, супрессируют иммунный ответ путём деактивации моноцитов. Возникает состояние иммунологической толерантности или "иммунопаралича", моноциты/макрофаги не в состоянии запускать иммунный ответ, т.е. продуцировать провоспалительные цитокины и экспрессировать HLA-DR. В этих условиях иммунная система не может выполнять свою главную функцию осуществления иммунологического надзора, что приводит к развитию тяжёлых гнойно-септических осложнений и усугубляет синдром полиорганной недостаточности. Системная воспалительная реакция потому и называется системной, что она развивается во всем организме. Патогенетические и гуморальные механизмы ее настолько сложны, что в ней задействовано более 200 компонентов и при лечении воздействие только на одно звено бывает бесполезным.

В феврале 2002 года в городе Сан-Антонио (штат Техас, США) состоялась международная согласительная конференция по педиатрическому сепсису (International Pediatric sepsis consensus conference IPSCC). В рамках работы этой конференции группа из 20 экспертов по сепсису и клиническим исследованиям из 5 стран (Канада, Франция, Нидерланды, Великобритания, США) разработала консенсуальные дефиниции по педиатрическому сепсису [153].

Участники конференции изменили текущие критерии, использованные для определения синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса у взрослых, чтобы включить педиатрические физиологические показатели, для соответствующих возрастных групп подходящие следующим категориям детей: ранний неонатальный период (0 дней – 1 неделя), поздний неонатальный период (1 неделя – 1 месяц), грудной возраст (1 месяц – 1 год), дошкольный возраст (2 – 5 лет), школьный возраст (6 – 12 лет) и подростковый возраст (13 – 18 лет) [12].

Также было переработано определение тяжелого сепсиса и септического шока для педиатрической популяции.

Экспертами было принято во внимание, что у детей тахикардия и тахипноэ являются часто присутствующими симптомами при многих патологических процессах. Поэтому основные отличия в определении ССВО между взрослыми и детьми состоят в том, что для постановки диагноза ССВО у детей необходимы либо изменения температуры, либо изменения показателей числа лейкоцитов (ССВО не может быть диагностирован только на основе наличия одышки и тахикардии у ребенка) [47]. К тому же некоторые критерии должны быть модифицированы с учетом детской физиологии. В частности, брадикардия может быть признаком ССВО у новорожденных, но не в других возрастных группах (для них это уже предтерминальное состояние). Температура, измеренная на пальце ноги темпоральным или аксиллярным доступом, должна считаться недостаточно точной. Гипотермия (температура ниже 36,0°C) может также

свидетельствовать о серьезной инфекции, особенно у младенцев. Дети с центральной температурой более 38,0°C могут считаться лихорадящими. Однако, температура более 38,5°C увеличивает специфичность и влияет на характер интенсивной терапии. Центральную температуру необходимо измерять ректальным, оральным, мочепузырным или центральным катетером [47].

Консенсуальное определение синдрома системного воспалительного ответа, инфекции, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока у детей представлено ниже.

Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) – это:

Присутствие, по меньшей мере, 2 из следующих 4 критериев, один из которых обязательно аномальная температура или число лейкоцитов.

ТЕМПЕРАТУРА $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36,0^{\circ}\text{C}$.

ТАХИКАРДИЯ, определяемая как средняя ЧСС превышающая 2 квадратичных отклонения от возрастной нормы при отсутствии внешних стимулов, длительного приема лекарств, болевого стимула, необъяснимый персистирующий подъем в течение более чем 0,5-4 часов

или ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕНЕЕ 1 года

БРАДИКАРДИЯ определяемая как средняя ЧСС менее 10 возрастного перцентиля в отсутствии внешнего вагального стимула, назначения β -блокаторов или ВПС или необъяснимой персистирующей депрессии длительностью более 0,5 часа.

Средняя ЧД, превышающая 2 квадратичных отклонения от возрастной нормы или необходимость ИВЛ при остром процессе не связанном с нейромышечными заболеваниями или воздействием общей анестезии.

Число лейкоцитов увеличено или снижено по сравнению с возрастной нормой (не вторичная химиотерапия-индуцированная лейкопения) или $\geq 10\%$ незрелых форм нейтрофилов (суммарно метамиелоцитов, миелоцитов и палочкоядерных лейкоцитов).

Таблица 1.3

Возрастной подход для точной оценки СВО у детей [31]

Возраст	Частота сердечных сокращений	Частота дыхательных движений	Лейкоциты крови	Аксилярная температура
1-12 месяцев	> 160 или < 90	> 60	Более $15 \cdot 10^9$ или менее $6 \cdot 10^9$	Выше 38°C или ниже 36°C
1-5 лет	> 150	> 50	Более $12 \cdot 10^9$ или менее $5 \cdot 10^9$	—“—
5-10 лет	> 120	> 30	Более $12 \cdot 10^9$ или менее $4 \cdot 10^9$	—“—
> 10 лет	> 90	> 20	—“—	—“—

Инфекция – бактериологический феномен, который характеризуется инвазией бактерий в нормальную стерильную биологическую ткань. Местный ответ на внедрение бактерий проявляется в виде синдрома локального воспалительного ответа (LIRS), а системного – синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) [12, 153].

ИНФЕКЦИЯ (IPSCC) – это предполагаемая или доказанная (высев возбудителя, гистологическое подтверждение инфекции или положительные данные полимеразной цепной реакции) вызванная любым патогеном или клинические симптомы ассоциированные с высокой вероятностью инфекции. Доказательство инфекции включает в себя позитивные находки или клиническое объяснение методов визуализации или лабораторных тестов (таких как лейкоциты в стерильных жидкостях организма, перфорация внутреннего органа, рентгенологические данные подтверждающие наличие пневмонии, петехиальная или пурпурная сыпь или острая пурпура).

СЕПСИС – синдром системной воспалительной реакции как результат подозреваемой или доказанной инфекции.

Определение тяжелого сепсиса заключается в сочетании сепсиса плюс одного из следующих критериев: дисфункции ССС, острого респираторного

дистресс-синдрома, или дисфункции двух или более органов (дыхательная, почечная, нервная, гематологическая или печеночная система).

СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК – это сепсис и дисфункция сердечно-сосудистой системы.

Септический шок относится к вазопериферическим формам шока, характеризующимся первичным поражением сосудистой системы, которое развивается как реакция организма на инфекцию (бактериальную, вирусную, грибковую и др.).

При септическом шоке часто нет единообразия в клинической картине, гемодинамических и биохимических параметрах, но выявляется определенная стадийность в его течении [12].

Ранняя фаза септического шока называется «теплым» или «красным» шоком и является проявлением гипердинамического (гиперциркуляторного) состояния кровообращения с увеличением минутного объема сердца. При этом имеют место: покраснение кожных покровов, горячие дистальные отделы конечностей, озноб, лихорадка, тахикардия, АД нормальное или слегка сниженное, нормальное пульсовое давление (используется для оценки сердечного выброса), олигурия, расстройство сознания (апатия, сомналенция), психомоторное возбуждение.

Прогрессирование заболевания приводит к гиподинамическому (гипоциркуляторному) состоянию кровообращения с уменьшением минутного объема сердца, за счет выхода большого количества жидкости из сосудистого русла и подавления функции миокарда «холодный» или «белый шок». Клинически это проявляется следующими симптомами: бледность кожных покровов, дистальные отделы конечностей холодные, тахикардия, гипотензия, олигоанурия, сопор, кома.

Критерии органной дисфункции у детей.

Кардиоваскулярная дисфункция:

Несмотря на назначение изотонической жидкости внутривенно болюсно ≥ 40 мл/кг

- падение артериального давления (гипотензия) менее 5 возрастного перцентиля или снижение систолического АД на 2 квадратичных отклонения от возрастной нормы

- или необходимость в вазопрессорах для поддержания артериального давления в пределах нормы (допамин > 5 мкг/кг/мин или добутамин, адреналин или норадреналин в любой дозировке)

- или два из 5 ниже перечисленных симптомов

1. Необъяснимый метаболический ацидоз, дефицит оснований $> 5.0 \text{ mEq/L}$

2. Увеличение содержания лактата в артериальной крови более чем в 2 раза от нормального

3. Олигурия (диурез менее $0,5 \text{ мл/кг/час}$)

4. Удлинение времени капиллярного наполнения более чем на 5 секунд

5. Разница между центральной и периферической температурой $> 3^\circ\text{C}$.

Респираторная дисфункция:

Острый респираторный дистресс синдром должен включать показатель соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (респираторный индекс) ≤ 200 мм ртутного столба, двусторонние инфильтраты, острое начало и отсутствие признаков левосторонней сердечной недостаточности. Острое повреждение легких определяется идентично, за исключением того, что показатель $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ должен быть ≤ 300 мм ртутного столба.

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ в отсутствие порока сердца синего типа или наличия сопутствующей патологии легких

- или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 65 \text{ torr}$ или 20 мм рт ст сверх обычного содержания PaCO_2

- или доказанная необходимость в кислороде (доказанная необходимость предполагает, что потребность в кислороде была испытана снижением потока с последующим повышением потока, если это требовалось) или $>$ на $50\% \text{ FiO}_2$ для поддержания сатурации $\geq 92\%$

- или необходимость в неэлектрической инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции легких

Неврологическая дисфункция:

- оценка по шкале ком Глазго ≤ 11 баллов

- острое изменение сознания с уменьшением оценки по шкале комы Глазго ≤ 3 баллов от исходного.

Шкала комы Глазго (ШКГ, Глазго-шкала тяжести комы, The Glasgow Coma Scale, GCS) – шкала для оценки степени нарушения сознания и комы детей старше 4-х лет и взрослых.

Шкала состоит из трех тестов, оценивающих реакцию открывания глаз (E), а также речевые (V) и двигательные (M) реакции. За каждый тест начисляется определенное количество баллов. В тесте открывания глаз – от 1 до 4, в тесте речевых реакций – от 1 до 5, а в тесте на двигательные реакции – от 1 до 6 баллов. Таким образом, минимальное количество баллов – 3 (глубокая кома), максимальное – 15 (ясное сознание).

Начисление баллов:

Открывание глаз (E, Eye response)

- Произвольное – 4 балла
- Реакция на голос – 3 балла
- Реакция на боль – 2 балла
- Реакция отсутствует – 1 балл

Речевая реакция (V, Verbal response)

- Больной ориентирован, быстро и правильно отвечает на заданный вопрос – 5 баллов
- Больной дезориентирован, спутанная речь – 4 балла
- Словесная «окрошка», ответ по смыслу не соответствует вопросу – 3 балла
- Нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос – 2 балла
- Отсутствие речи – 1 балл

Двигательная реакция (M, Motor response)

- Выполнение движений по команде – 6 баллов
- Целесообразное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание) – 5 баллов
- Отдергивание конечности в ответ на болевое раздражение – 4 балла
- Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение (декортикация) – 3 балла
- Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение (децеребрация) – 2 балла
- Отсутствие движений – 1 балл

Интерпретация полученных результатов

- 15 баллов – сознание ясное
- 10-14 баллов – умеренное и глубокое оглушение
- 8-10 баллов – сопор
- 6-7 баллов – умеренная кома
- 4-5 баллов – терминальная кома
- 3 балла – гибель коры головного мозга

Детская шкала комы Глазго.

- Для детей младше 4-х лет – подобна шкале для взрослых за исключением оценки вербального ответа.

Открывание глаз (E)

- Произвольное – 4 балла
- Реакция на голос – 3 балла
- Реакция на боль – 2 балла
- Реакция отсутствует – 1 балл

Речевая реакция (V)

- Ребенок улыбается, ориентируется на звук, следит за объектами, интерактивен – 5 баллов
- Ребенка при плаче можно успокоить, интерактивность неполноценная – 4 балла
- При плаче успокаивается, но ненадолго, стонет – 3 балла

- Не успокаивается при плаче, беспокоен – 2 балла
- Плач и интерактивность отсутствуют – 1 балл

Двигательная реакция (М)

- Выполнение движений по команде – 6 баллов
- Целесообразное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание) – 5 баллов
- Отдергивание конечностей в ответ на болевое раздражение – 4 балла
- Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение (декортикация) – 3 балла
- Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение (децеребрация) – 2 балла
- Отсутствие движений – 1 балл

Шкалу комы Глазго впервые опубликовали доктора Б. Дженнет и Дж. Тисдейл в журнале «Ланцет» в 1974 году [210].

Гематологическая дисфункция:

- число тромбоцитов $\leq 80000 \text{ мм}^3$ или их снижение на 50% от наивысшего уровня наблюдаемого за последние 3 дня (для хронических онкогематологических больных)
- или МНО > 2

Почечная дисфункция:

- креатинин плазмы крови более чем в 2 раза выше возрастной нормы или его двукратное увеличение от базового уровня

Печеночная дисфункция:

- уровень общего билирубина $\geq 4 \text{ мг/дл}$ (за исключением новорожденных)
- АЛТ в два раза превышает возрастной лимит.

Обсуждая вопрос о диагностике сепсиса на основании аномальной картины белой крови и прочим критериям, следует выделить главные и дополнительные (подтверждающие) симптомы:

I. Главные симптомы сепсиса [12]:

1) температура >38.5 и < 36 ; 2) снижение тромбоцитов $> 30\%/24$ ч; 3) снижение протромбина $> 30\%/24$ ч; 4) повышение билирубина $> 30\%/24$ ч; 5) лейкоциты < 3000 или > 12000 или с 10% незрелых гранулоцитов; 6) сдвиг влево с токсической дегенерацией нейтрофилов; 7) падение неорганического фосфора ниже $1,0$ ммоль/л; 8) гиперкоагуляция; 9) фактический или подозреваемый источник инфекции; 10) большой гной в закрытых пространствах; 11) положительный жидкостный баланс > 15 мл/кг/24 ч более 2 дней.

Наличие 4 из 11 критериев позволяет характеризовать инфекционный процесс как септический.

II. Дополнительные (подтверждающие) симптомы [12]:

1) обнаружение эндотоксина; 2) положительный высеv из крови; 3) метаболический ацидоз с $BE < 5$ ммоль/л, 4) артериальная гипотензия > 2 ч ($< 75\%$ от возрастной нормы).

Решить какова природа системной воспалительной реакции – отражение физиологических процессов асептического характера или проявление инфекции – задача достаточно сложная. Вместе с тем от ее решения зависит выбор лечебной тактики. Исходя из данных литературы, можно полагать, что определенную ценность в этом может иметь определение прокальцитонина. Высокие цифры прокальцитонина в плазме крови, особенно сохраняющиеся в течение нескольких дней, соответствуют неблагоприятному прогнозу. Подъем прокальцитонина может свидетельствовать о присоединении инфекционной составляющей к изначально асептическому воспалению [175].

Во многих исследованиях [124, 193, 175, 160, 177] было показано, что ПКТ служит важнейшим индикатором бактериального источника воспаления, отражает выраженность ССВО, характеризует динамику заболевания и коррелирует с клиническим исходом. Интерлейкин-6 (IL-6) – это цитокин, который коррелирует с выраженностью воспаления и исходом у септических больных [200]. Однако IL-6 не является специфичным для инфекционной природы ССВО. При бактериальной инфекции возрастает

концентрация протеина острой фазы, С-реактивного белка (СРБ), который может быть более специфичным для этой ситуации по сравнению с ПКТ. У больных с критическими состояниями СРБ менее информативен, так как плохо коррелирует с тяжестью воспаления. Кроме того, его подъем происходит достаточно медленно, замедлена и его элиминация. Напротив, IL-6 обладает высокой чувствительностью к ССВО (приблизительно такой же, как у прокальцитонина) и хорошо коррелирует с его тяжестью, однако не обладает специфичностью для выявления бактериальной инфекции. Вследствие широких колебаний концентрации этого медиатора в плазме крови и короткого периода полувыведения, клиническое значение IL-6, как и других цитокинов, в значительной мере ограничено. Липополисахарид-связывающий протеин не имеет ощутимых преимуществ по сравнению с ПКТ и другими маркерами ССВО. В настоящий момент проходят оценку новые медиаторы, призванные дифференцировать природу шока (дисфункция миокарда или сепсис) и предсказать клинический исход. К этим медиаторам относят про-натрийуретический пептид (про-НУП) и мозговой натрийуретический пептид (мозговой НУП). Однако эти маркеры сепсиса нуждаются в дальнейших исследованиях.

Классификация PIRO была предложена в 2001 г. и опубликована группой экспертов в 2003 г. [90]. Её необходимость диктуется тем фактором, что используемые в настоящее время критерии ССВО и определение сепсиса ACCP/SCCM не позволяет в достаточной мере охарактеризовать все проявления сепсиса. Система PIRO предназначена, прежде всего, для классификации, а не для количественного подсчета. Главным образом, эта классификация направлена на улучшение понимания стадий септического процесса и факторов его патогенеза. Система PIRO включает новые достижения в диагностике сепсиса и обеспечивает более индивидуальную стратификацию больных с сепсисом и оценку их реакции на инфекционный процесс. Концепция PIRO состоит из следующих компонентов: predisposition (предрасположенность), infection (инфекция), response (реакция организма),

organ dysfunction (органный дисфункция) (таблица 1.4). В настоящий момент продолжается дополнение системы PIRO новыми компонентами, которые позволили бы увеличить ее эффективность в диагностике сепсиса.

Таблица 1.4

Система PIRO для выделения стадий сепсиса [90].

		Сейчас	В будущем
P	Predisposition	Предрасполагающие факторы, приводящие к повышению летальности Культуральные и религиозные различия, возраст, пол.	Генетический полиморфизм компонентов ССВО (TLR, TNF, IL-1, CD14), улучшение понимания специфических взаимодействий между патогенными факторами и организмом человека.
I	Insult of infection	Бактериологические посевы, чувствительность к антибиотикам, диагностика заболевания с последующим удалением и санацией очага инфекции.	Оценка продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (LPS, малая бактериальная ДНК), генетический профиль.
R	Response	ССВО, другие признаки сепсиса, шока, СРБ.	Неспецифические маркеры воспаления (ПКТ или IL-6) или дисфункция иммунитета (HLA-DR), специфические ориентиры для терапии (протеин С, TNF, PAF).
O	Organ dysfunction	Полиорганная недостаточность как количество органных дисфункций или количество баллов по оценочным шкалам (MODS, SOFA, LODS, PEMOD, PELOD).	Динамические показатели реакции клетки на воспаление – апоптоз, гипоксия клетки, клеточный стресс.

Прокальцитонин.

Прокальцитонин является пептидом гормона кальцитонина и вырабатывается в норме С-клетками щитовидной железы. У здоровых людей уровень ПКТ очень низкий ($<0,1$ нг/мл). У пациентов с сепсисом концентрация ПКТ резко возрастает, в некоторых случаях достигая уровня нескольких сот нанোগрам на миллилитр. В отличие от провоспалительных цитокинов концентрация ПКТ в забранном образце крови остается стабильной даже при комнатной температуре; период полужизни ПКТ *in vivo* составляет 24-30 ч. Период индукции синтеза ПКТ длится 6-12 ч, что гораздо меньше, чем у СРБ, но больше, чем у провоспалительных цитокинов [177, 178].

Выработка ПКТ может происходить в гепатоцитах, а также в других клетках организма; она усиливается под воздействием эндотоксина, провоспалительных медиаторов и некоторых заболеваний небактериальной этиологии. Патофизиологическая роль ПКТ при сепсисе остается неясной. Было показано, что РСТ ингибирует синтез простагландинов и тромбоксанов в лимфоцитах *in vitro* и подавляет LPS-зависимую стимуляцию продукции TNF в цельной крови. [175].

Ряд работ активно выдвигает ПКТ в качестве маркера остро развившихся инфекционных процессов и сепсиса. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что концентрация ПКТ в плазме крови нарастает с увеличением тяжести сепсиса по критериям ACCP/SCCM (табл. 1.5), коррелирует с количеством баллов по оценочным шкалам органной дисфункции (SOFA, APASHE II) [121]. Вероятность сепсиса и септического шока невелика при ПКТ $< 0,5$ нг/мл. У больных ОРИТ сепсис идентифицируют при показателях ПКТ $> 1,0-1,5$ нг/мл [113, 124]. Локальная инфекция, которая не способна индуцировать системное воспаление, как правило, не сопровождается увеличением концентрации ПКТ.

AUC – площадь под ROC-кривой (curve of receiver operating characteristic)

Таблица 1.5

Чувствительность и специфичность различных маркеров диагностики сепсиса/бактериальной инфекции и связь этих параметров с клиническим исходом

	ПКТ	СРБ	IL-6	Другие параметры
Диагноз сепсиса, тяжелого сепсиса или септического шока Чувствительность/специфичность (пограничное значение)	89%/94 % (1 нг/мл)	71%/78 % (2 ммоль/л)	65%/74 % (50 пг/мл)	Лактат: 40%/77% (2 ммоль/л)
Тяжелая бактериальная инфекция у детей, n=124. Чувствительность/специфичность (пограничное значение)	93%/78 % (0,9 нг/мл)	89%/75 % (40 мг/л)	79%/66 % (50 пг/мл)	IL-8: 38%/79% (70 пг/мл) IL-1Ra: 71%/63% (9,5 пг/мл) Лейкоциты: 68%/77% (15000/мкл)
Предсказание летального исхода при поступлении, n=75, AUC	AUC 0,73	-	-	IL-10: AUC 0,67 TNFα: AUC 0,76 PRISM: AUC 0,83
Выжившие/умершие с гипертермией и шоком при поступлении, n=31, медиана и квартили обеих групп	0,4 (0,2-24 нг/мл) 4,7 (0,9-31)	-	110 (22-487 пг/мл) 100 (32-10000)	TNFα: 36 (20-194 пг/мл) 66 (41-224)
Исход, n=242 Чувствительность/специфичность (пограничное значение), AUC	88%/80 % (1,6 нг/мл) AUC 0,88	66%/80 % (198 мг/л) AUC 0,81	- AUC 0,84	HLA-DR: 59%/80% (78%), AUC 0,76 Лейкоциты: 36%/80% (15000/мкл), AUC 0,62 Температура тела: 40%/80% (37,4°C), AUC 0,61

У больных с тяжелым сепсисом концентрация ПКТ часто превышает 10 нг/мл. Кроме того, уровень ПКТ повышается при ССВО неинфекционного генеза (тяжелая травма, обширное хирургическое вмешательство,

кардиогенный шок, у новорожденных лечение цитокинами или антилимфоцитарными глобулинами) [176]. В этих ситуациях более информативно динамическое наблюдение за изменениями концентрации ПКТ.

ПКТ также обладает лучшей прогностической значимостью по сравнению с $\text{TNF}\alpha$, СРБ и IL-6 [113, 121, 154, 186; таблица 1.5]. Кроме того, ПКТ может помочь в дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций (таблица 1.5) [173, 201, 206].

Определение уровней ПКТ в сыворотке и плазме крови по данным разных авторов может быть полезным в следующих ситуациях [109, 177, 182, 230, 233]:

- В качестве диагностики сепсиса, септического шока и тяжелых бактериальных инфекций. Для дифференциального диагноза инфекционной и неинфекционной этиологии лихорадки неясного генеза.

- Для мониторинга состояния больных с сепсисом, шоком; оценки эффективности проводимого лечения; оценки прогноза для данного больного.

По опыту нашей клиники и литературным данным [87, 176] можно сказать, что повышение уровня прокальцитонина отражает степень выраженности ССВР, но не служит доказательством его бактериальной природы. Так, значительное повышение уровня ПКТ отмечалось у пациента с отравлением этиленгликолем и у пациента с анафилактической реакцией.

С-реактивный белок.

СРБ является клиническим показателем, который часто используется для того, чтобы оценить наличие и выраженность воспалительной реакции. Некоторые работы поддерживают его использование в качестве маркера инфекции и сепсиса [122]. СРБ позволяет осуществлять дифференциальную диагностику пневмонии и эндотрахеальной инфекции, бактериальной и вирусной инфекции, оценить тяжесть септического процесса. Однако ряд исследований заставляет усомниться в роли СРБ как маркера тяжелой инфекции и сепсиса. В отличие от ПКТ СРБ перестает повышаться при

увеличении тяжести инфекции и ССВО [121]. Концентрация СРБ в плазме может увеличиваться в ходе ограниченных инфекций [195] и не позволяет оценить их тяжесть. Кроме того этот показатель не обладает прогностической значимостью в отношении клинического исхода [121, 195]. СРБ повышается при воспалении неинфекционной этиологии (аутоиммунные и ревматические заболевания, злокачественные опухоли, послеоперационный период). При ишемической болезни сердца СРБ является индикатором, указывающим на риск окклюзии коронарных сосудов. Более того, концентрация СРБ в плазме крови начинает повышаться на 24 часа позже других маркеров (цитокины, ПКТ); при этом СРБ остается повышенным в течение нескольких дней [121, 176]. В связи со всеми этими недостатками СРБ обладает лишь ограниченными способностями для диагностики сепсиса и не позволяет адекватно оценивать его тяжесть.

Интерлейкин-6

IL-6 относится к провоспалительным цитокинам и вырабатывается различными клетками (моноциты, макрофаги, эндотелий). Его синтез индуцирует эндотоксин и другие провоспалительные цитокины.

Ряд исследований показал наличие связи между IL-6 и развитием сепсиса. Выявлена корреляция между увеличением IL-6 в плазме крови и выживаемостью. Так, повышение IL-6 > 1000 пг/мл позволяет с высокой долей вероятности предсказать неблагоприятный исход сепсиса [200]. Muller et al. была найдена тесная корреляционная зависимость концентрации IL-6 и ПКТ с тяжестью сепсиса согласно критериям ACCP/SCCM [113]. У больных, находящихся в критических состояниях, точность IL-6 для диагностики сепсиса ограничена за счет неспецифического подъема этого медиатора на фоне сопутствующего ССВО (табл. 1.5.) [128].

Таким образом, как и ПКТ, IL-6 является одним из лучших маркеров выраженности ССВО независимо от его этиологии. Однако IL-6 обладает коротким периодом полужизни *in vitro* и *in vivo* и неспецифичен для бактериальных инфекций.

Параметры коагуляции.

Сепсис является наиболее частой причиной диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). При сепсисе на ранних стадиях активируется свертывающая система, это напрямую связано с развитием ПОН и неблагоприятным прогнозом [129]. Перед появлением клинических симптомов сепсиса развивается синдром гиперкоагуляции, что отражается изменениями в уровне антитромбина III (АТ III), активированного фактора VII, фрагментов протромбина 1 и 2, а также D-димеров [146, 179]. У большинства септических больных снижается количество тромбоцитов. Так, в одном из исследований тромбоцитопения < 100000 отмечалась у 37% из 54 больных. Среднее количество тромбоцитов уменьшилось с $213 \cdot 10^9/\text{л}$ до $136/10^9/\text{л}$, т.е. до 63% от исходного уровня на момент постановки клинического диагноза [154]. С недавнего времени в диагностике ДВС синдрома начал использоваться протеин С. Его концентрация быстро снижается еще за несколько часов до возникновения клинических симптомов тяжелого сепсиса и септического шока [197]. Протеин С в своей активированной форме служит антитромботическим, профибринолитическим и противовоспалительным средством, инактивируя факторы VIIa и Va. Протеин С активируется при контакте с эндотелиальным и тромбоцитарным комплексами тромбин-тромбомодлин и требует наличия протеина S в качестве кофактора для проявления своих антикоагулянтных свойств. Как правило, при сепсисе и ССВО концентрация этого антикоагулянта снижается. Так, Hartman et al. продемонстрировали, что приобретенный дефицит протеина С отмечается у более 85% пациентов с тяжелым сепсисом [197]. Уровень протеина С коррелирует с выраженностью сепсиса и его исходом [145, 146, 156, 171, 197]. В одной из работ концентрация протеина С, измеренная через 44 часа после вовлечения в исследование, коррелировала с летальностью на 30-е сутки ($p < 0.04$) [156]. В исследовании Lorente et al. уровень протеина С достоверно различался между выжившими и умершими больными. У погибших больных протеин С

оставался сниженным в течение 7 дней, в то время как у выживших он повышался, начиная с 4-го дня [171]. Fourtier et al. исследовал 40 больных с септическим шоком и ДВС-синдромом [146]. Почти у всех пациентов было зафиксировано снижение концентрации протеина С; его уровень был минимальным у умерших больных. Для дальнейшего выявления клинических возможностей этого параметра при сепсисе необходимы дополнительные исследования.

Температура тела.

Лихорадка является одним из наиболее частых симптомов инфекционного процесса. Повышение температуры возникает достаточно быстро и его легко измерить. Так, из 464 пациентов с гипертермией инфекция была диагностирована у 399 человек [101]. Более того, увеличение температуры тела часто является первым симптомом системного воспаления и совпадает по времени с попаданием продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и эндотоксина в системный кровоток [119]. Кроме гипертермии, сепсис может сопровождаться снижением температуры тела. Однако у пациентов ОРИТ изменения температуры встречаются достаточно часто и могут быть обусловлены причинами неинфекционного генеза. Следует помнить, что температура тела – это легко измеряемый параметр, обладающий высокой чувствительностью к инфекции, несмотря на ее низкую чувствительность и специфичность в диагностике сепсиса и инфекции. В связи с этим мониторинг температуры продолжает оставаться ценным клиническим параметром.

Лейкоцитоз.

Хотя лейкоцитоз часто интерпретируется как признак инфекционного процесса, увеличение количества нейтрофилов не обладает высокой чувствительностью или специфичностью в качестве маркеров инфекции. Схожим образом ограничена диагностическая ценность сдвига лейкоцитарной формулы влево, отражающего формирование новых лейкоцитов костным мозгом [211]. Так как количество лейкоцитов является

чувствительным маркером воспаления и легко измеряемо, этот показатель остается одним из основных в мониторинге инфекции. В некоторых случаях дальнейшую информацию может обеспечить дифференциальный подсчет лейкоцитов (например, выявление лимфоцитоза при вирусных инфекциях). В настоящее время проходит оценка функциональных методов оценки реактивности лейкоцитов к различным стимулам (например, форболмиристат-ацетатная реакция или эндотоксин-индуцированная выработка цитокинов). Продолжается анализ различных иммунологических маркеров, располагающихся на поверхности клеток, тем не менее, в настоящий момент ни один из них не доступен для рутинного клинического применения.

Так как воспаление обладает целым рядом характеристик, достаточный спектр информации о больном можно получить лишь путем комплексного анализа содержания различных маркеров инфекции и ССВО. На основе этой информации можно оценить динамику процесса и принять важные решения по диагностике и лечению. Ведущими параметрами ССВО и сепсиса являются клинические симптомы, температура тела, лейкоцитоз, показатели свертывания крови и прокальцитонин.

В патогенезе сепсиса [92] возможны три варианта системной реакции:

1. Системная воспалительная реакция.
2. Системная компенсаторная противовоспалительная реакция.
3. Смешанная антагонистическая реакция.

Дифференциальная диагностика между перечисленными типами системных реакций имеет важное практическое значение в связи с необходимостью определения направленности проводимой терапии – усиливать эффективность противовоспалительной терапии или, наоборот, стимулировать провоспалительную реакцию. К настоящему времени предложено три теста, по которым возможно оценить степень выраженности активности провоспалительной или соответственно противовоспалительной системы. К ним относятся: определение экспрессии HLA-DR, IL-6 и TNFα на

моноцитах [109, 200]. К сожалению, эти методы не достаточно унифицированы, что сдерживает их широкое клиническое использование, однако клиническая востребованность их чрезвычайно высока, что позволяет рассчитывать на прогресс в этой области.

Патогенез сепсиса и ССВР.

Сепсис и септический шок — варианты системного воспалительного ответа на внедрение различных микроорганизмов и действие их токсинов. В течение последних лет удалось выяснить некоторые аспекты патофизиологии воспалительного ответа, но остается много вопросов по комплексу взаимоотношений между различными компонентами воспалительного каскада, требующими изучения и дополнения.

В основе грам-отрицательного сепсиса лежит каскад реакций в ответ на липополисахарид (LPS) или эндотоксин, который является фрагментом клеточной мембраны грамотрицательных бактерий. Центральная роль эндотоксина связана с его способностью стимулировать различные компоненты воспалительного ответа. В частности, он активирует систему комплемента, полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги, которые продуцируют различные воспалительные медиаторы (цитокины), адгезивные молекулы к клеточной поверхности, токсические кислородные радикалы, продукты метаболизма арахидоновой кислоты и оксид азота. Кроме того, LPS способен активировать системы коагуляции и фибринолиза. В последних работах Silva и соавт. описывают клинический синдром, вызванный введением 1 мг эндотоксина *Salmonella minnesota* волонтерам. Как и при сепсисе, у больных развивались лихорадка, тахикардия, одышка с увеличением сердечного выброса и снижением общего периферического сосудистого сопротивления с последующей сменой лейкоцитоза лейкопенией и увеличением содержания печеночных ферментов. Кроме того, у пациентов повышался уровень TNF, интерлейкинов (IL-1, IL-6).

Грамположительные микроорганизмы не содержат в мембране эндотоксин, поэтому механизм септических реакций отличается от такового

при грамотрицательном сепсисе. Многие грамположительные бактерии содержат липосахаридную капсулу, в состав ее клеточной стенки входит фосфолипидная мембрана, окруженная слоем пептидогликанов. Тейхоевая и тейхуроновая кислоты и полисахариды могут быть связаны с каждым из этих слоев. Кроме этого, бактерии могут содержать специфические антигены — стафилококковый протеин А, стрептококковый протеин М, которые расположены на их поверхности. В патогенезе септических реакций принимают участие и эндотоксины, продуцируемые грамположительной флорой. На развитие этих реакций влияет также гликокаликс поверхности клеточных мембран микроорганизмов. Предшественники пептидогликанов и другие компоненты клеточной мембраны способны стимулировать продукцию цитокинов. Пептидогликан и тейхоевая кислота стимулируют альтернативные патологические пути активации комплемента. Компоненты клеточной мембраны грамположительных микроорганизмов изменяют активность макрофагов и лимфоцитов и связывают гуморальные факторы. Существует много разновидностей грамположительной микрофлоры, что зависит от структуры компонентов клеточной мембраны. Комплекс ответных реакций на их внедрение гораздо более сложный по сравнению с введением эндотоксина. В настоящее время идентифицировано большое количество токсинов, которые воздействуют на моноциты и способствуют выбросу цитокинов, а также активируют метаболизм арахидоновой кислоты с образованием лейкотриенов и простагландинов, стимулируют каскад реакций системы комплемента, тромбоциты и другие факторы коагуляции, увеличивают проницаемость клеточных мембран. Одним из основных механизмов, с помощью которого активируются моноциты, лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ), тромбоциты и другие клетки, является повышение проницаемости клеточных мембран, что приводит к трансмембранному проникновению низкомолекулярных веществ и макроионов, вследствие чего нарушается жизнедеятельность клеток.

В настоящее время общепризнано, что организм продуцирует вещества, которые вызывают системную воспалительную реакцию, септический шок, органную недостаточность. Массивное повреждение тканей, особенно в сочетании с грамотрицательным инфицированием, сопровождается высвобождением большого количества медиаторов воспаления, которые поступают в системный кровоток, вызывая системную воспалительную реакцию. В работах последних лет показано, что в развитии медиаторного процесса различают такие фазы: воздействия эндотоксина и активации, медиаторную, «иммунопаралича» и конечную.

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА.

Высокая частота сепсиса и смертность при этом состоянии, достигающая 40-70%, заставляют ускорить поиск новых методов терапии [147]. В последние годы в результате многочисленных исследований были сделаны важные выводы о патофизиологических механизмах развития сепсиса и роли воспалительного процесса. К сожалению, несмотря на эти достижения, летальность при сепсисе не изменилась [236]. Ключевым компонентом в лечении сепсиса остается стабилизация гемодинамики. Кроме того, при изучении патофизиологических аспектов сепсиса становится ясно, что одним из перспективных направлений его терапии служит улучшение оксигенации тканей.

Стандартные меры мониторинга (контроль АД, ЧСС, диуреза) играют первоочередную роль в коррекции гемодинамики. Так, часто падение АД, тахикардия и снижение диуреза служат важными критериями гиповолемии. Снижение сатурации кислорода в центральной вене < 60% может указывать на снижение сердечного выброса (СВ).

Пациенты, которые находятся в гипердинамической стадии сепсиса, обладают лучшим клиническим прогнозом. Широко применяется в практике метод инфузионной нагрузки, позволяющий нормализовать преднагрузку и увеличить СВ и доставку кислорода (DO_2).

Однозначный ориентир по поддержанию АД при сепсисе в настоящий момент отсутствует. Тем не менее, данные нескольких многоцентровых

исследований указывают, что поддержание среднего АД от 70 до 90 мм рт. ст. обеспечивает адекватное перфузионное давление для органов.

В исследовании Rivers et al. [136] было продемонстрировано, что гемодинамическая стратегия, направленная на поддержание сатурации кислорода в центральной вене ($ScvO_2$) > 70% в течение первых 6 ч после поступления больного в стационар, сопровождается повышением выживаемости при сепсисе.

Инфузионная терапия

Пациент с сепсисом обладает повышенными потребностями в жидкости. Это обусловлено патофизиологическими особенностями сепсиса, когда периферическая вазодилатация ведет к относительной и абсолютной гиповолемии. Основным принципом инфузионной терапии является улучшение преднагрузки. Инфузия должна проводиться до того момента, когда ее продолжение перестает сопровождаться увеличением СВ или когда наступает ухудшение легочного газообмена.

До сих пор неясно, какие из растворов (коллоиды или кристаллоиды) следует назначать не подтверждены и благоприятные эффекты альбумина. Вероятнее всего, определяющим критерием адекватности инфузионной терапии служит количество жидкости, которое необходимо для коррекции гиповолемии, а не ее состав.

Оптимальное содержание гемоглобина

Инфузионная терапия с использованием кристаллоидных или коллоидных растворов ведет к снижению концентрации гемоглобина (Нб) на 10-20 г/л. Большинство пациентов толерантны к снижению Нб до 80-100 г/л, что позволяет уменьшить вязкость крови, снизить постнагрузку и улучшить венозный возврат; в конечном итоге это приводит к увеличению СВ. Исследование Herbert et al. [93] показало, что протокол, ограничивающий проведение гемотрансфузии и направленный на поддержание Нб на уровне 70-90 г/л, позволяет снизить частоту летальных исходов по сравнению с более либеральной тактикой, предусматривающей уровень Нб 100-120 г/л.

Вазоактивные препараты

Добутамин

Этот препарат, обладающий β_1 -адреномиметическими свойствами, широко используется для лечения сепсис-индуцированной дисфункции миокарда и поддержания гипердинамического типа кровообращения [209].

Норадреналин

В нескольких исследованиях было убедительно показано, что на фоне назначения норадреналина при сепсисе достоверно повышаются диурез и клиренс креатинина [94]. Таким образом, по сравнению с другими вазопрессорами (допамин и адреналин) норадреналин является препаратом первого выбора.

Адреналин

Адреналин не является препаратом первого выбора при сепсисе, так как ведет к селективной гипоперфузии спланхнической зоны [141].

Допамин

Допамин часто используется в низких дозах (1-3 мкг/кг/мин) в качестве дополнительного средства инотропной терапии для улучшения кровоснабжения почек и кишечника. Однако эффективность этой стратегии вызывает большие сомнения. В связи с этим, в настоящий момент она больше не входит в состав рекомендуемых направлений лечения сепсиса [209]. Более того, есть данные, свидетельствующие о нежелательных эффектах допамина на спланхнический кровоток и доставку кислорода. В ряде экспериментальных исследований было показано, что на фоне инфузии допамина может происходить ухудшение доставки кислорода к наиболее уязвимым участкам слизистой оболочки кишечника; этот эффект обусловлен перераспределением кровотока [151]. Кроме вышеперечисленных побочных эффектов известно, что допамин приводит к снижению концентрации гормонов нейрогипофизальной зоны. Это может вести к катаболическому состоянию, рефрактерному к общепринятой терапии [228]. Все эти нежелательные эффекты наиболее выражены на фоне высоких доз допамина.

Допексамин

Потенциально благоприятные эффекты допексамина обусловлены повышением сердечного выброса [174]. В настоящий момент клинические данные, свидетельствующие о том, что допексамин способен селективно улучшать спланхничный кровоток, практически отсутствуют. [132, 226]

Вазопрессин

Вазопрессин приводит к стимуляции V_1 -рецепторов и повышению внутриклеточной концентрации кальция. В связи с тем, что отсутствуют работы, исследующие воздействие вазопрессина на микроциркуляцию и функцию органов, его следует назначать с осторожностью лишь в случаях рефрактерного септического шока [160, 229].

Прочие методы терапии

Прочие направления коррекции гемодинамики при сепсисе включают назначение гипертонических растворов, простациклина, N-ацетилцистеина, L-N-метиларгинина и метиленового синего. В настоящий момент отсутствуют убедительные клинические данные, которые позволили бы рекомендовать эти препараты для широкого использования.

Глюкокортикоиды

Назначение глюкокортикоидов в высоких дозах для терапии сепсиса в настоящий момент не имеет оснований [92]. Напротив, заместительная терапия глюкокортикоидами патофизиологически обоснована. У больных, находящихся в критических состояниях, концентрация кортизола в плазме крови повышена в начале заболевания, что обусловлено стрессовой реакцией организма. Позднее возникает дисфункция системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Это характерно и для поздней фазы септического шока в которой нарушено высвобождение кортизола. В многоцентровом исследовании на 299 пациентах показано, что заместительная терапия гидрокортизоном при септическом шоке ведет к снижению длительности вазопрессорной терапии и уменьшению частоты ПОН [137]. В международных рекомендациях Европейского форума по

вопросам сепсиса 2001 г., гидрокортизон в низких дозах входит перечень рекомендуемых мер терапии.

Адьювантная терапия

Стратегии, направленные против фактора некроза опухолей

Фактор некроза опухолей (TNF α) играет центральную роль в каскаде медиаторов сепсиса. Высокие концентрации TNF α в плазме крови ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. В экспериментальных исследованиях было показано, что в модели сепсиса антитела к TNF α могут резко снизить летальность. Тем не менее, клинические работы не выявили, что антитела к TNF α или растворимые рецепторы к этому медиатору позволяют улучшить исход заболевания. Лишь одно из исследований (MONARCS), изучавшее фрагмент антител к TNF α , афелиномаб, на 2634 пациентах с сепсисом, выявило благоприятные эффекты этого препарата (снижение летальности с 6,9% до 3,6%) в подгруппе больных из 998 человек, у которых была повышена концентрация интерлейкина-6 [184]. Однако до сих пор неясно, насколько этот препарат доступен для широкого клинического применения.

Антитромбин III, активированный протеин С, ингибитор тканевого фактора

Сепсис-индуцированное высвобождение цитокинов приводит к патологическому увеличению активности свертывающей системы и фибринолиза. Это ведет к диссеминированному отложению фибрина, что является одним из важных факторов ПОН на фоне сепсиса. Кроме того, за счет активации свертывающей системы возникает коагулопатия потребления. Ингибиторы свертывания (антитромбин III, активированный протеин С, ингибитор тканевого фактора) инактивируют факторы коагуляции и угнетают образование фибрина, что может уменьшить выраженность вышеупомянутых патофизиологических изменений. Эти препараты продемонстрировали свои положительные эффекты на выживаемость в небольших клинических работах, а активированный протеин С – и в крупном многоцентровом исследовании.

Напротив, в исследовании на 2300 больных антитромбин III, используемый в высоких дозах, не привел к достоверному улучшению клинического исхода.

При этом положительного эффекта удалось добиться лишь в подгруппе больных, которые не получали профилактические дозы гепарина вместе с антитромбином III [116].

Как показывают результаты недавно завершившегося многоцентрового исследования ингибитора тканевого фактора, этот препарат также не показал способности снижать летальность.

Недавно опубликованная работа по изучению эффективности рекомбинантного человеческого активированного протеина С (дротрекогин-α) на 1690 больных выявила достоверное улучшение клинического исхода при использовании данного препарата (PROWESS-Study) [105]. Так, пациенты, получавшие дротрекогин-α, продемонстрировали снижение летальности на 6,1% по сравнению с группой плацебо. Однако частота кровотечений в группе дротрекогина-α составила 3,5% против 2% в группе плацебо, что заставляет тщательно взвешивать показания к назначению этого препарата. Данный препарат назначают при наличии по меньшей мере трех признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и симптомов ПОН; при этом время развития органной дисфункции не должно превышать 48 ч. Противопоказаниями к назначению активированного протеина С служат ряд сопутствующих заболеваний и все состояния, связанные с повышенным риском кровотечения. Кроме того, статистический анализ выявил, что эффективность дротрекогина-α сомнительна в подгруппе больных с одной органной дисфункцией. В результате применение этого препарата в Европе рекомендовано лишь при наличии недостаточности двух и более органов.

Прочая иммуномодулирующая терапия

Кроме методов терапии, направленных против TNFα и назначения активированного протеина С, существует еще ряд подходов по иммуномодуляции при сепсисе. К ним относятся антиэндоксинные антитела, антитела к различным интерлейкинам, фактору активации тромбоцитов и гранулоцит-колониаль-стимулирующему фактору. Эти направления требуют

дальнейшей клинико-экспериментальной оценки и не могут быть рекомендованы в качестве стандартных методов терапии сепсиса.

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины используются как для профилактики, так и для лечения сепсиса, однако результаты их применения до сих пор противоречивы. Мета-анализ, состоящий из 11 исследований, в который вошло 492 пациента продемонстрировал, что у больных с сепсисом эти препараты способны снизить частоту летальных исходов [95]. Как известно, шансы небольших исследований быть опубликованными выше, если эти работы имеют положительные результаты [191]. Кроме того, наиболее крупное исследование по данной проблеме SBITS-sludy [231], в которое было вовлечено 653 больных, получавших лечение иммуноглобулинами или плацебо к сожалению не показало различий между группами по клиническому исходу. Таким образом, на основе последних данных, иммуноглобулины не могут быть рекомендованы для терапии сепсиса. В международных рекомендациях Европейского форума по вопросам сепсиса 2001 г. иммуноглобулины не входят в перечень необходимых мер терапии [209].

Заключение:

Наиболее важные направления терапии сепсиса могут быть суммированы следующим образом:

I. Этиотропная терапия

II. Нормализация волемического статуса

III. Обеспечение адекватного транспорта кислорода и коррекция насосной функции сердца

IV. Достижение адекватного перфузионного давления

V. Адьювантная терапия

Может быть использован активированный протеин С (дротрекогин-α), при этом необходимо учитывать показания и противопоказания к его назначению.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Общая характеристика наблюдаемых больных.

Работа выполнена на базе отделения анестезиологии и реанимации №4 (РАО №4) инфекционного корпуса Муниципального учреждения Городская клиническая больница № 40 (МУ ГКБ № 40) г. Екатеринбурга.

Работа основана на результатах проспективного исследования 77 детей с бактериальной инфекцией, в возрасте от 1 месяца до 1 года, проходивших лечение в отделении анестезиологии и реанимации инфекционного корпуса ГКБ № 40, и имевших клинико-лабораторные признаки синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). Все дети находились под наблюдением за период с 2003 по 2007 год.

Критерии включения:

- дети в возрасте с 1 месяца до 1 года;
- дети без органического поражения ЦНС;
- рожденные от матерей без инфекционных заболеваний (сифилис, ВИЧ, гепатиты, ИППП);
- без генетической патологии;
- с острой бактериальной или вирусной инфекцией.

Критерии исключения:

- дети в возрасте до 1 месяца и старше 1 года;
- имеющие врожденную органическую патологию ЦНС;
- имеющие генетические заболевания;
- получавшие до настоящего заболевания иммуносупрессивные препараты;
- дети с первичными ИДС;

В соответствии с нозологией пациенты были подразделены на 2 большие группы: дети с бактериальной инфекцией (77 детей) и дети с вирусной инфекцией (18 детей).

Среди детей с бактериальной инфекцией в качестве основного диагноза пневмония была у 15 детей, менингококковая инфекция – у 12 детей,

гноный менингит – у 26, гноный менингит + сепсис – у 6 детей, острая кишечная инфекция – у 18 детей, из них у 2-х течение болезни осложнилось гемолитико-уремическим синдромом. Дети с бактериальной инфекцией были подразделены на 3 группы с учетом превалирующего поражения той или иной системы: дети с гноным менингитом (44 ребенка), пневмонией (15 детей), и острым гастроэнтероколитом (18 детей).

Группу сравнения составили 18 детей с вирусной инфекцией, которые были разделены на 2 группы: 9 детей в возрасте от 1 месяца до 7 месяцев, с вирусным менингоэнцефалитом, и 9 детей с ОРВИ, генерализованными фебрильными судорогами.

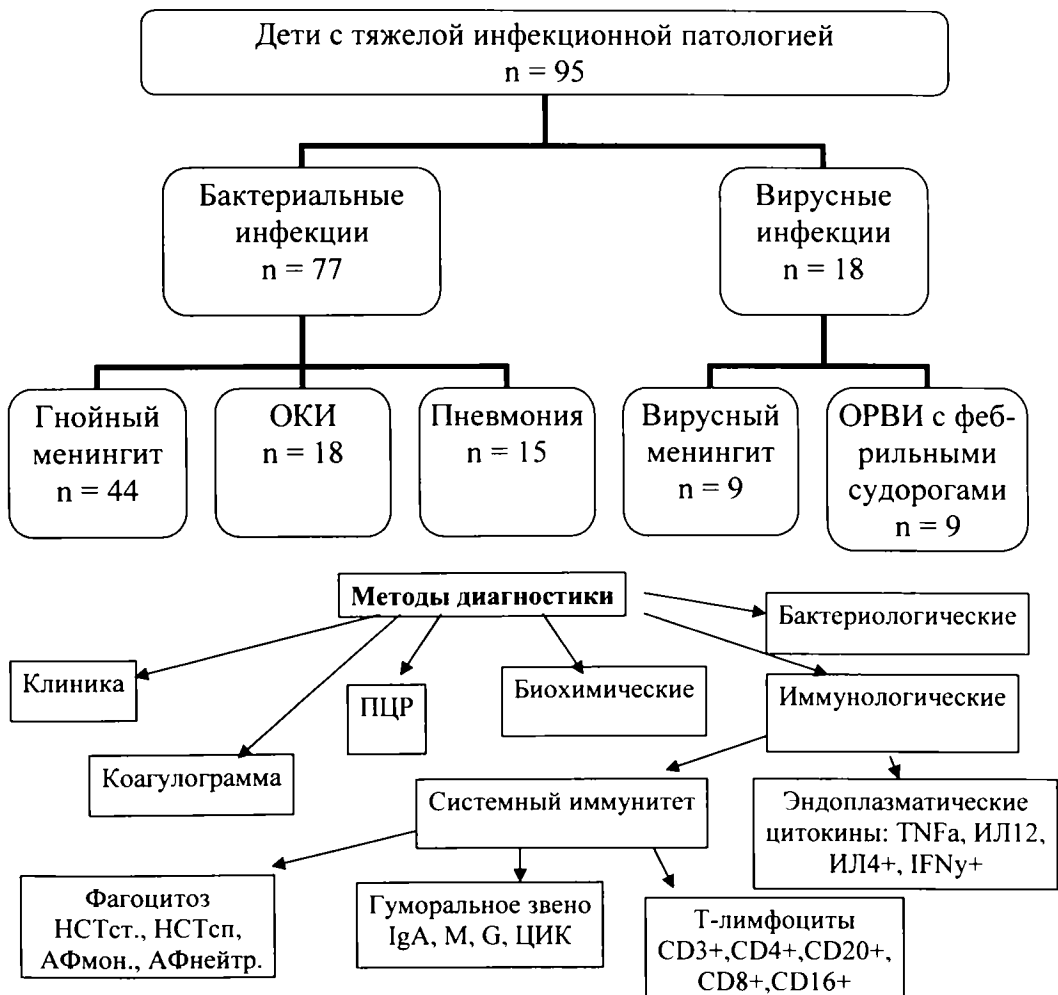


Рис. 1 Дизайн исследования

Таблица 2.1

Некоторые особенности анамнеза детей, вошедших в исследование

		Бактериальный менингит n =77	ОКИ n =18	Пневмония n =15	Вирусный менинго-энцефалит n =9	ОРВИ n =9
Поступление в РАО	Из дома	24 (55%)	6 (33%)	6 (40%)	3 (33%)	7 (78%)
	Из стационара	20 (45%)	12 (67%)	9 (60%)	6 (67%)	2 (22%)
Вскармливание	Искусственное	32 (73%)	14 (78%)	15 (100%)	8 (89%)	6 (67%)
	Естественное (смешанное)	12 (27%)	4 (22%)	0	1 (11%)	3 (33%)
Недоношенность	I ст.	5 (11%)	5 (28%)	4 (27%)	4 (44%)	2 (22%)
	Нет	39 (89%)	13 (72%)	11 (73%)	5 (56%)	6 (67%)

Как видно из таблицы 2.1, 55% детей с бактериальным менингитом и 78% детей с ОРВИ поступили в РАО из дома. Дети с ОКИ, пневмонией и вирусным менингоэнцефалитом преимущественно поступали из других стационаров. Более 73% детей с тяжелыми бактериальными инфекциями и 100% детей с пневмонией до поступления в РАО находились на искусственном вскармливании. Таким образом, тяжелые формы бактериальных инфекций чаще встречаются у детей на искусственном вскармливании. Во время лечения в РАО все дети получали искусственное

энтеральное и при необходимости парентеральное питание. У 11% детей с менингитом, 28% детей с ОКИ и 27% детей с пневмонией в анамнезе была недоношенность I степени.

Во время лечения в РАО дети находились под постоянным мониторингом наблюдением: проводился контроль ЧСС, ЧД, АД, SpO₂, ЭКГ, температуры.

2.2. Лабораторные методы исследования.

Всем детям при поступлении, а далее по показаниям, было проведено исследование общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей, состояние кислотно-основного состояния крови (КОС), исследование ликвора (по показаниям), иммунологических показателей, системы гемостаза, взяты посевы крови, мочи, ликвора, мокроты (аспирата из трахеобронхиального дерева).

Стандартное исследование общего анализа крови включало в себя измерение следующих показателей: гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ. Анализ проводился в лаборатории МУ ГКБ № 40. У всех больных рассчитывался лейкоцитарный индекс интоксикации.

Общий анализ мочи исследовался в лаборатории МУ ГКБ № 40. При статистической обработке результатов учитывались следующие показатели: Цвет, удельный вес, pH, сахар, белок, эритроциты, лейкоциты.

В биохимическом анализе крови исследовались: общий белок, сахар, мочеви́на, креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), тимоловая проба, амилаза, щелочная фосфатаза, уровни электролитов (калий, натрий, кальций, хлор). Исследование биохимических показателей проводилось в лаборатории МУ ГКБ №40 на автоматическом анализаторе «Spectrum-2» фирмы Abbot. Измерение уровня натрия и калия в плазме пациентов проводилось на аппарате «Анализатор электролитов AVL 988-3», Австрия. В качестве

нормативных значений использованы биохимические показатели здоровых детей.

Исследование кислотно-основного состояния проводилось на аппарате «Анализатор газов и pH крови AVL 993», Австрия. Исследовались следующие показатели КОС: pH крови ($N - 7,35-7,45$), парциальное давление углекислого газа pCO_2 ($N - 34,0-45,0$ мм.рт.ст.), дефицит или избыток оснований BE ($(-2,3)-(+2,3)$), буферные основания ВВ ($N - 44,9-51,8$ ммоль/л), стандартный бикарбонат HCO_3 ($N - 21,3-24,8$ ммоль/л), общее содержание углекислого газа в крови TCO_2 ($N - 20,1-25,9$ ммоль/л), парциальное давление кислорода pO_2 ($N - >80$ мм.рт.ст. в артериальной крови).

Контрольную группу составили здоровые дети от 1 месяца до 1 года ($n=15$).

Показатели нормальных уровней электролитов, биохимических показателей, показателей газов и КЩС крови представлены в таблицах 2.2 и 2.3.

Таблица 2.2

Показатели КЩС и газов крови у здоровых детей ($M \pm m$).

Показатели	Здоровые дети от 1 месяца до 1 года, $n=15$
pH	$7,42 \pm 0,002$
BE мэкв/л	$-3,21 \pm 0,4$
pO_2 мм.рт.ст.	$86,7 \pm 1,48$
pCO_2 мм.рт.ст.	$30,8 \pm 0,8$

Таблица 2.3

Биохимические показатели и уровень электролитов у здоровых детей ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети до 1 года, n=15
Белок г/л	65 ± 4
Мочевина моль/л	$4,45 \pm 0,57$
Креатинин мкмоль/л	$47,5 \pm 6,25$
Калий в плазме ммоль/л	$4,89 \pm 0,09$
Натрий в плазме моль/л	$138,59 \pm 1,9$
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) Ед/л	$35,5 \pm 3,7$
Аспартатаминотрансфераза (АСТ) Ед/л	$35,5 \pm 3,7$
Билирубин г/л	$14 \pm 4,2$
Сахар ммоль/л	$4,6 \pm 0,8$

Иммунологические методы исследования.

Все иммунологические исследования проведены в МУ «Клинико-диагностический центр» (Главный врач – д.м.н., проф. Я.Б. Бейкин).

Для определения иммунологических и гематологических показателей использовалась цельная венозная кровь с соответствующими антикоагулянтами и сыворотка. Содержание лейкоцитов, абсолютного и относительного количества лимфоцитов и гранулоцитов определялось с помощью гематологического анализатора Cobas Minos Stex (ABX).

Фенотипирование лимфоцитов осуществлялось методом прямой иммунофлюоресценции с использованием ФИТЦ-меченых анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва). Регистрация результатов проводилась методом лазерной проточной цитометрии на цитофлюориметре FACScan (Becton Dickinson).

Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фрикколл-верографина ($1,077 \text{ г/см}^3$). Спонтанную продукцию ИЛ2, ИЛ4, ИФН γ и ФНО α Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в

присутствии брефельдина А при 37 °С, в атмосфере 5% CO₂. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали РМА («Sigma», 50 ng/ml) плюс иномицин («Sigma», 1 µg/ml). Иммунофенотипирование проводили с использованием ФИТЦ-меченых анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) и РЕ-конъюгированных анти-ИЛ2, ИЛ4, ИФНγ и ФНОα-антител (Caltag).

Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности лейкоцитов, завершенности фагоцитоза) использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии Минздрава РФ. Лейкоциты выделяли в 3% растворе желатина в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). В опытную лунку вносили 90 мкл живых ФИТЦ-меченых бактерий (*St. aureus* Cowan I), 20 мкл аутосыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2 млн в 1 мл. Смесь инкубировали 20 мин при 37 °С, лейкоциты осаждали в течение 1 мин при 200g, 2 раза отмывали ФСБ от несвязавшихся бактерий, ресуспендировали в 200 мкл ФСБ и инкубировали 1 час при 37 °С. После остановки киллинга лейкоциты разрушали в течение 5-10 мин 0,2% раствором сапонины; бактерии осаждали центрифугированием при 1000g в течение 10 мин и ресуспендировали в 200 мкл ФСБ с 2,5 мкг пропидиума иодида («Sigma»), окрашивающего только убитые клетки. Через 30-40 мин пробы анализировали на проточном цитометре FACScan (Becton Dickinson).

Для оценки поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии Минздрава РФ. Лейкоциты выделяли в 3% растворе желатина в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). В опытную лунку вносили 90 мкл убитых ФИТЦ-меченых бактерий (*St. aureus* Cowan I), 20 мкл аутосыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2 млн в 1 мл. После 30-минутной инкубации при 37 °С лейкоциты осаждали в течение 1 мин при 200g, 2 раза отмывали ФСБ от несвязавшихся бактерий, ресуспендировали в 200 мкл ФСБ и вносили 5 мкл анти-CD14 (РЕ)

моноклональных антител («Caltag») для оценки мембранной экспрессии CD14 рецептора на моноцитах. Инкубировали 15 мин при комнатной температуре, затем вносили 200 мкл лизирующего раствора FacsLysing (Becton Dickinson), через 5-12 мин однократно отмывали 200 мкл ФСБ и ресуспендировали в 200 мкл раствора ФСБ. Анализ проб проводился на проточном цитометре FACScan (Becton Dickinson). Оценивали процент клеток среди нейтрофилов и моноцитов, положительных по зеленой флюоресценции (поглотивших ФИТЦ-меченые бактерии).

Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста (Демин, 1981). Концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini (1965). Содержание ЦИК оценивали методом преципитации в растворе ПЭГ-6000.

Степень изменения иммунных сдвигов оценивали с помощью лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), коэффициента иммунной адаптации (КИА), уровня провоспалительных цитокинов, а также оценивалось соотношение Т-хелперов 1 и 2 типа по соотношению CD4/CD8 (показатель иммунорегуляторного индекса) и CD3+/IFN γ +/CD3+/IL4+.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывался по формуле Рейса (в норме ЛИИ = 0,3 – 1,0):

$$ЛИИ = \frac{СЯ\% + ПЯ\% + Мета\% + Миело\%}{Мон\% + Лимф\% + Эо\%}$$

У всех больных был рассчитан коэффициент иммунной адаптации (КИА), представляющий собой соотношение гуморальных и клеточных факторов защиты. В норме у детей от 1 месяца до 14 лет КИА = 0,6-0,47.

$$КИА = \frac{(IgA + IgM + IgG) * CD20 * C}{(CD4 + CD3 + CD8 + CD16) * АФ\%}$$

Полученные иммунологические показатели были сопоставлены с показателями здоровых детей соответствующей возрастной группы.

Иммунологические показатели у здоровых детей представлены в таблицах 2.4., 2.5., 2.6. [2, 4, 6, 60].

Таблица 2.4

Иммунологические показатели у детей от 1 месяца до 1 года с
бактериальными инфекциями при поступлении в РАО ($M \pm m$)

	Группа детей		
	0-12 месяцев n = 15	1-3 года n = 15	Старше 3-х лет
Лейкоциты * $10^9/\text{л}$	9,66±0,43	7,50±0,18	7,61±0,55
Лимфоциты * $10^9/\text{л}$	6,49±0,25	3,54±0,12	3,60±0,12
Гранулоциты * $10^9/\text{л}$	2,12±0,39	3,24±0,11	0,70±0,44
Моноциты * $10^9/\text{л}$	0,61±0,13	0,40±0,04	0,25±0,04
Эозинофилы * $10^9/\text{л}$	2,12±0,39	0,26±0,02	0,22±0,02
Акт-ть фагоцитоза (нейтр) * $10^9/\text{л}$	1,97±0,35	2,90±0,23	3,52±0,43
Акт-ть фагоцитоза (нейтр), %	94,20±0,37	89,60±3,40	93,40±1,50
Акт-ть фагоцитоза (мон) * $10^9/\text{л}$	0,52±0,07	0,33±0,02	0,21±0,04
Акт-ть фагоцитоза (мон), %	87,20±0,86	83,20±1,90	77,51±2,98
Бактерицидная активность, %	27,86±8,75	27,86±8,75	33,45±5,92
НСТ спонтанный, %	14,00±3,87	19,60±0,99	18,65±2,76
НСТ спонтанный, абс.	0,29±0,09	0,63±0,03	0,69±0,10
НСТ стимулированный, %	50,00±20,00	50,00±20,00	50,00±20,00
IgG, г/л	3,00±0,60	7,10±0,40	9,50±0,28
IgM, г/л	0,60±0,15	0,60±0,10	0,90±0,07
IgA, г/л	0,60±0,15	0,60±0,10	1,00±0,05
ЦИК	18,70±5,70	21,70±7,20	48,80±6,51
CH ₅₀ , ед.	54,20±5,47	38,03±0,77	51,97±1,98
Т лимфоциты (CD3) * $10^9/\text{л}$	4,20±0,40	3,40±0,20	2,50±0,08
В лимфоциты (CD20) * $10^9/\text{л}$	2,10±0,20	0,90±0,20	0,50±0,03
Т-хелперы (CD4) * $10^9/\text{л}$	3,30±0,40	1,60±0,20	1,20±0,04
Т-цитотоксические (CD8) * $10^9/\text{л}$	1,20±0,15	1,50±0,20	0,90±0,03
НК-клетки (CD16) * $10^9/\text{л}$	0,28±0,09	0,49±0,07	0,30±0,02

Таблица 2.5

Содержание γIFN -, $\text{TNF}\alpha$ -, ИЛ2-, ИЛ4-продуцирующих Т-лимфоцитов у
здоровых детей, спонтанный синтез ($M \pm m$)

Показатель	Группа детей		
	0-12 месяцев n = 15	1-3 года n = 15	Старше 3-х лет
CD3+/ γIFN + * $10^9/\text{л}$	0,08±0,019	0,06±0,01	0,022±0,003
CD3+/ $\text{TNF}\alpha$ + * $10^9/\text{л}$	0,11±0,02	0,06±0,007	0,032±0,004
CD3+/ $\text{IL}2$ + * $10^9/\text{л}$	0,16±0,01	0,05±0,007	0,028±0,004
CD3+/ $\text{IL}4$ + * $10^9/\text{л}$	0,05±0,01	0,06±0,01	0,016±0,003

Таблица 2.6

Содержание γ IFN-, TNF α -, ИЛ2-, ИЛ4-продуцирующих Т-лимфоцитов у здоровых детей, стимулированный синтез ($M \pm m$)

Показатель	Группа детей		
	0-12 месяцев n = 15	1-3 года n = 15	Старше 3-х лет
CD3+/ γ IFN+ * 10^9 /л	0,49 $\pm$ 0,04	0,56 $\pm$ 0,05	0,52 $\pm$ 0,06
CD3+/TNF α + * 10^9 /л	0,83 $\pm$ 0,11	0,70 $\pm$ 0,05	0,60 $\pm$ 0,06
CD3+/IL2+ * 10^9 /л	0,45 $\pm$ 0,13	0,42 $\pm$ 0,04	0,50 $\pm$ 0,05
CD3+/IL4+ 10^9 /л	0,05 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,005	0,04 $\pm$ 0,01

Исследования системы гемостаза.

Показатели гемостаза у здоровых детей представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7.

Показатели системы гемостаза у здоровых детей ($M \pm m$).

Показатели	Здоровые дети, n=33
Тромбоциты (* 10^9 /л)	220 $\pm$ 28,4
Фибриноген (г/л)	2,8 $\pm$ 0,25
Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), (сек.)	40 $\pm$ 1,2
Антитромбин-III (%)	95 $\pm$ 4
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,1 $\pm$ 0,2
Протромбиновый индекс (ПТИ), (%)	94,4 $\pm$ 2,51
Тромбиновое время (сек.)	15 $\pm$ 0,2
Хагеманзависимый фибринолиз (мин.)	7,5 $\pm$ 0,23
Этаноловый тест	-
Оксифенантроловый тест на РФМК (мг/100мл)	3,5 $\pm$ 0,3
Время свертывания по Ли-Уайту (мин.)	5,10 $\pm$ 0,1
Эритроциты (* 10^{12} /л)	4,09 $\pm$ 0,21
Гемоглобин (г/л)	122,3 $\pm$ 4,13

Исследование гемостаза проводилось в гемостазиологической лабораторией МУ ГКБ № 40 заведующей гемостазиологической лабораторией, врачом-гемостазиологом Волковой Р.Ф.

Для исследования системы гемостаза использовались стандартные наборы реагентов фирмы «Технология-Стандарт», Россия. Квик-Фг-тест для определения протромбинового времени и концентрации фибриногена. Тромбо-тест для определения тромбинового времени. Антитромбин-тест для определения активности антитромбина III. АПТВ (АЧТВ)-ЕI-тест для определения активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени. Фибринолиз-тест для исследования растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови. Для контроля в данных тестах использовалась РНП-плазма (референтная нормальная пулированная плазма).

Методы экстракорпоральной детоксикации.

Для проведения длительной адекватной инфузионно-трансфузионной терапии и проведения методов экстракорпоральной детоксикации у больных обязательно выполнялась катетеризация центральных вен. Некоторым пациентам проводились методы экстракорпоральной детоксикации (плазмозферез и гемодиализ). Методы экстракорпоральной детоксикации проводились к.м.н. Трофимовым А.А.

Пациентам проводился прерывистый плазмозферез, состоящий из 4-х этапов. 1-ый этап – забор крови в пластиковый контейнер для крови «Гемакон», производства НПО «Синтез», г. Курган. Для стабилизации крови в этих контейнерах используется официальная пропись антикоагулянта – глюгицер, действующее начало которого – цитрат натрия. Соотношение антикоагулянта к предполагаемому объему забираемой крови 1 к 9. 2-й этап – центрифугирование, проводилось на центрифуге РС-6, в течение 15 минут, при скорости 2200 оборотов в минуту. 3-ий этап – удаление из контейнера плазмы, проводилось механическим способом при помощи

плазмаэкстрактора. 4-ый этап – возврат эритроцитов, проводился внутривенно капельно. Сеанс плазмофереза состоял из двух равноценных заборов. За один сеанс плазмофереза, в зависимости от возраста пациента, его общего состояния, состояния системы гемостаза, а также уровня эндотоксической и уремической интоксикации, удалялось от 20% до 40% объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Замещение удаленного объема плазмы проводилось однокрупной свежзамороженной плазмой.

Для проведения гемодиализа использовался аппарат «Искусственная почка» АК-10, фирмы «GAMBRO», стандартный диализирующий раствор, диализаторы и кровенаполняющие магистрали фирмы «Fresenius». Скорость перфузии составляла 60 – 100 мл/мин у детей до 1 года.

Статистическая обработка полученных результатов.

Обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office» и «Statistica 6.0». Использовались методы математической статистики: расчет средних величин, среднеквадратичных отклонений, коэффициентов парной корреляции. Достоверность различий средних значений между выборками определяли по t-критерию Стьюдента и тесту Манна-Уитни (в случае ненормального распределения). Критический уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05. Оценка интенсивности корреляционной связи (r) проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (где количественные признаки не подчинялись нормальному распределению) и коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении). В таблицах и рисунках, приведенных в диссертации, полученные значения показаны как $M \pm m$. Единицы измерения приведены в системе СИ.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ ОТ 1 МЕСЯЦА ДО 1 ГОДА.

3.1. Клиническая характеристика детей с бактериальной инфекцией в возрасте от 1 месяца до 1 года с синдромом системной воспалительной реакции.

Все пациенты были разделены на 2 группы: дети с бактериальной инфекцией – 77 детей и дети с вирусной инфекцией – 18 детей.

Среди детей с бактериальной инфекцией в качестве основного диагноза пневмония была у 15 детей, менингококковая инфекция – у 12 детей, гнойный менингит – у 26, гнойный менингит + сепсис – у 6 детей, острая кишечная инфекция – у 18 детей, из них у 2-х течение болезни осложнилось гемолитико-уремическим синдромом. Дети с бактериальной инфекцией были подразделены на 3 группы с учетом превалирующего поражения той или иной системы: дети с гнойным менингитом (44 ребенка), пневмонией (15 детей), и острым гатроэнтероколитом (18 детей).

3.1.1. Клинические симптомы

Оценивались следующие симптомы: выраженность и длительность лихорадки, нарушение периферического кровообращения, наличие дыхательной недостаточности, АД, ЧСС, неврологический статус: степень нарушения сознания, мышечный тонус, судороги, ригидность затылочных мышц, менингеальные симптомы, очаговая симптоматика.

Клиническая характеристика детей с бактериальным менингитом.

В группу детей с острым гнойным менингитом вошли 44 ребенка в возрасте от 1 месяца до 1 года, у которых основным инфекционным очагом являлся гнойный менингит различной этиологии. У 43 детей гнойный менингит был первичный и у 1 ребенка вторичный, после операции: удаление глиомы передних отделов носа слева. Менингит развился на вторые сутки после операции на фоне назальной ликвореи.

Из 44 детей у 6 получен высев *N. meningitides* группы В только из крови, у 6 детей из ликвора и крови. При посеве ликвора выделен: *H. influenzae* – у 6 детей, *Str. pneumoniae* – у 4 детей, *Str. группы A pyogenes* – у 1 ребенка. Из крови у 1 ребенка выделен *Citrobacter freundii* group. У остальных детей при посевах крови и ликвора микрофлоры не обнаружено. У 24 детей (54,4%) выделен возбудитель и подтверждена этиология менингита. У остальных детей этиология менингита предполагалась, учитывая клинику заболевания и эпидемиологическую ситуацию на момент госпитализации ребенка.

При люмбальной пункции у всех детей этой группы получен нейтрофильный цитоз, ликвор мутный вытекал под давлением частыми каплями.

Динамика среднего уровня цитоза ликвора отражена в таблице 3.0., и рис. 3.0.

Таблица 3.1.

Динамика среднего уровня цитоза у детей с гнойным менингитом в возрасте от 1 месяца до 1 года ($M \pm m$)

	1сут	8сут	16 сут
цитоз	$6361,0 \pm 1599,0$	$223,4 \pm 53,4$	$66,7 \pm 15,4$
белок	$2297,9 \pm 323,9$	$1142,1 \pm 130,4$	$771,3 \pm 122,4$



рис. 3.1. Динамика среднего уровня цитоза и белка ликвора у детей с гнойным менингитом в возрасте от 1 месяца до 1 года

В группу детей с пневмонией вошло 15 детей с рентгенологически подтвержденной полисегментарной пневмонией, у которых основным синдромом, требующим перевода больного в РАО и на ИВЛ, являлась дыхательная недостаточность.

Из 15 детей у 9 была внебольничная пневмония и у 6 госпитальная пневмония, развившаяся в стационаре на фоне ОРЗ. У всех детей была дыхательная недостаточность, потребовавшая перевода их на ИВЛ. Показанием к переводу ребенка на ИВЛ были следующие клинические проявления дыхательной недостаточности: выраженная одышка смешенного характера (частота дыхания > 50 в минуту), нарушения микроциркуляции, акроцианоз и цианоз носогубного треугольника, снижение чрезкожной сатурации при проведении пульсоксиметрии ниже 90%, а также гипоксемия (респираторный коэффициент $pO_2/FiO_2 < 200$) и гиперкапния по данным исследования КОС крови.

В группу детей с кишечной инфекцией вошло 18 детей. У 4-х детей из этой группы течение кишечной инфекции осложнилось острой почечной недостаточностью, у 2-х из них гемолитико-уремическим синдромом. У одного ребенка показанием для перевода в РАО были генерализованные клонико-тонические судороги с потерей сознания, потребовавшие ингаляции увлажненного кислорода, на фоне нейротоксикоза и сопутствующей неврологической патологии (ППЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром). У оставшихся 13 детей причиной госпитализации в РАО был токсикоз с эксикозом 3 степени.

Длительность и выраженность лихорадки у детей 3-х групп отражена в таблице 3.2. Учитывалась максимальная температура в течение суток.

Таблица 3.2.

Характеристика лихорадки у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года
($M \pm m$)

Характеристика лихорадки	Менингит n = 44	Пневмония n = 15	ОКИ n = 18	P ₁	P ₂	P ₃
Длительность лихорадки (дни)	7,6 ± 0,7	10,0 ± 1,2	4,0 ± 0,8	p>0,05	p<0,01	p<0,001
Фебрильная (дни)	3,1 ± 0,5	3,8 ± 0,3	1,9 ± 0,4	p>0,05	p>0,05	p<0,01
Субфебрильная (дни)	4,5 ± 0,6	6,3 ± 1,0	2,1 ± 0,5	p>0,05	p<0,01	p<0,01

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₃ – достоверность различий между группой детей с пневмонией и детьми с ОКИ

Как видно из таблицы 3.2., у детей всех групп отмечалось повышение температуры выше 38°C, что является одним из признаков ССВР. Наибольшая продолжительность лихорадки отмечалась у детей с пневмонией, существенно не отличалась у детей с гнойным менингитом. У пациентов с ОКИ выраженность и продолжительность фебрильной лихорадки наименьшая ($p < 0,01$). Меньшая продолжительность лихорадки у детей с ОКИ, связана, вероятно, с более быстрой положительной динамикой в этой группе на фоне проводимой терапии.

Респираторная поддержка потребовалась 3 детям с гнойным менингитом (14%), и всем детям с пневмонией (100%). Детям с острой кишечной инфекцией проведение ИВЛ не потребовалось.

Нарушение сознания независимо от вызвавшей его причины расценивалось как проявление синдрома церебральной недостаточности. Уровень нарушения сознания мог быть различным: оглушение, сопор, кома I, кома II, кома III. Нарушение сознания оценивалось по адаптированной для детей шкале Глазго.

Нарушение сознания более характерно для детей с гнойным менингитом, у других групп детей нарушение сознания отражало тяжесть токсикоза и выраженность ССВР.

Уровень сознания и неврологические симптомы оценивались при поступлении ребенка в стационар.

Таблица 3.3.

Уровень сознания и неврологическая симптоматика у детей с
бактериальными инфекциями от 1 месяца до 1 года ($M \pm m$)

	Менингит n = 44	Пневмония n = 15	ОКИ n = 18	p ₁	p ₂	p ₃
Нарушение сознания (Глазго)	11,6 ± 0,6	13,5 ± 1,5	14,7 ± 0,3	p>0,05	p<0,01	p>0,05
Длительность нарушения сознания (сутки)	2,2 ± 0,5	4,5 ± 1,5	0,2 ± 0,2	p>0,05	p<0,00 ₁	p<0,001
Общая мышечная гипотония (дни)	5,3 ± 0,5	10,8 ± 1,5	3,0 ± 0,7	p<0,001	p<0,05	p<0,001
Менингеальные симптомы (дни)	4,8 ± 0,6	—	—			
Очаговая неврологическая симптоматика (дни)	2,0 ± 0,0 (2 ребенка)	—	—			
Клонико-тонические судороги (случаи)	1,3 ± 0,3 (10 детей)	7,0 ± 0,0 (1 реб.)	1,0 ± 0,0 (1 реб.)			

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₃ – достоверность различий между группой детей с пневмонией и детьми с ОКИ

У двух детей с гнойным менингоэнцефалитом отмечалась очаговая неврологическая симптоматика, которая проявлялась анизокорией, страбизмом, умеренным гемипарезом. У детей с гнойным менингитом наблюдалась менингеальная симптоматика: ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига справа и слева. Как видно из таблицы 3.2, менингеальная, очаговая неврологическая симптоматика и судороги наиболее характерны для детей с гнойным менингитом (за исключением 2-х детей из других групп с сопутствующей неврологической патологией). У одного ребенка с ОКИ отмечались судороги на фоне нейротоксикоза и сопутствующей неврологической патологии (ППЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром). У ребенка с острым обструктивным бронхитом, двухсторонней пневмонией на фоне ИВЛ 7 раз фиксировались генерализованные клонико-тонические судороги. Общая мышечная гипотония характерна для всех групп пациентов, наиболее продолжительной она была у детей с пневмонией и гнойным менингитом. У детей с ОКИ мышечная гипотония была наименее продолжительна из-за более быстрой положительной динамики на фоне терапии.

Таблица 3.4.

Респираторная поддержка у детей с бактериальной инфекцией от 1
месяца до 1 года ($M \pm m$)

	Менингит n = 44	Пневмония n = 15	ОКИ n = 18	p
ИВЛ (сутки)	$0,8 \pm 0,5$	$10,3 \pm 4,0$	0 ± 0	$p < 0,05$
Ингаляция увлажненного кислорода (сутки)	$3,1 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,5$	$0,2 \pm 0,1$	$p > 0,05$

p – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

Как видно из таблицы 3.3. для детей с гнойным менингитом основным показанием для госпитализации в РАО, наряду с ССВР, является синдром церебральной недостаточности, выраженность которого связана с патогенезом основного патологического процесса и отражает тяжесть течения заболевания. Синдром дыхательной недостаточности также характерен для этой группы пациентов (табл. 3.4.), но продолжительность и выраженность дыхательной недостаточности у этих детей значительно меньше, чем у пациентов с пневмонией и они в меньшей степени нуждаются в респираторной поддержке. В этой группе дыхательная недостаточность потребовавшая проведение ИВЛ наблюдается при развитии СПОН (3 ребенка (14%)), как проявление респираторного дистресс-синдрома на фоне ССВР.

Выраженность дыхательной недостаточности оценивалась по необходимости в проведении респираторной поддержки и длительности ее проведения (табл.3.4.). У детей с пневмонией основным клиническим синдромом являлся синдром дыхательной недостаточности. Эти больные длительное время нуждались в респираторной поддержке (ИВЛ и ингаляция увлажненного кислорода). Нарушение сознания у детей этой группы в большей степени связано с интоксикацией и необходимостью медикаментозной седации и синхронизации пациента с ИВЛ.

У группы детей с острой кишечной инфекцией основными реанимационными синдромами были токсикоз с эксикозом II-III степени и острая почечная недостаточность (у 2 детей). Только у одного ребенка были генерализованные клонико-тонические судороги с потерей сознания, потребовавшие ингаляции увлажненного кислорода, на фоне нейротоксикоза и сопутствующей неврологической патологии (ППЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром).

Состояние гемодинамики при поступлении в стационар отражено в таблице 3.5.

Таблица 3.5.

Состояние гемодинамики у детей с бактериальной инфекцией от 1
месяца до 1 года ($M \pm m$)

	Менингит n = 44	Пневмония n = 15	ОКИ n = 18	P ₁	P ₂	P ₃
Длительность нарушения периферического кровообращения (дни)	1,5 ± 0,3	3,75 ± 1,4	1,0 ± 0,2	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС, (в мин)	141,1 ± 4,2	134,5 ± 2,2	148,5 ± 3,7	p>0,05	p>0,05	p<0,05
Систолическое АД, (мм.рт.ст.)	93,8 ± 2,2	91,5 ± 1,2	94,8 ± 3,1	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Диастолическое АД, (мм.рт.ст.)	49,7 ± 2,0	53,0 ± 1,7	51,2 ± 3,3	p>0,05	p>0,05	p>0,05

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₃ – достоверность различий между группой детей с пневмонией и детьми с ОКИ

Нарушения периферического кровообращения, как показано в таблице 3.5., наиболее продолжительное время сохранялись у пациентов с пневмонией (за счет преобладания синдрома дыхательной недостаточности), но при поступлении были наиболее выражены у детей с гнойным менингитом (за счет централизации кровообращения на фоне менингита, внутричерепной гипертензии) (статистически достоверных различий между группами нет). У детей с ОКИ нарушения периферического кровообращения

купировались при коррекции гиповолемии. У всех групп детей при поступлении отмечается тахикардия, наиболее выраженная у детей с кишечной инфекцией ($p < 0,05$). Средние показатели артериального давления во всех группах приблизительно одинаковы, но у 8 детей с менингококковой инфекцией отмечался инфекционно-токсический (септический шок), и у 9 детей с ОКИ гиповолемический шок.

3.1.2. Лабораторные методы исследования

Тяжесть состояния и динамику заболевания достаточно объективно отражает общий анализ крови. У всех групп детей в динамике исследован лейкоцитоз и лейкоцитарная формула, а также рассчитан лейкоцитарный индекс интоксикации.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывался по формуле

Рейса:
$$ЛИИ = \frac{СЯ\% + ПЯ\% + Мета\% + Миело\%}{Моно\% + Лимф\% + Эо\%}$$

Данные, полученные при исследовании лейкоцитоза и ЛИИ представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6.

Динамика средних значений лейкоцитоза и ЛИИ у детей с
бактериальной инфекцией от 1 месяца до 1 года ($M \pm m$)

Сутки		1	3	5	7	10	15	20
Количество лейкоцитов крови	Менингит	14,6 ±	14,2 ±	11,1 ±	14,1 ±	13,0 ±	12,4 ±	6,4 ±
	n = 44	1,8	1,7	1,3	2,7	1,0	1,3	2,0
	ОКИ	13,2 ±	9,3 ±	8,1 ±	7,1 ±	6,2 ±		
	n = 18	3,0	1,6	0,5	0,3	0,3		
	Пневмония	14,9 ±	9,6 ±	14,5 ±	10,7 ±	16,0 ±	10,4 ±	8,2 ±
	n = 15	1,3	2,1	2,2	1,6	2,3	1,5	1,2
	P ₁	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01		
ЛИИ	P ₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	P ₃	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01		
	Менингит	3,61 ±	1,92 ±	1,31 ±	1,14 ±	0,60 ±	1,05 ±	0,40 ±
	n = 44	1,04	0,40	0,23	0,27	0,30	0,45	0,21
	ОКИ	2,13 ±	1,68 ±	1,15 ±	0,55 ±	0,50 ±		
	n = 18	0,51	0,37	0,15	0,05	0,05		
	Пневмония	2,33 ±	2,67 ±	1,57 ±	1,74 ±	1,43 ±	0,87 ±	0,67 ±
	n = 15	0,30	0,98	0,34	0,39	1,20	0,13	0,03
	P ₁	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05		
	P ₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05
	P ₃	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05		

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

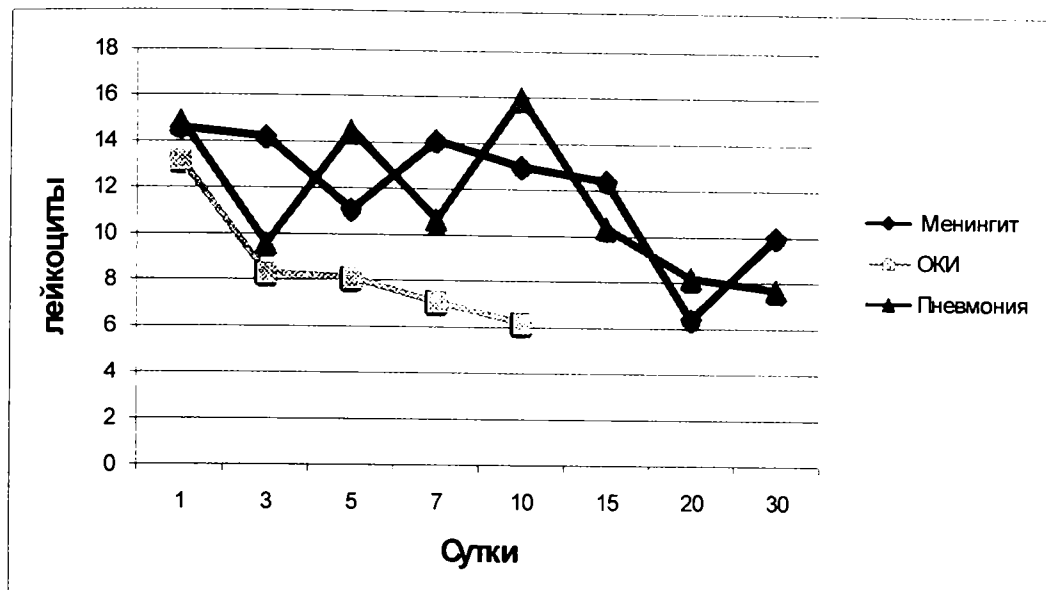


рис. 3.2. Динамика средних значений лейкоцитоза у детей с бактериальной инфекцией от 1 месяца до 1 года

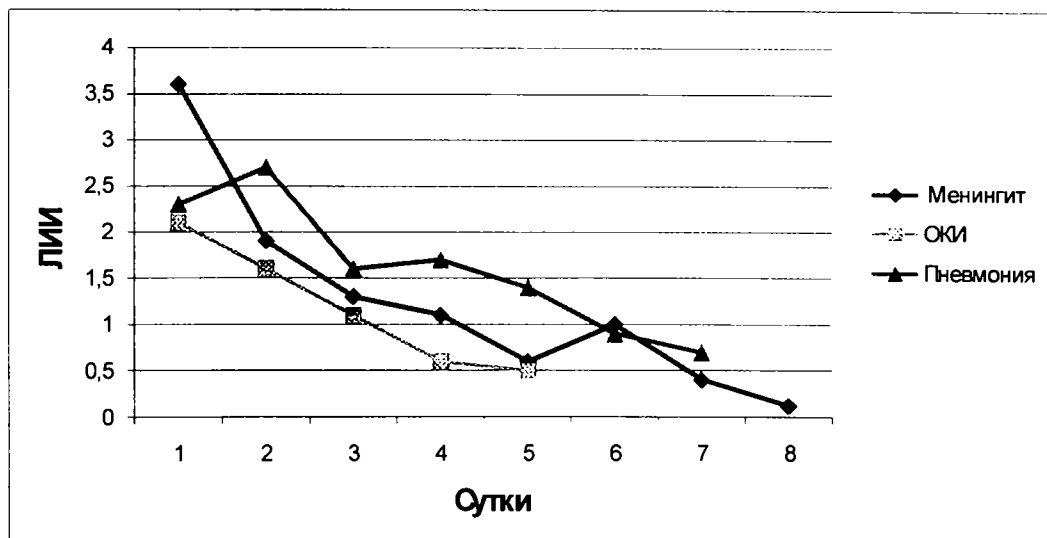


рис. 3.3. Динамика средних значений ЛИИ у детей с бактериальной инфекцией от 1 месяца до 1 года

Как видно из таблицы 3.6. и рис. 3.2. и 3.3., при поступлении в стационар у всех групп больных отмечалось повышение лейкоцитоза и ЛИИ. У пациентов с кишечной инфекцией на фоне проводимой интенсивной терапии отмечалось снижение лейкоцитоза и ЛИИ до нормальных цифр в первые 5 - 7 дней от поступления в стационар. Достоверные различия по количеству лейкоцитов крови отмечаются только на 5 - 7 сутки госпитализации между детьми с менингитом и ОКИ ($p<0,05$), с пневмонией и ОКИ ($p<0,05$), а по уровню ЛИИ на 7 сутки между детьми с ОКИ и пневмонией ($p<0,05$). В остальных случаях достоверных различий между группами нет. У больных с менингитом и больных с пневмонией отмечается волнообразное изменение лейкоцитоза с некоторой тенденцией к снижению после 10-х суток от начала заболевания. В то же время, на диаграмме видно постепенное снижение ЛИИ до нормальных цифр на фоне проводимой терапии. Учитывая вышеуказанные данные, можно сделать вывод, что ЛИИ более объективно отражает динамику заболевания, чем уровень лейкоцитов крови.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что у пациентов с ОКИ синдром системной воспалительной реакции преимущественно купируется на 3-5 сутки от момента поступления в РАО. У больных с менингитом и больных с пневмонией ССВР сохраняется значительно дольше, и купируется в среднем после 10-х суток проводимой терапии.

В первые сутки у всех больных независимо от уровня лейкоцитоза ЛИИ выше верхней границы нормы (0,3-1,0) в 1,5 – 19 раз, что, отражает степень токсикоза. В дальнейшем на фоне проводимой интенсивной терапии отмечается снижение лейкоцитарного индекса интоксикации, который при благоприятном исходе на 10-е сутки заболевания приходит к нормальным значениям. Среднее значение ЛИИ в обследуемых группах больных коррелировало с улучшением клинического состояния больных, и купированием клинических признаков ССВР.

Практически у всех детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями при поступлении в РАО диагностируется анемия. Выраженность анемии,

тяжесть состояния и степень интоксикации отражает уровень гемоглобина и гематокрита крови. Практически у всех детей лабораторно диагностируется ДВС синдром, и у многих детей – тромбоцитопения, как проявления коагулопатии потребления.

Таблица 3.7.

Среднее значение гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов у детей от 1 месяца до 1 года с бактериальной инфекцией при поступлении в РАО ($M \pm m$)

	Гемоглобин г/л	Гематокрит %	Тромбоциты *10 ⁹ /л
Менингит n = 44	93,56 ± 3,79	28,15 ± 1,15	214,53 ± 28,82
ОКИ n = 18	84,83 ± 4,96	23,82 ± 1,53	272,16 ± 68,98
Пневмония n = 15	86,25 ± 8,81	28,30 ± 3,69	290,50 ± 80,92
P ₁	p>0,05	p<0,05	p>0,05
P ₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05
P ₃	p>0,05	p>0,05	p>0,05

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

При поступлении в стационар уровень гемоглобина у детей с бактериальной инфекцией колебался от 64 до 125 г/л, а гематокрит от 18,4 до 36,1%. Во всех 3-х группах при поступлении в стационар в большинстве случаев отмечается анемия. Среди детей с менингитом анемия 1 степени отмечается у 14 детей (31%), 2 степени – у 18 детей (41%), 3 степени – у 6

детей (14%), нет анемии у 6 детей (14%). Среди детей с ОКИ анемия 1 степени отмечается у 3 детей (17%), 2 степени – у 9 детей (50%), 3 степени – у 6 детей (33%). Среди детей с пневмонией анемия 1 степени отмечается у 3 детей (20%), 2 степени – у 9 детей (60%), 3 степени – у 3 детей (20%). Среди детей с бактериальной инфекцией (во всех группах) анемия 1 степени отмечается у 20 детей (26%), 2 степени – у 36 детей (47%), 3 степени – у 15 детей (19%), нет анемии у 6 детей (8%). (Таблица 3.8.) При снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л проводилась гемотрансфузия с целью коррекции анемии. Средний уровень гематокрита у детей с ОКИ достоверно ниже, чем у детей с менингитом ($p < 0,05$). По средним значениям остальных показателей достоверных различий между группами нет.

Таблица 3.8.

Анемия у детей с бактериальной инфекцией от 1 месяца до 1 года

анемия	1 ст.	2 ст.	3 ст.	Нет анемии
Все (n = 77)	20 (26%)	36 (47%)	15 (19%)	6 (8%)
Пневмония (n = 15)	3 (20%)	9 (60%)	3 (20%)	
ОКИ (n = 18)	3 (17%)	9 (50%)	6 (33%)	
Менингит (n = 44)	14 (31%)	18 (41%)	6 (14%)	6 (14%)

Уровень тромбоцитов колебался от $64 \cdot 10^9/\text{л}$ до $515 \cdot 10^9/\text{л}$. Во всех 3-х группах средние значения уровня тромбоцитов находятся в пределах нормы, но во всех группах имеются дети, как с тромбоцитопенией, так и с тромбоцитозом (Таблица 3.9.). У всех детей с бактериальными инфекциями, которым была выполнена коагулограмма, выявлены лабораторные признаки ДВС-синдрома (положительный этаноловый и оксифенантроловый тест и др.).

Таблица 3.9.

Количество тромбоцитов у детей с бактериальной инфекцией от 1
месяца до 1 года

тромбоциты	<180	>320	180 - 320
Все (n = 77)	26 (34%)	18 (23%)	33 (43%)
Пневмония (n = 15)	3 (20%)	3 (20%)	9 (60%)
ОКИ (n = 18)	6 (33%)	9 (50%)	3 (17%)
Менингит (n = 44)	17 (38%)	6 (14%)	21 (48%)

При анализе биохимического анализа крови исследуемых групп больных можно выявить некоторые закономерности, характерные для всех больных с клиническими признаками ССВР.

Обращает внимание динамика уровня трансаминаз у детей при поступлении в стационар и на фоне проводимого лечения.

Таблица 3.10.

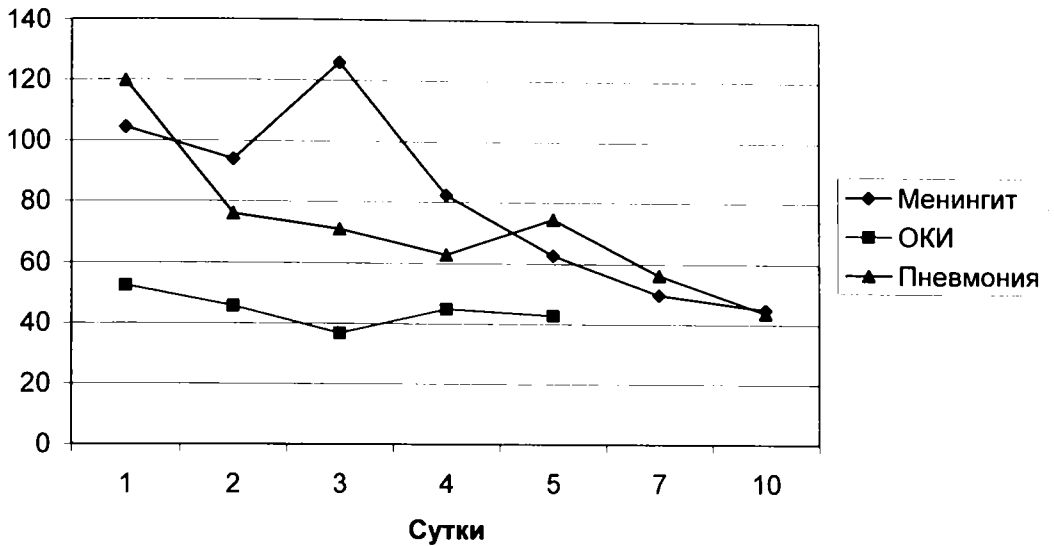
Динамика среднего значения трансаминаз у детей с бактериальными инфекциями от 1 месяца до 1 года

Сутки		1	2	3	4	5	7	10
АСТ	Менингит n = 44	104,4 ± 22,7	94,0 ± 34,1	125,8 ± 71,2	82,2 ± 22,0	62,7 ± 17,5	49,7 ± 7,0	44,8 ± 5,8
	ОКИ n = 18	52,3 ± 7,1	45,7 ± 9,8	36,8 ± 3,4	44,8 ± 7,9	42,8 ± 7,4		
	Пневмония n = 15	119,8 ± 13,8	76,0 ± 20,3	71,0 ± 13,9	62,8 ± 11,6	74,5 ± 23,5	56,3 ± 10,6	43,8 ± 3,8
	P ₁	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05		
	P ₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	P ₃	p<0,001	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05		
АЛТ	Менингит n = 44	97,7 ± 8,8	75,3 ± 16,1	71,3 ± 19,9	77,9 ± 14,9	59,7 ± 14,9	45,5 ± 3,5	48,9 ± 2,8
	ОКИ n = 18	57,8 ± 7,0	44,7 ± 2,5	35,8 ± 3,7	31,2 ± 2,6	31,3 ± 1,8		
	Пневмония n = 15	118,0 ± 10,5	74,8 ± 4,8	51,5 ± 7,1	65,0 ± 24,8	63,5 ± 20,9	61,8 ± 25,1	40,8 ± 2,6
	P ₁	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05		
	P ₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
	P ₃	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p>0,05		

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией



ис. 3.4. Динамика среднего значения АСТ у детей с бактериальными инфекциями от 1 месяца до 1 года.

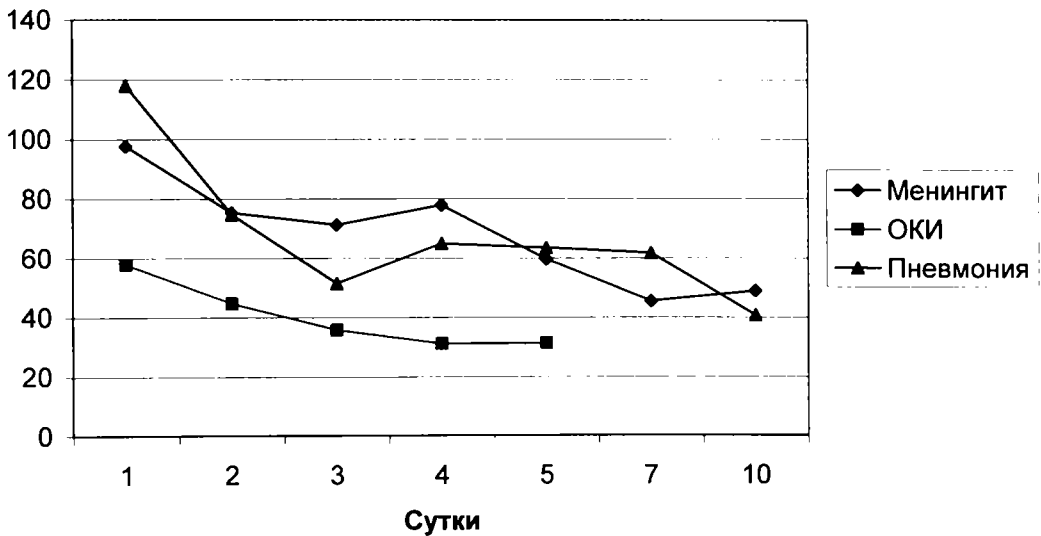


рис. 3.5. Динамика среднего значения АЛТ у детей с бактериальными инфекциями от 1 месяца до 1 года.

Как видно из таблицы 3.10. и рис. 3.4. и 3.5. у детей всех трех групп (с менингитом в 63,6%, с ОКИ в 66%, с пневмонией в 100%) отмечаются признаки синдрома цитолиза: повышение уровня трансаминаз при поступлении в стационар в 2-6 раз (в среднем в 2-3 раза). На фоне проводимой интенсивной терапии уровень трансаминаз нормализовался у больных с ОКИ на 3-и сутки, у детей остальных двух групп на 10 – 20 (в среднем на 15) сутки госпитализации. Повышение уровня трансаминаз (особенно АЛТ) у детей с менингитом и пневмонией более выражено, чем у детей с ОКИ ($p < 0,001$). Вероятно, повышение трансаминаз, как проявление синдрома цитолиза, является одним из лабораторных признаков синдрома системной воспалительной реакции, который вместе с другими признаками позволяет диагностировать ССВР и судить о степени его выраженности.

Во всех группах больных наблюдается преобладание среднего значения АСТ над АЛТ, причем наибольшее различие отмечается на 3 день болезни (таблица 3.11.).

Таблица 3.11.

Соотношение средних значений АСТ и АЛТ у детей с бактериальной инфекцией от 1 месяца до 1 года.

Сутки госпитализации	1	2	3	4	5	7	10
Менингит n = 44	1,069	1,248	1,766	1,056	1,05	1,092	0,917
ОКИ n = 18	0,905	1,022	1,026	1,437	1,366		
Пневмония n = 15	1,015	1,017	1,379	0,965	1,173	0,911	1,074

Динамика изменений уровня общего белка показана в таблице 3.12. и рис. 3.6.

Таблица 3.12.

Динамика среднего уровня общего белка плазмы у детей с
бактериальной инфекцией от 1 месяца до 1 года ($M \pm m$)

Сутки	1	2	3	4	5	7	9
Менингит n = 44	54,6 ± 2,5	53,0 ± 2,6	56,6 ± 4,9	51,2 ± 3,3	53,8 ± 3,1	48,3 ± 0,8	55,6 ± 4,0
ОКИ n = 18	64,6 ± 3,0	59,3 ± 2,5	56,4 ± 1,2	54,9 ± 2,0	51,9 ± 4,0	64,9 ± 2,1	70,2 ± 0,9
Пневмония n = 15	56,3 ± 1,7	46,3 ± 6,2	45,2 ± 2,6	40,7 ± 1,2	43,0 ± 2,0	52,9 ± 4,0	55,0 ± 4,6
P ₁	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,005	p>0,05	p<0,001	p<0,001
P ₂	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p>0,05	p>0,05
P ₃	p<0,05	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p<0,05	p<0,001

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

Как видно из таблицы 3.12. в первые несколько суток после поступления в стационар отмечается снижение уровня общего белка. Это связано с купированием гиповолемии и гемоконцентрации, имеющейся практически у всех больных поступающих в РАО. Так, наиболее выраженное снижение среднего значения общего белка отмечается у детей с острой кишечной инфекцией. Снижение среднего значения общего белка у детей с пневмонией менее выражено, а у детей с острым менингитом уровень общего белка практически не изменяется, что, вероятно, связано с ограничением инфузионной терапии при гнойном менингите, и проведением дегидратации. У всех трех групп больных при развитии ССВР отмечалась выраженная интоксикация, на фоне которой отмечались диспепсические расстройства: парез кишечника, застой по зонду из желудка (у 62% пациентов), снижение

объема разового кормления у всех больных. Уровень общего белка на 2-3 сутки от поступления в РАО отражает объективный уровень гипопроteinемии на фоне нормоволемии (после коррекции эксикоза). Исследование белковых фракций, уровня альбумина и мочевины мочи в данном исследовании не проводилось.

Динамика среднего уровня сахара крови отражена в таблице 3.13.

Таблица 3.13.

Динамика среднего уровня сахара крови у детей с бактериальной инфекцией от 1 месяца до 1 года ($M \pm m$)

Сутки	1	2	3	4	5	7	10
Менингит n = 44	6,3 ± 0,7	5,3 ± 0,4	5,6 ± 0,2	5,5 ± 0,3	6,8 ± 1,4	5,2 ± 0,3	4,7 ± 0,3
ОКИ n = 18	6,3 ± 1,5	4,4 ± 0,3	4,8 ± 0,3	4,5 ± 0,2	5,8 ± 1,5	4,5 ± 0,4	3,9 ± 0,1
Пневмония n = 15	6,3 ± 0,4	5,2 ± 0,1	5,4 ± 0,6	5,4 ± 0,6	5,0 ± 1,0	4,1 ± 0,3	4,2 ± 0,3
P ₁	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
P ₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
P ₃	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

Как видно из таблицы 3.13. явной зависимости уровня сахара крови от группы пациентов или выраженности ССВР нет. В группе пациентов с гнойным менингитом у 12 детей (27%) отмечалась гипергликемия (до 12,1 ммоль/л) при поступлении в РАО, которая купировалась на вторые сутки госпитализации на фоне проводимой инфузионной терапии без

дополнительного введения инсулина. В группе детей с ОКИ у 3 пациентов (17%) при поступлении в РАО отмечалась гипергликемия до 13,3 ммоль/л, самостоятельно купировавшаяся на вторые сутки госпитализации. Умеренная гипергликемия (до 7,0 ммоль/л) при поступлении отмечалась у 6 больных (33%). В группе больных с пневмонией у 7 больных (47%) отмечается умеренная гипергликемия при поступлении в РАО (до 7,0 ммоль/л). Умеренная гипергликемия при поступлении в стационар у детей, не страдающих сахарным диабетом, объясняется стрессовой реакцией организма на тяжелую бактериальную инфекцию. Происходит выброс гормонов, в том числе адреналина, в результате чего отмечается умеренная гипергликемия.

Наличие почечной недостаточности оценивалось по уровню шлаков крови – мочевины и креатинина.

Динамика среднего уровня мочевины и креатинина отражена в таблицах 3.14. и 3.15.

Таблица 3.14.

Динамика среднего уровня мочевины крови у детей с бактериальной инфекцией от 1 месяца до 1 года ($M \pm m$)

Сутки	1	2	3	4	5
Менингит n = 44	5,92 ± 1,67	5,99 ± 1,42	4,91 ± 0,41	5,75 ± 1,31	5,56 ± 1,05
ОКИ n = 18	12,90 ± 5,59	13,28 ± 5,99	12,88 ± 5,44	10,15 ± 4,21	9,55 ± 3,51
Пневмония n = 15	6,93 ± 1,45	4,26 ± 0,25	4,70 ± 1,16	5,55 ± 0,55	5,58 ± 0,68
P ₁	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
P ₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
P ₃	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p_2 – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p_3 – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

Таблица 3.15.

Динамика среднего уровня креатинина крови у детей с бактериальной инфекцией от 1 месяца до 1 года ($M \pm m$)

Сутки	1	2	3	4	5
Менингит $n = 44$	$66,08 \pm 13,4$	$60,5 \pm 8,85$	$59,91 \pm 7,87$	$54,73 \pm 7,56$	$45,14 \pm 3,55$
ОКИ $n = 18$	$167,30 \pm 77,06$	$127,20 \pm 49,56$	$140,70 \pm 55,61$	$120,00 \pm 46,90$	$54,3 \pm 11,43$
Пневмония $n = 15$	$68,53 \pm 16,07$	$62,25 \pm 8,23$	$57,03 \pm 4,05$	$63,65 \pm 5,62$	$55,43 \pm 1,64$
P_1	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
P_2	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
P_3	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

p_1 – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p_2 – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p_3 – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

Из таблиц 3.14. и 3.15. видно, что при поступлении высокий уровень шлаков крови отмечался, преимущественно, у детей с кишечной инфекцией. Это объясняется наличием в исследуемой группе 2-х детей с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС), острой почечной недостаточностью (ОПН). У этих детей ОПН являлась основным реанимационным синдромом, требующим их перевода в РАО.

Среди детей с гнойным менингитом у 6 детей (14%) отмечалось повышение мочевины (15,8; 12,5; 40,5; 16,2; 18,8; 14,1 ммоль/л) и креатинина

(152; 138; 325; 192; 214; 146 ммоль/л) и развитие признаков острой почечной недостаточности. Острая почечная недостаточность у этих детей являлась проявлением синдрома полиорганной недостаточности. У остальных детей этой группы повышение шлаков крови не наблюдалось. Среднее значение уровня мочевины и креатинина, как видно из таблиц и диаграмм, оставалось в пределах нормы.

В группе больных с пневмонией у 6 детей (40%) отмечалось умеренное повышение мочевины (9,5; 9,2; 9,8; 10,2; 10,8; 9,3 ммоль/л), как проявление интоксикации. Уровень креатинина у всех детей этой группы сохранялся в пределах нормы. Среднее значение мочевины и креатинина сохраняется в пределах нормы весь период наблюдения.

Динамика среднего уровня электролитов крови отражена в таблицах 3.16. и 3.17.

Таблица 3.16.

Динамика среднего уровня калия крови у детей с бактериальной инфекцией от 1 месяца до 1 года ($M \pm m$)

сутки	1	2	3	4	5
Менингит n = 44	4,55 ± 0,35	4,22 ± 0,19	4,52 ± 0,40	4,11 ± 0,31	4,59 ± 0,42
ОКИ n = 18	5,15 ± 0,31	4,92 ± 0,43	4,79 ± 0,19	4,34 ± 0,17	4,44 ± 0,16
Пневмония n = 15	3,80 ± 0,99	4,11 ± 1,17	3,49 ± 0,64	3,66 ± 0,32	3,57 ± 0,35
P ₁	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
P ₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
P ₃	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

Таблица 3.17.

Динамика среднего уровня натрия крови у детей с бактериальной инфекцией от 1 месяца до 1 года ($M \pm m$)

сутки	1	2	3	4	5
Менингит n = 44	138,32 ± 1,98	144,03 ± 1,65	144,71 ± 2,53	146,53 ± 3,07	151,62 ± 5,72
ОКИ n = 18	135,72 ± 2,37	140,73 ± 2,39	143,54 ± 0,95	139,21 ± 3,48	139,62 ± 2,03
Пневмония n = 15	147,82 ± 9,43	150,32 ± 3,52	152,04 ± 4,98	149,23 ± 5,43	144,91 ± 6,61
P ₁	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
P ₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
P ₃	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

Как видно из таблиц 3.16. и 3.17. средние значения уровня электролитов у пациентов всех групп остаются без грубых отклонений от нормы. У пациентов с кишечной инфекцией отмечается гиперкалиемия при поступлении в РАО за счет гемоконцентрации и наличия в группе 2-х детей с ОПН. Во всех группах есть пациенты с электролитными нарушениями, купирующимися на фоне проводимой терапии.

На основании проведенных исследований у пациентов всех групп при поступлении в РАО регистрируется синдром системного воспалительного ответа. У пациентов всех 3-х групп отмечаются все признаки ССВР: фебрильная гипертермия, одышка, тахикардия, лейкоцитоз выше $12 \cdot 10^9/\text{л}$, а также регистрируются признаки синдрома цитолиза – достоверное повышение уровня АСТ и АЛТ. Но выраженность и длительность ССВР у

детей с различными инфекциями различная. Наибольшая продолжительность лихорадки отмечалась у детей с пневмонией $10,0 \pm 1,2$ суток ($p < 0,001$ по сравнению с ОКИ), у детей с гнойным менингитом $7,6 \pm 0,7$ суток. У пациентов с ОКИ $4,0 \pm 0,8$ суток ($p < 0,001$). Нарушения периферического кровообращения наиболее продолжительное время сохранялись у пациентов с пневмонией $3,75 \pm 1,4$ суток, у детей с менингитом $1,5 \pm 0,3$ суток. У детей с ОКИ нарушения периферического кровообращения купировались при коррекции гиповолемии ($1,0 \pm 0,2$ суток). У 8 детей с менингококковой инфекцией отмечался инфекционно-токсический, и у 9 детей с ОКИ гиповолемический шок. В респираторной поддержке нуждались все пациенты с пневмонией (ИВЛ - $10,5 \pm 4,0$ суток) и 14% детей с менингитом (ИВЛ - $6,0 \pm 1,0$ суток). У всех детей в динамике рассчитан лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Рейса. При поступлении в стационар у всех больных отмечалось повышение лейкоцитоза и ЛИИ. У детей с менингитом среднее значение ЛИИ $3,15 \pm 1,04$, с пневмонией $2,13 \pm 0,51$, с ОКИ $2,03 \pm 0,30$. У пациентов с ОКИ отмечалось снижение ЛИИ до нормальных цифр в первые 5 дней, а в других группах на 10-е сутки заболевания. У детей всех трех групп (с менингитом в 63,6%, с ОКИ в 66%, с пневмонией в 100%) отмечаются признаки синдрома цитолиза: повышение уровня трансаминаз при поступлении в стационар в 2-6 раз, который нормализовался у больных с ОКИ на 3-и сутки, у детей остальных двух групп на 15 сутки госпитализации. Анализируя полученные данные, можно заключить, что у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года с ОКИ ССВР преимущественно купируется на 2-3 сутки, а у больных с менингитом и пневмонией после 10 суток проводимой терапии.

3.2. Клиническая характеристика детей с тяжелой вирусной инфекцией в возрасте от 1 месяца до 1 года.

Группу детей с вирусной инфекцией составили 9 детей в возрасте от 1 месяца до 7 месяцев, с вирусным менингоэнцефалитом и 9 детей с ОРВИ, фебрильными генерализованными судорогами.

Все дети с вирусным менингоэнцефалитом нуждались в респираторной поддержке.

3.1.3. Клинические симптомы

Во время лечения в РАО дети находились под постоянным мониторингом наблюдением: проводился контроль ЧСС, ЧД, АД, SpO₂, ЭКГ, температуры. Учитывалась максимальная температура в течение суток. Длительность и выраженность лихорадки у детей 3-х групп отражена в таблице 3.18.

Таблица 3.18.

Характеристика лихорадки у детей с вирусной инфекцией в возрасте от 1 месяца до 1 года ($M \pm m$)

Характеристика лихорадки	Вирусный менингит $n = 9$	ОРВИ $n = 9$	p
Длительность лихорадки (дни)	$3,6 \pm 0,7$	$4,1 \pm 0,8$	$p > 0,05$
Фебрильная (дни)	$1,4 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,4$	$p > 0,05$
Субфебрильная (дни)	$2,2 \pm 0,6$	$2,3 \pm 0,7$	$p > 0,05$

p – достоверность различий между группой детей с вирусным менингитом и детьми с ОРВИ

Как видно из таблицы 3.18., продолжительность лихорадки у детей с вирусными инфекциями существенно не отличаются между собой, но достоверно меньше чем у детей с бактериальными инфекциями ($p < 0,005$). У 2 детей вообще не зарегистрировано повышения температуры.

Среди детей с бактериальной инфекцией респираторная поддержка потребовалась 6 детям с гнойным менингитом (14%), и всем детям с пневмонией (100%). Детям с острой кишечной инфекцией проведение ИВЛ

не потребовалось. Всем 9 детям с вирусным менингоэнцефалитом (100%) потребовалась ИВЛ, дети с ОРВИ не нуждались в респираторной поддержке. Причиной перевода детей с вирусной инфекцией на ИВЛ являлась церебральная недостаточность на фоне менингоэнцефалита, которая проявлялась в виде судорог или центральной депрессии дыхания («замирания»).

Нарушение сознания независимо от вызвавшей его причины расценивалось как проявление синдрома церебральной недостаточности. Уровень нарушения сознания мог быть различный: оглушение, сопор, кома I, кома II, кома III. Нарушение сознания оценивалось по адаптированной для детей шкале Глазго. Причиной нарушения сознания у детей с гнойным менингитом преимущественно являлся отек мозга на фоне инфекционного воспалительного процесса на мозговых оболочках, а у детей с вирусными инфекциями являлся вирусный менингоэнцефалит на фоне ВУИ, протекающий с поражением вещества головного мозга, формированием кист, грубой очаговой неврологической симптоматикой судорожным синдромом.

Таблица 3.19.

Церебральная недостаточность и неврологический статус у детей с
вирусной инфекцией от 1 месяца до 1 года ($M \pm m$)

	Вирусный менингоэнцефалит $n = 9$	ОРВИ $n = 9$	p
Нарушение сознания (Глазго)	$8,33 \pm 0,33$	$9,33 \pm 0,33$	$p < 0,05$
Длительность нарушения сознания (сутки)	$6,0 \pm 2,3$	$1,33 \pm 0,33$	$p < 0,05$
Общая мышечная гипотония (дни)	$13,0 \pm 2,5$	$2,8 \pm 0,5$	$p < 0,005$
Ригидность затылочных мышц (дни)	$3,8 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,5$	$p < 0,05$
Очаговая неврологическая симптоматика (дни)	$13,0 \pm 2,5$	—	$p < 0,005$
Судороги	$2,3 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,0$	$p < 0,005$

p – достоверность различий между группой детей с вирусным менингоэнцефалитом и детьми с ОРВИ

Таблица 3.20.

Дыхательная недостаточность у детей с вирусными инфекциями ($M \pm m$)

	Вирусный менингоэнцефалит $n = 9$	ОРВИ $n = 9$	p
ИВЛ (сутки)	$8,67 \pm 2,33$	$0,0 \pm 0,0$	$p < 0,005$
Ингаляция увлажненного кислорода (сутки)	$2,3 \pm 0,33$	$3,43 \pm 0,33$	$p < 0,05$

p – достоверность различий между группой детей с вирусным менингоэнцефалитом и детьми с ОРВИ

Как видно из таблицы 3.19. у детей с вирусным менингоэнцефалитом отмечалось длительно сохраняющееся нарушение сознания с выраженным неврологическим дефицитом.

Менингиальная, очаговая неврологическая симптоматика и судороги характерны для всех исследуемых больных с вирусными инфекциями и были основной причиной перевода ребенка в РАО. У детей с вирусным менингоэнцефалитом очаговая неврологическая симптоматика сохранялась длительное время, и неврологический дефицит наблюдался при выписке из стационара. У детей с ОРВИ клонико-тонические судороги чаще всего были на фоне высокой температуры, и грубой очаговой неврологической симптоматики не наблюдалось. Общая мышечная гипотония характерна для всех детей с вирусной инфекцией, наиболее продолжительна у детей с генерализованной ЦМВ-инфекцией. На фоне течения менингоэнцефалита у этих детей формируется гипертонус отдельных групп мышц, спастический тетрапарез. У детей с ОРЗ мышечная гипотония наименее продолжительна из-за более быстрой положительной динамики на фоне адекватной терапии, и быстреешего выздоровления.

У детей с вирусным менингоэнцефалитом наблюдались выраженная депрессия дыхательного центра и судорожный синдром, что требует

длительной респираторной поддержки. Средняя продолжительность ИВЛ у детей этой группы ($8,67 \pm 2,33$ суток) значительно больше, чем у детей с гнойным менингитом ($0,8 \pm 0,5$ суток) и достоверно не отличается от средней продолжительности ИВЛ детей с пневмонией ($10,3 \pm 4,0$ суток). Кроме длительной ИВЛ дети этой группы нуждались в длительном восстановительном лечении в отделении и были переведены в другие больницы для дальнейшего лечения. Очаговая неврологическая симптоматика сохранялась после перевода из РАО. У детей с ОРВИ нарушение сознания восстанавливалось на 1-2 сутки. В респираторной поддержке эти дети не нуждались.

Нарушения периферического кровообращения и состояние гемодинамики при поступлении в стационар в таблице 3.21.

Таблица 3.21.

Состояние гемодинамики у детей с вирусными инфекциями ($M \pm m$)

	Вирусный менингоэнцефалит $n = 9$	ОРВИ $n = 9$	p
Нарушения периферического кровообращения (дни)	$1,7 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,3$	$p > 0,05$
ЧСС	$144,1 \pm 4,2$	$144,5 \pm 2,2$	$p > 0,05$
Систолическое АД	$92,8 \pm 2,2$	$91,5 \pm 1,2$	$p > 0,05$
Диастолическое АД	$50,7 \pm 2,0$	$51,0 \pm 1,7$	$p > 0,05$

p – достоверность различий между группой детей с вирусным менингоэнцефалитом и детьми с ОРВИ

Нарушения микроциркуляции, как показано в таблице 3.21., наблюдались при поступлении в РАО после клонико-тонических судорог, и купировались после перевода на ИВЛ или на фоне ингаляции увлажненного кислорода. Средние показатели артериального давления у обеих групп детей с вирусной инфекцией и детей с бактериальной инфекцией приблизительно одинаковы.

3.1.4. Лабораторные методы исследования.

Данные, полученные при исследовании лейкоцитоза и ЛИИ представлены в таблице 3.22.

Таблица 3.22.

Динамика средних значений лейкоцитоза и ЛИИ у детей с вирусными инфекциями ($M \pm m$)

Сутки		1	3	5	9
Лейкоцитоз	Вирусный менингоэнцефалит n = 9	12,0 ± 3,1	10,9 ± 2,6	9,1 ± 2,2	7,8 ± 1,5
	ОРВИ n = 9	10,0 ± 1,6	7,3 ± 0,5	5,7 ± 0,6	6,3 ± 0,6
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЛИИ	Вирусный менингоэнцефалит n = 9	0,86 ± 0,64	0,79 ± 0,23	1,47 ± 0,8	0,72 ± 0,32
	ОРВИ n = 9	1,23 ± 0,51	0,97 ± 0,27	0,85 ± 0,13	0,54 ± 0,04
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

p – достоверность различий между группой детей с вирусным менингоэнцефалитом и детьми с ОРВИ

Как видно из таблицы 3.22 у детей с тяжелыми вирусными инфекциями, требующими лечения в РАО, среднее значение лейкоцитоза не превышает $12 \cdot 10^9/\text{л}$. В динамике отмечается постепенное снижение лейкоцитоза.

Среднее значение лейкоцитарного индекса интоксикации у детей с вирусными инфекциями несколько выше нормы (0,3-1,0), но значительно меньше, чем у детей со всеми бактериальными инфекциями. Среднее значение ЛИИ достаточно быстро снижается и сохраняется в пределах нормы. Отмечается повышение среднего значения ЛИИ до $1,47 \pm 0,8$ у детей с вирусным менингоэнцефалитом на 5 сутки госпитализации в РАО. Это связано, вероятно, с длительным волнообразным течением вирусного менингоэнцефалита и присоединением бактериальной флоры на фоне проводимой искусственной вентиляции легких.

Уровень гемоглобина, гематокрита, эритроцитов и тромбоцитов при поступлении показан в таблице 3.23.

Таблица 3.23.

Среднее значение гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и эритроцитов у детей с вирусными инфекциями ($M \pm m$)

	Гемоглобин г/л	Гематокрит %	Тромбоциты $\cdot 10^9/\text{л}$	Эритроциты $\cdot 10^{12}/\text{л}$
Вирусный менингоэнцефалит $n = 9$	$92 \pm 9,29$	$26,43 \pm 3,48$	$259,7 \pm 14,9$	$3,27 \pm 0,64$
ОРВИ $n = 9$	$100,7 \pm 2,4$	$30 \pm 1,77$	$324,7 \pm 19,38$	$3,75 \pm 0,35$
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Референтное значение	90,00-140,00	28,00-42,00	150,00- 400,00	2,70-4,90

p – достоверность различий между группой детей с вирусным менингоэнцефалитом и детьми с ОРВИ

Среднее значение гемоглобина и гематокрита у детей с вирусными инфекциями несколько ниже нормы, что, вероятно, отражает тяжесть состояния, но выше, чем у детей с бактериальными инфекциями. Минимальное значение гемоглобина у детей с вирусной инфекцией 79 г/л, а максимальное – 110 г/л. Уровень гематокрита колеблется от 21,4% до 33,2%, а уровень эритроцитов от 2,49 до $4,54 \cdot 10^{12}/л$. Уровень тромбоцитов у всех детей с вирусными инфекциями в пределах нормы.

Динамика среднего значения трансаминаз отражена в таблице 3.24., 3.25.

Таблица 3.24.

Динамика среднего значения АСТ у детей с вирусными инфекциями ($M \pm m$)

Сутки	1	2	3	6
Вирусный менингоэнцефалит $n = 9$	$123,7 \pm 14,81$	$78,67 \pm 22,45$	$52,0 \pm 16,65$	$39,33 \pm 2,40$
ОРВИ $n = 9$	$38,66 \pm 1,76$		$34,67 \pm 0,33$	
p	$p < 0,005$		$p > 0,05$	

p – достоверность различий между группой детей вирусным менингоэнцефалитом и детьми с ОРВИ

Таблица 3.25.

Динамика среднего значения АЛТ у детей с вирусными инфекциями ($M \pm m$)

Сутки	1	2	3	6
Вирусный менингоэнцефалит $n = 9$	$123,7 \pm 14,81$	$118,67 \pm 40,99$	$87,67 \pm 22,67$	$48,67 \pm 11,26$
ОРВИ $n = 9$	$45,0 \pm 1,53$		$33,67 \pm 0,88$	
p	$p < 0,05$		$p < 0,05$	

p – достоверность различий между группой детей с вирусным менингоэнцефалитом и детьми с ОРВИ

Таблица 3.26.

Среднее значение АСТ и АЛТ при поступлении в стационар ($M \pm m$)

	АСТ	АЛТ
Менингит, n = 44	104,4 ± 22,7	97,7 ± 8,8
ОКИ, n = 18	52,3 ± 7,1	57,8 ± 7,0
Пневмония, n = 15	119,8 ± 13,8	118,0 ± 10,5
Вир. менинг., n = 9	123,7 ± 14,81	123,7 ± 14,81
ОРВИ, n = 9	38,66 ± 1,76	45,0 ± 1,53
Здоровые, n = 30	37,5 ± 3,7	37,5 ± 3,7
P ₁	p<0,05	p<0,005
P ₂	p>0,05	p>0,05
P ₃	p<0,005	p<0,005
P ₄	p>0,05	p>0,05
P ₅	p<0,05	p<0,005
P ₆	p<0,005	p<0,05
P ₇	p>0,05	p>0,05
P ₈	p>0,05	p>0,05
P ₉	p<0,005	p<0,005
P ₁₀	p<0,005	p<0,05

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

p₄ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с вирусным менингоэнцефалитом

p₅ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОРВИ

p₆ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с вирусным менингоэнцефалитом

p₇ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с ОРВИ

p₈ – достоверность различий между группой детей с пневмонией и детьми с вирусным менингоэнцефалитом

p₉ – достоверность различий между группой детей с пневмонией и детьми с ОРВИ

p₁₀ – достоверность различий между группой детей с вирусным менингоэнцефалитом и детьми с ОРВИ

Как видно из приведенных таблиц 3.24, 3.25, 3.26, среди детей с вирусными инфекциями у детей с вирусным менингоэнцефалитом отмечается повышение АЛТ и АСТ в 3 раза, в то время как у детей с тяжелыми ОРВИ трансаминазы остаются в пределах нормы. Анализируя данные, представленные в таблице 3.26, можно предположить, что повышение уровня трансаминаз отражает тяжесть течения заболевания, степень интоксикации и выраженность ССВР. Так, у детей с менингитом, пневмонией и вирусным менингоэнцефалитом уровень трансаминаз при поступлении в РАО в 2 – 3 раза выше референтного значения, а у детей с ОРВИ и ОКИ остается в пределах нормы. В то же время уровень билирубина у всех детей остается в пределах нормы. Вышеуказанные данные подтверждают предположение, что повышение трансаминаз, как проявление синдрома цитолиза, является одним из лабораторных признаков синдрома системной воспалительной реакции, который вместе с другими признаками позволяет диагностировать ССВР и судить о степени его выраженности.

Таблица 3.27.

Динамика среднего уровня общего белка плазмы у детей с вирусными инфекциями ($M \pm m$)

сутки	1	2	3	5
Вирусный менингоэнцефалит n = 9	54,47 ± 5,87	57,7 ± 1,34	52,8 ± 1,33	52,67 ± 2,40
ОРВИ n = 9	55,43 ± 0,73	54,53 ± 0,12	52,67 ± 1,20	54,0 ± 1,27
все n = 18	54,95 ± 2,65	56,12 ± 1,05	52,73 ± 0,78	53,33 ± 1,25
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

p – достоверность различий между группой детей с вирусным менингоэнцефалитом и детьми с ОРВИ

Таблица 3.28.

Среднее значение общего белка плазмы при поступлении в стационар
($M \pm m$)

Диагноз	Общий белок
Менингит (n = 44)	$54,6 \pm 2,5$
ОКИ (n = 18)	$64,6 \pm 3,0$
Пневмония (n = 15)	$56,3 \pm 1,7$
Вирусный менингоэнцефалит (n = 9)	$54,47 \pm 5,87$
ОРВИ (n = 9)	$55,43 \pm 0,73$
Здоровые дети (n = 35)	65 ± 4

Как видно из представленных таблиц 3.27. и 3.28. при поступлении в стационар у всех детей с тяжелыми инфекциями, как бактериальными, так и вирусными, отмечается достоверное снижение уровня общего белка ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми детьми, за исключением детей с кишечной инфекцией, у которых относительно высокий уровень общего белка плазмы обусловлен выраженной гемоконцентрацией на фоне эксикоза. Все больные с вирусным менингоэнцефалитом получали парентеральное питание вместе с энтеральным. Кроме того 2 детям с вирусным менингоэнцефалитом проводилась гемотрансфузия и трансфузия СЗП. Уровень общего белка на 2-3 сутки от поступления в РАО отражает объективный уровень гипопроteinемии на фоне нормоволемии (после коррекции эксикоза). Исследование белковых фракций, уровня альбумина и мочевины мочи в данном исследовании не проводилось.

Динамика среднего значения сахара крови у детей с вирусной инфекцией отражена в таблице 3.25.

Таблица 3.29.

Динамика среднего уровня сахара крови у детей с вирусными и бактериальными инфекциями у детей до 1 года ($M \pm m$)

сутки	1	2	3	4	5	6
Вирусный менингоэнцефалит n = 9	7,97± 3,03	6,79 ± 1,86	5,07 ± 0,71	4,66 ± 0,20	4,39 ± 0,41	4,96 ± 0,49
ОРВИ n = 9	5,03 ± 0,22	4,63 ± 0,44	4,83 ± 0,62	5,10 ± 0,20	4,53 ± 0,61	4,67 ± 0,29
Менингит n = 44	6,3 ± 0,7	5,3 ± 0,4	5,6 ± 0,2	5,5 ± 0,3	6,8 ± 1,4	5,2 ± 0,3
ОКИ n = 18	6,3 ± 1,5	4,4 ± 0,3	4,8 ± 0,3	4,5 ± 0,2	5,8 ± 1,5	4,5 ± 0,4
Пневмония n = 15	6,3 ± 0,4	5,2 ± 0,1	5,4 ± 0,6	5,4 ± 0,6	5,0 ± 1,0	4,1 ± 0,3
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

p – достоверность различий между группой детей с вирусным менингоэнцефалитом и детьми с ОРВИ (между другими группами по уровню сахара достоверных различий нет).

Как видно из таблицы 3.29., у детей с вирусным менингоэнцефалитом в первые сутки госпитализации отмечается умеренная гипергликемия, которая связана, вероятно, с явлениями отека-набухания головного мозга. У части больных всех групп при поступлении в стационар выявляется гипергликемия. Однако явной зависимости уровня сахара крови от группы пациентов или выраженности ССВР не выявлено.

Среднее значение мочевины и креатинина у детей до 1 года с вирусной инфекцией при поступлении в стационар отражено в таблице 3.30.

Таблица 3.30.

Среднее значение мочевины и креатинина при поступлении в стационар
у детей с вирусной инфекцией ($M \pm m$)

	Вирусный менингоэн- цефалит $n = 9$	ОРЗ $n = 9$	Здоровые дети $n = 15$	p_1	p_2	p_3
Мочевина	$4,43 \pm 0,84$	$4,20 \pm 0,35$	$4,45 \pm 0,57$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Креатинин	$45,43 \pm 8,04$	$49,73 \pm 7,65$	$47,5 \pm 6,25$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

p_1 – достоверность различий между группой детей с вирусным менингоэнцефалитом и детьми с ОРВИ

p_2 – достоверность различий между группой детей с вирусным менингоэнцефалитом и здоровыми детьми

p_3 – достоверность различий между группой детей с ОРВИ и здоровыми детьми

Как видно из таблицы 3.30., достоверных отличий по уровню шлаков крови между детьми с вирусной инфекцией и здоровыми детьми нет. Признаков почечной недостаточности у детей с вирусной инфекцией нет.

Грубых электролитных нарушений у детей с вирусными инфекциями нет. Средние значения уровня калия и натрия крови достоверно не отличаются от нормы.

Заключение:

У пациентов с вирусной инфекцией многие симптомы характерные для ССВР не зарегистрированы.

Продолжительность лихорадки у детей с вирусными инфекциями существенно не отличаются между собой, но достоверно меньше чем у детей с бактериальными инфекциями ($p < 0,005$). У 2 детей вообще не зарегистрировано повышения температуры. У детей с тяжелыми вирусными инфекциями, требующими лечения в РАО, среднее значение лейкоцитоза не

превышает $12 \cdot 10^9/\text{л}$. В динамике отмечается постепенное снижение лейкоцитоза.

Среднее значение лейкоцитарного индекса интоксикации у детей с вирусными инфекциями несколько выше нормы (0,3-1,0), но значительно меньше, чем у детей со всеми бактериальными инфекциями. Среднее значение ЛИИ достаточно быстро снижается и сохраняется в пределах нормы. Отмечается повышение среднего значения ЛИИ до $1,47 \pm 0,8$ у детей с вирусным менингоэнцефалитом на 5 сутки госпитализации в РАО. Это связано, вероятно, с длительным волнообразным течением вирусного менингоэнцефалита и присоединением бактериальной флоры на фоне проводимой искусственной вентиляции легких.

У детей с менингитом, пневмонией и вирусным менингоэнцефалитом уровень трансаминаз при поступлении в РАО в 2 – 3 раза выше референтного значения, а у детей с ОРЗ и ОКИ остается в пределах нормы. В то же время уровень билирубина у всех детей остается в пределах нормы. Вышеуказанные данные подтверждают предположение, что повышение трансаминаз, как проявление синдрома цитолиза, отражает тяжесть состояния и, возможно, является одним из лабораторных признаков синдрома системной воспалительной реакции, который вместе с другими признаками позволяет диагностировать ССВР и судить о степени его выраженности.

ГЛАВА 4. ИММУННЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ.

Исследование иммунного статуса у детей проводилось при поступлении в РАО и через 2-3 недели от момента поступления в инфекционном отделении.

4.1. Иммунный статус у детей от 1 месяца до 1 года.

При исследовании иммунного статуса при поступлении в стационар (Таблица 4.1.), по сравнению со здоровыми детьми у детей с признаками синдрома системной воспалительной реакции абсолютное количество лейкоцитов было больше ($12,01 \pm 1,00$ и $9,66 \pm 0,43$, $p < 0,05$), абсолютное количество лимфоцитов меньше ($3,34 \pm 0,33$ и $6,49 \pm 0,25$, $p < 0,001$), а абсолютное количество гранулоцитов больше, чем у здоровых детей ($7,97 \pm 0,97$ и $2,12 \pm 0,39$, $p < 0,001$). Активность фагоцитоза нейтрофилов у детей с ССВР выше, чем у здоровых детей ($5,54 \pm 0,57$ и $1,97 \pm 0,35$, $p < 0,001$). Уровень иммуноглобулинов М ($1,26 \pm 0,17$) и G ($5,62 \pm 0,57$), у детей с ССВР достоверно выше, чем у здоровых детей ($0,60 \pm 0,15$ и $3,00 \pm 0,60$, соответственно, $p < 0,05$). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при госпитализации ($92,07 \pm 13,99$), значительно превышают показатели здоровых детей ($18,70 \pm 5,70$, $p < 0,001$). Количество В-лимфоцитов (CD20) у детей с ССВР ($1,01 \pm 0,10$), достоверно меньше, чем у здоровых детей ($2,10 \pm 0,20$, $p < 0,001$). Количество Т-лимфоцитов (CD3) ($2,11 \pm 0,24$ и $4,20 \pm 0,40$, $p < 0,001$), Т-хелперов (CD4) ($1,39 \pm 0,16$ и $3,30 \pm 0,40$, $p < 0,001$), Т-цитотоксических (CD8) ($0,62 \pm 0,09$ и $1,20 \pm 0,15$, $p < 0,001$) меньше, чем у здоровых детей.

Показателем функциональной активности CD3+ лимфоцитов является их цитокинсинтезирующая способность. У детей с ССВР количество рецепторов CD3+/TNF α +(ст) ($0,17 \pm 0,04$ и $0,83 \pm 0,11$ у здоровых, $p < 0,001$), CD3+/IL2+(ст) ($0,14 \pm 0,03$ и $0,45 \pm 0,13$, $p < 0,05$), CD3+/IL2+(сп) ($0,07 \pm 0,02$ и $0,16 \pm 0,01$, $p < 0,001$), CD3+/IFN γ +(ст) ($0,18 \pm 0,05$ и $0,49 \pm 0,04$, $p < 0,001$) меньше чем у здоровых детей. Коэффициент иммунной адаптации (КИА) у детей от 1

месяца до 1 года с ССВР ($1,47 \pm 0,33$) достоверно выше, чем у здоровых детей ($0,46 \pm 0,03$, $p < 0,01$). Соотношение $CD3+/IFN\gamma+(ст)/CD3+/IL4+(ст)$ у детей от 1 месяца до 1 года с ССВР достоверно ниже, чем у здоровых детей ($2,33 \pm 0,30$, и $13,6 \pm 0,8$ соответственно, $p < 0,001$).

Таблица 4.1.

Иммунологические показатели у детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями при поступлении в РАО ($M \pm m$)

	Дети с бакт. инфекцией n = 77	Здоровые дети n = 15	p
Лейкоциты * $10^9/л$	$12,11 \pm 1,00$	$9,66 \pm 0,43$	$p < 0,05$
Лимфоциты * $10^9/л$	$3,34 \pm 0,33$	$6,49 \pm 0,25$	$p < 0,001$
Моноциты * $10^9/л$	$0,80 \pm 0,10$	$0,61 \pm 0,13$	
Гранулоциты * $10^9/л$	$7,97 \pm 0,97$	$2,12 \pm 0,39$	$p < 0,001$
Гемоглобин	$90,64 \pm 2,93$		
Гематокрит	$27,21 \pm 0,99$		
Тромбоциты * $10^9/л$	$240,50 \pm 26,52$		
Эритроциты	$3,65 \pm 0,15$		
Акт-ть фагоцитоза (нейтр) * $10^9/л$	$5,53 \pm 0,57$	$1,97 \pm 0,35$	$p < 0,001$
Акт-ть фагоцитоза (мон) * $10^9/л$	$2,83 \pm 2,24$	$0,52 \pm 0,07$	
Бактерицидная активность, %	$36,91 \pm 2,75$	$27,86 \pm 8,75$	
НСТ спонт., %	$16,07 \pm 2,29$	$14,00 \pm 3,87$	
НСТ стимул., %	$26,31 \pm 2,91$	$50,00 \pm 20,00$	
IgG, г/л	$5,62 \pm 0,57$	$3,00 \pm 0,60$	$p < 0,01$
IgM, г/л	$1,27 \pm 0,17$	$0,60 \pm 0,15$	$p < 0,01$
IgA, г/л	$0,49 \pm 0,11$	$0,60 \pm 0,15$	
Ig E, г/л	$37,74 \pm 17,10$	$30,9 \pm 2,70$	
ЦИК	$92,07 \pm 14,00$	$18,70 \pm 5,70$	$p < 0,001$
TNK	$0,61 \pm 0,18$		
В лимфоциты(CD20) * $10^9/л$	$1,01 \pm 0,10$	$2,10 \pm 0,20$	$p < 0,001$
Т лимфоциты (CD3) * $10^9/л$	$2,11 \pm 0,24$	$4,20 \pm 0,40$	$p < 0,001$
Т-хелперы (CD4) * $10^9/л$	$1,39 \pm 0,16$	$3,30 \pm 0,40$	$p < 0,001$
Т- цитотоксические (CD8) * $10^9/л$	$0,62 \pm 0,09$	$1,20 \pm 0,15$	$p < 0,001$
HLA-DR+ CD3+ ,%	$1,56 \pm 0,41$		
NK-клетки (CD16) * $10^9/л$	$0,15 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,09$	
HLADR+CD14+	$55,00 \pm 11,60$		
КИА	$1,47 \pm 0,32$	$0,46 \pm 0,03$	$p < 0,05$

p – достоверность различий между группой детей с бактериальными инфекциями и здоровыми детьми

Таблица 4.2.

Цитокинсинтезирующая способность CD3+ лимфоцитов у детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями при поступлении в РАО ($M \pm m$)

	Дети с бакт. инфекцией n = 77	Здоровые дети n = 15	p
CD3+/TNFa+(ст) * 10 ⁹ /л	0,17±0,04	0,83±0,11	p<0,001
CD3+/TNFa+(сп) * 10 ⁹ /л	0,09±0,02	0,11±0,02	
CD3+/IL2+(ст) * 10 ⁹ /л	0,14±0,03	0,45±0,13	p<0,05
CD3+/IL2+(сп) * 10 ⁹ /л	0,07±0,02	0,16±0,01	p<0,001
CD3+/IL4+(ст) * 10 ⁹ /л	0,08±0,02	0,05±0,01	
CD3+/IL4+(сп) * 10 ⁹ /л	0,06±0,01	0,05±0,01	
CD3+/IFNy+(ст) * 10 ⁹ /л	0,18±0,05	0,49±0,04	p<0,001
CD3+/IFNy+(сп) * 10 ⁹ /л	0,07±0,02	0,08±0,02	
CD3-/IFNy+(ст) * 10 ⁹ /л	0,07±0,02		
CD3-/IFNy+(сп) * 10 ⁹ /л	0,015±0,003		
HLADR+CD14+	55,00±11,60		
КИА	1,47±0,32	0,46±0,03	p<0,05
CD3+/IFNy+(сп)/CD3+/IL4+(сп)	0,97±0,21	1,28±0,05	
CD3+/IFNy+(ст)/CD3+/IL4+(ст)	2,33±0,30	13,6±0,8	p<0,001

p – достоверность различий между группой детей с бактериальными инфекциями и здоровыми детьми

Таблица 4.3.

Иммунологические показатели у детей от 1 месяца до 1 года с
бактериальными инфекциями на 2-3 неделе лечения ($M \pm m$)

	Дети с бакт. инфекцией (перв) n = 77	Дети с бакт. инфекцией (повт) n = 77	Здоровые дети n = 15	p ₁	p ₂
Лейкоциты * 10 ⁹ /л	12,11±1,00	11,30±1,21	9,66±0,43		
Лимфоциты * 10 ⁹ /л	3,34±0,33	5,06±0,79	6,49±0,25	p<0,05	
Моноциты * 10 ⁹ /л	0,80±0,10	0,80±0,13	0,61±0,13		
Гранулоциты * 10 ⁹ /л	7,97±0,97	5,42±0,79	2,12±0,39	p<0,05	p<0,00 1
Гемоглобин	90,64±2,93	104,00±2,96		p<0,001	
Гематокрит	27,21±0,99	31,9±0,96		p<0,001	
Эритроциты	3,65±0,15	4,27±0,21		p<0,01	
Акт-ть фагоцитоза (нейтр) * 10 ⁹ /л	5,53±0,57	4,46±0,52	1,97±0,35		p<0,00 1
Акт-ть фагоцитоза (мон) * 10 ⁹ /л	2,83±2,24	0,54±0,08	0,52±0,07		
Бактерицидная активность, %	36,91±2,75	37,5±2,63	27,86±8,75		
НСТ спонт., %	16,07±2,29	13,90±2,86	14,00±3,87		
НСТ стимул., %	26,31±2,91	25,30±4,17	50,0±20,00		
IgG, г/л	5,62±0,57	5,99±0,76	3,00±0,60		p<0,01
IgM, г/л	1,27±0,17	1,53±0,16	0,60±0,15		p<0,05
IgA, г/л	0,49±0,11	0,33±0,06	0,60±0,15		
Ig E, г/л	37,74±17,10		30,9 ±2,70		
ЦИК	92,07±14,00	67,70±6,30	18,70±5,70		p<0,00 1
В лимфоциты (CD20) * 10 ⁹ /л	1,01±0,10	0,98±0,17	2,10±0,20		p<0,00 1
Т лимфоциты (CD3) * 10 ⁹ /л	2,11±0,24	3,57±0,53	4,20±0,40	p<0,01	
Т-хелперы (CD4) * 10 ⁹ /л	1,39±0,16	2,28±0,29	3,30±0,40	p<0,01	p<0,00 1
Т- цитотоксичес- кие (CD8) * 10 ⁹ /л	0,62±0,09	1,04±0,23	1,20±0,15		
НК-клетки (CD16) * 10 ⁹ /л	0,14±0,04	0,46±0,18	0,28±0,09		

p₁ – достоверность различий между первичными и повторными
иммунограммами у детей с бактериальными инфекциями

p₂ – достоверность различий между группой детей с бактериальными
инфекциями и здоровыми детьми

Таблица 4.4.

Эндоплазматические цитокины CD3+ лимфоцитов и КИА у детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями на 2-3 неделе лечения ($M \pm m$)

	Дети с бакт. инфекцией (перв) n = 77	Дети с бакт. инфекцией (повт) n = 77	Здоровые дети n = 15	p ₁	p ₂
CD3+/TNFa+(ст) * 10 ⁹ /л	0,17±0,04	0,33±0,05	0,83±0,11	p<0,05	p<0,001
CD3+/TNFa+(сп) * 10 ⁹ /л	0,09±0,02	0,10±0,03	0,11±0,02		
CD3+/IL2+(ст) * 10 ⁹ /л	0,14±0,03	0,14±0,03	0,45±0,13		p<0,05
CD3+/IL2+(сп) * 10 ⁹ /л	0,07±0,02	0,04±0,01	0,16±0,01		p<0,001
CD3+/IL4+(ст) * 10 ⁹ /л	0,08±0,02	0,08±0,02	0,05±0,01		
CD3+/IL4+(сп) * 10 ⁹ /л	0,06±0,01	0,08±0,01	0,05±0,01		p<0,05
CD3+/IFNy+(ст) * 10 ⁹ /л	0,18±0,05	0,31±0,07	0,49±0,04		p<0,05
CD3+/IFNy+(сп) * 10 ⁹ /л	0,07±0,02	0,05±0,01	0,08±0,02		
CD3-/IFNy+(ст) * 10 ⁹ /л	0,07±0,02	0,11±0,04			
CD3-/IFNy+(сп) * 10 ⁹ /л	0,015±0,003	0,02±0,01			
КИА	1,47±0,32	0,65±0,14	0,46±0,03	p<0,05	p<0,05
CD3+/IFNy+(сп) /CD3+/IL4+(сп)	0,97±0,21	0,70±0,22	1,28±0,05		
CD3+/IFNy+(ст)/CD3+/IL4+(ст)	2,33±0,30	3,91±0,34	13,6±0,8	p<0,01	p<0,001

p₁ – достоверность различий между первичными и повторными иммунограммами у детей с бактериальными инфекциями

p₂ – достоверность различий между группой детей с бактериальными инфекциями и здоровыми детьми

При повторном исследовании иммунного статуса, через 2-3 недели, у детей с ССВР абсолютное количество лимфоцитов увеличилось (p<0,05), а гранулоцитов уменьшилось (p<0,05), но остается большим, чем у здоровых детей (5,42±0,79 и 2,12±0,39, p<0,001). В повторных иммунограммах отмечается коррекция анемии: повышение гемоглобина, гематокрита и

количества эритроцитов ($p < 0,01$). Активность фагоцитоза нейтрофилов в через 2-3 недели от начала заболевания несколько уменьшилась, но достоверно выше, чем у здоровых детей ($4,46 \pm 0,52$ и $1,97 \pm 0,35$, $p < 0,001$). Уровни иммуноглобулинов М ($1,52 \pm 0,16$) и G ($5,99 \pm 0,77$) остаются высокими и достоверно выше, чем у здоровых детей ($0,60 \pm 0,15$ и $3,00 \pm 0,60$, соответственно, $p < 0,05$). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у детей с бактериальной инфекцией, через 2 недели от момента госпитализации, значительно превышают показатели здоровых детей ($67,66 \pm 6,30$ и $18,70 \pm 5,70$, $p < 0,001$). Количество В-лимфоцитов (CD20) у детей с ССВР, достоверно меньше, чем у здоровых детей ($0,98 \pm 0,17$ и $2,10 \pm 0,20$, $p < 0,001$). Количество Т-лимфоцитов (CD3) и Т-хелперов (CD4) через 2-3 недели лечения увеличилось по сравнению с первичными исследованиями ($p < 0,01$). Однако количество Т-хелперов (CD4) меньше, чем у здоровых детей ($2,28 \pm 0,29$ и $3,30 \pm 0,40$, $p < 0,05$).

Цитокинесинтезирующая способность CD3+ лимфоцитов у детей с ССВР остается значительно, меньше чем у здоровых детей CD3+/TNFa+(ст) ($0,33 \pm 0,05$ и $0,83 \pm 0,11$, $p < 0,001$), CD3+/IL2+(ст) ($0,14 \pm 0,03$ и $0,45 \pm 0,13$, $p < 0,05$), CD3+/IL2+(сп) ($0,04 \pm 0,01$ и $0,16 \pm 0,01$, $p < 0,001$), CD3+/IL4+(сп) ($0,08 \pm 0,01$ и $0,05 \pm 0,01$, $p < 0,05$), CD3+/IFNy+(ст) ($0,31 \pm 0,07$ и $0,49 \pm 0,04$, $p < 0,05$), но в динамике отмечается рост CD3+/TNFa+(ст) по сравнению с первичными иммунограммами ($0,33 \pm 0,05$ и $0,17 \pm 0,04$, $p < 0,05$). Коэффициент иммунной адаптации (КИА) у детей от 1 месяца до 1 года с ССВР в динамике уменьшился ($0,65 \pm 0,33$, $p < 0,05$), но достоверно выше, чем у здоровых детей ($0,46 \pm 0,03$, $p < 0,05$). Соотношение CD3+/IFNy+(ст)/CD3+/IL4+(ст) у детей от 1 месяца до 1 года с ССВР несколько выросло ($p < 0,01$), но остается значительно ниже, чем у здоровых детей ($3,91 \pm 0,34$, и $13,6 \pm 0,8$ соответственно, $p < 0,001$).

При исследовании иммунного статуса проведен анализ корреляций (Спирмена) между гуморальными факторами иммунитета, показателями фагоцитоза и субпопуляциями лимфоцитов с количеством внутриклеточных эндоплазматических цитокинов ИФН γ ⁺-, ФНО α ⁺-, ИЛ2⁺-, ИЛ4⁺- Т-лимфоцитов. В таблице 4.5. отражены статистически значимые корреляции. Продукция провоспалительных или противовоспалительных цитокинов отражает стадию ССВР, а также тяжесть и прогноз заболевания.

Таблица 4.5.

Корреляционные связи иммунологических показателей с количеством ИФН γ ⁺-, ФНО α ⁺-, ИЛ2⁺-, ИЛ4⁺- продуцирующих Т-лимфоцитов.

	Акт-ть фагоцитоза (мон) * 10E9/л		Т лимфоциты (CD3) * 10E9/л		Т-хелперы (CD4) * 10E9/л		Т-цитотоксические (CD8) * 10E9/л	
	R	p	R	p	R	p	R	p
CD3+/TNFa+(ст) * 10 ⁹ /л	0,812	0,0007	0,848	0,0001	0,733	0,003	0,925	2E-06
CD3+/TNFa+(сп) * 10 ⁹ /л	0,53	0,0622	0,643	0,0131	0,508	0,063	0,578	0,03
CD3+/IL2+(ст) * 10 ⁹ /л	0,376	0,2058	0,667	0,0091	0,48	0,083	0,749	0,002
CD3+/IL2+(сп) * 10 ⁹ /л	0,32	0,2858	0,498	0,0701	0,345	0,226	0,56	0,037
CD3+/IL4+(ст) * 10 ⁹ /л	0,541	0,056	0,74	0,0025	0,513	0,061	0,829	3E-04
CD3+/IL4+(сп) * 10 ⁹ /л	0,331	0,2685	0,645	0,0127	0,497	0,07	0,697	0,006
CD3+/IFNy+(ст) * 10 ⁹ /л	0,497	0,0838	0,733	0,0028	0,495	0,072	0,807	5E-04
CD3+/IFNy+(сп) * 10 ⁹ /л	0,304	0,3128	0,683	0,0071	0,495	0,072	0,745	0,002
CD3-/IFNy+(ст) * 10 ⁹ /л	0,564	0,0449	0,555	0,0394	0,403	0,153	0,574	0,032
CD3-/IFNy+(сп) * 10 ⁹ /л	0,418	0,1555	0,671	0,0086	0,514	0,06	0,682	0,007

Статистически значимыми признаны корреляции с $p < 0,05$. Активность фагоцитоза нейтрофилов не коррелирует с количеством ИФН γ^+ -, ФНО α^+ -, ИЛ2 $^+$ -, ИЛ4 $^+$ - продуцирующих Т-лимфоцитов. Выявлены прямые корреляции активности фагоцитоза моноцитов с CD3+/TNFa+(ст) ($R=0,81$, $p=0,0007$), и CD3-/IFN γ +(ст) ($R=0,56$, $p=0,004$). Корреляций между уровнем IgA, IgM, IgG и количеством ИФН γ^+ -, ФНО α^+ -, ИЛ2 $^+$ -, ИЛ4 $^+$ - продуцирующих Т-лимфоцитов не выявлено. Количество Т-лимфоцитов (CD3) и Т-цитотоксических (CD8) коррелирует с количеством ИФН γ^+ -, ФНО α^+ -, ИЛ2 $^+$ -, ИЛ4 $^+$ - продуцирующих Т-лимфоцитов. Количество Т-хелперов (CD4) коррелирует только с CD3+/TNFa+(ст) ($R=0,73$, $p=0,003$).

При сравнении показателей иммунного статуса трех групп детей (с менингитом, острой кишечной инфекцией и пневмонией) при поступлении в РАО выявлены следующие различия.

У детей с менингитом количество лейкоцитов больше, чем у детей с пневмонией ($13,33 \pm 1,34$ и $8,55 \pm 1,83$, соответственно, $p < 0,05$) (Таблица 4.6.). Абсолютное количество моноцитов у детей с менингитом и с ОКИ больше, чем у детей с пневмонией ($p < 0,01$). Абсолютное количество гранулоцитов у детей с менингитом больше, чем у детей с пневмонией ($p < 0,05$). Гематокрит у детей с пневмонией достоверно больше, чем у детей с ОКИ ($p < 0,05$). Бактерицидная активность у детей с менингитом достоверно больше, чем у детей с ОКИ ($p < 0,01$) (Таблица 4.8.). При исследовании цитокинсинтезирующей способности CD3+ лимфоцитов количество рецепторов, продуцирующих провосполительные цитокины, во всех группах меньше, чем у здоровых детей, а у детей с пневмонией это количество минимальное. CD3+/TNFa+(ст) ($p < 0,05$), CD3+/TNFa+(сп) ($p < 0,05$), CD3+/IL4+(сп) ($p < 0,01$) и CD3+/IFN γ +(сп) ($p < 0,05$) у детей с пневмонией меньше, чем у детей с ОКИ. А CD3+/TNFa+(сп) ($p < 0,05$), CD3+/IL4+(ст) ($p < 0,05$) и CD3+/IL4+(сп) ($p < 0,01$) у детей с пневмонией меньше, чем у детей с менингитом. (Таблица 4.14.). Других достоверных различий между средними значениями иммунологических показателей групп нет.

Таблица 4.6.

Показатели общего анализа крови детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями при поступлении в РАО
($M \pm m$)

	Менингит n = 44	ОКИ n = 18	Пневмония n = 15	Здоровые дети n = 15	p ₁	p ₂	p ₃
Лейкоциты * 10 ⁹ /л	13,33±1,34	<i>10,78±1,62</i>	8,55±1,83	9,66±0,43		p<0,05	
Лимфоциты * 10 ⁹ /л	3,30±0,38*	3,40±1,06*	3,43±0,62*	6,49±0,25			
Моноциты * 10 ⁹ /л	0,89±0,14	<i>0,84±0,17</i>	0,35±0,09	0,61±0,13		p<0,01	p<0,01
Гранулоциты * 10 ⁹ /л	9,15±1,35*	<i>6,55±1,20</i>	4,78±1,52*	2,12±0,39		p<0,05	
Гемоглобин	93,56±3,79*	84,83±4,96*	86,25±8,82*				
Гематокрит	28,15±1,15*	23,82±1,53*	28,30±3,70*		p<0,05		
Тромбоциты * 10 ⁹ /л	214,53±28,8*	272,17±68,9*	290,50±80,9*				
Эритроциты * 10 ¹² /л	3,73±0,16*	3,23±0,29*	3,93±0,62*				

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

* - достоверные различия со здоровыми детьми

курсивом – отмечены достоверные различия между показателями в динамике

Таблица 4.7.

Показатели общего анализа крови детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями на 2-3 неделе лечения
($M \pm m$)

	Менингит n = 44	ОКИ n = 18	Пневмония n = 15	Здоровые дети n = 15	p ₁	p ₂	p ₃
Лейкоциты * 10 ⁹ /л	12,19±1,47	6,30±1,20*	9,10±1,70	9,66±0,43	p<0,01		
Лимфоциты * 10 ⁹ /л	5,31±1,05	2,84±1,44*	4,35±0,53*	6,49±0,25			
Моноциты * 10 ⁹ /л	0,91±0,16	0,37±0,04	0,50±0,12	0,61±0,13	p<0,001	p<0,05	
Гранулоциты * 10 ⁹ /л	5,97±0,97*	3,10±0,27*	4,26±1,06	2,12±0,39	p<0,01		
Гемоглобин	102,80±3,24	103,00±9,00	112,00±9,00				
Гематокрит	32,01±0,85	27,90±1,90	34,10±3,55				
Тромбоциты * 10 ⁹ /л	326,20±59,10	357,50±116,50	261,00±71,00				
Эритроциты * 10 ¹² /л	4,33±0,25	3,51±0,10	4,40±0,31		p<0,01		p<0,05

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

* - достоверные различия со здоровыми детьми

курсивом – отмечены достоверные различия между показателями в динамике

Таблица 4.8.

Состояние фагоцитарной активности моноцитов, нейтрофилов и бактерицидная активность лейкоцитов детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями при поступлении в РАО ($M \pm m$)

	Менингит n = 44	ОКИ n = 18	Пневмония n = 15	Здоровые дети n = 15	p ₁	p ₂	p ₃
Акт. фагоцитоза (нейтр) * 10 ⁹ /л	6,21±0,76*	5,38±0,86	3,08±1,39*	1,97±0,35			
Акт. фагоцитоза (мон) * 10 ⁹ /л	0,52±0,10	0,60±0,12	0,87±0,70	0,52±0,07			
Бактерицидная активность, %	40,91±4,35	29,62±1,60	32,84±1,49	27,86±8,75	p<0,01		
НСТ спонт., %	17,56±3,22	15,33±4,54	11,60±3,91	14,00±3,87			
НСТ стимул., %	29,78±3,76	21,50±6,79	19,60±5,23	50,00±20,00			

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

* - достоверные различия со здоровыми детьми

курсивом – отмечены достоверные различия между показателями в динамике

Таблица 4.9.

Состояние фагоцитарной активности моноцитов, нейтрофилов и бактерицидная активность лейкоцитов детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями на 2-3 неделе лечения ($M \pm m$)

	Менингит n = 44	ОКИ n = 18	Пневмония n = 15	Здоровые дети n = 15	p ₁	p ₂	p ₃
Акт. фагоцитоза (нейтр) * 10 ⁹ /л	4,79±0,64*	2,90±0,24*	4,03±0,97*	1,97±0,35	p<0,05		
Акт. фагоцитоза (мон) * 10 ⁹ /л	0,60±0,10	0,31±0,04	0,40±0,10	0,52±0,07	p<0,05		
Бактерицидная активность, %	34,84±2,98	40,20±1,30	47,60±0,80*	27,86±8,75		p<0,001	p<0,001
НСТ спонт., %	14,22±3,73	6,00±0,60*	16,50±0,50	14,00±3,87	p<0,05		p<0,001
НСТ стимул., %	25,78±5,40	16,50±1,50	27,00±8,00	50,00±20,00			

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

* - достоверные различия со здоровыми детьми

курсивом – отмечены достоверные различия между показателями в динамике

Таблица 4.10.

Содержание иммуноглобулинов и ЦИК у детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями при поступлении в
РАО ($M \pm m$)

	Менингит n = 44	ОКИ n = 18	Пневмония n = 15	Здоровые дети n = 15	p ₁	p ₂	p ₃
IgG, г/л	5,95±0,71*	5,73±1,70	4,24±0,92	3,00±0,60			
IgM, г/л	1,33±0,19*	1,41±0,55	0,86±0,21	0,60±0,15			
IgA, г/л	0,39±0,06	0,90±0,52	0,36±0,10	0,60±0,15			
ЦИК	<i>113,11±18,32*</i>	51,67±25,89	60,60±24,66	18,70±5,70			

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

* - достоверные различия со здоровыми детьми

курсивом – отмечены достоверные различия между показателями в динамике

Таблица 4.11.

Содержание иммуноглобулинов и ЦИК у детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями на 2-3 неделе лечения ($M \pm m$)

	Менингит n = 44	ОКИ n = 18	Пневмония n = 15	Здоровые дети n = 15	p ₁	p ₂	p ₃
IgG, г/л	6,02±0,87*	6,20±3,00	7,25±2,45	3,00±0,60			
IgM, г/л	1,53±0,17*	1,31±0,30*	1,45±0,85	0,60±0,15			
IgA, г/л	0,29±0,04	1,05±0,75	0,55±0,35	0,60±0,15			
ЦИК	65,89±8,13*	86,50±12,50*	72,50±13,50*	18,70±5,70			

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

* - достоверные различия со здоровыми детьми

курсивом – отмечены достоверные различия между показателями в динамике

Таблица 4.12.

Уровень показателей клеточных факторов защиты у детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями при поступлении в РАО ($M \pm m$)

	Менингит n = 44	ОКИ n = 18	Пневмония n = 15	Здоровые дети n = 15	p ₁	p ₂	p ₃
TNK	0,71±0,29	0,45±0,25	0,47±0,24				
В лимфоциты(CD20) * 10 ⁹ /л	1,00±0,12*	0,93±0,29*	1,16±0,16*	2,10±0,20			
Т лимфоциты (CD3) * 10 ⁹ /л	2,09±0,31*	2,20±0,60*	2,09±0,53*	4,20±0,40			
Т-хелперы (CD4) * 10 ⁹ /л	1,41±0,22*	1,38±0,29*	1,35±0,29*	3,30±0,40			
Т- цитотоксические(CD8)*10 ⁹ /л	0,58±0,09*	0,71±0,30*	0,66±0,20	1,20±0,15			
HLA-DR+ CD3+ ,%	1,89±0,57	0,76±0,20	0,96±0,68				
NK-клетки (CD16) * 10 ⁹ /л	0,13±0,03	0,26±0,19	0,10±0,03	0,28±0,09			

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

* - достоверные различия со здоровыми детьми

курсивом – отмечены достоверные различия между показателями в динамике

Таблица 4.13.

Уровень показателей клеточных факторов защиты у детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями на 2-3 неделе лечения ($M \pm m$)

	Менингит n = 44	ОКИ n = 18	Пневмония n = 15	Здоровые дети n = 15	p ₁	p ₂	p ₃
TNK	0,86±0,33*	1,36±0,35	0,14±0,01			p<0,05	
В лимфоциты(CD20) * 10 ⁹ /л	0,93±0,21*	0,63±0,36*	1,17±0,53	2,10±0,20			
Т лимфоциты (CD3) * 10 ⁹ /л	3,74±0,71	2,00±1,06	3,08±0,11*	4,20±0,40			
Т-хелперы (CD4) * 10 ⁹ /л	2,26±0,40	1,45±0,92	2,28±0,21*	3,30±0,40			
Т- цитотоксические(CD8)*10 ⁹ /л	1,19±0,29	0,41±0,03*	0,70±0,02*	1,20±0,15	p<0,05		p<0,001
NK-клетки (CD16) * 10 ⁹ /л	0,62±0,22	0,11±0,05	0,04±0,03*	0,28±0,09	p<0,05	p<0,05	

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

* - достоверные различия со здоровыми детьми

курсивом – отмечены достоверные различия между показателями в динамике

Таблица 4.14.

Цитокинсинтезирующая способность CD3+ лимфоцитов, коэффициент иммунной адаптации и соотношение CD3+/IFN γ +(сп)/CD3+/IL4+ у детей от 1 месяца до 1 года с тяжелыми бактериальными инфекциями при поступлении в РАО ($M \pm m$)

	Менингит n = 44	ОКИ n = 18	Пневмония n = 15	Здоровые дети n = 15	p ₁	p ₂	p ₃
CD3+/TNFa+(ст) * 10 ⁹ /л	0,19±0,06*	0,18±0,03*	0,07±0,03*	0,83±0,11			p<0,05
CD3+/TNFa+(сп) * 10 ⁹ /л	0,10±0,03	0,10±0,03	0,03±0,01*	0,11±0,02		p<0,05	p<0,05
CD3+/IL2+(ст) * 10 ⁹ /л	0,16±0,04*	0,10±0,03*	0,08±0,03*	0,45±0,13			
CD3+/IL2+(сп) * 10 ⁹ /л	0,09±0,04*	0,06±0,02*	0,04±0,02*	0,16±0,01			
CD3+/IL4+(ст) * 10 ⁹ /л	0,10±0,02	0,07±0,02	0,02±0,01*	0,05±0,01		p<0,05	
CD3+/IL4+(сп) * 10 ⁹ /л	0,07±0,01	0,07±0,01	0,03±0,01	0,05±0,01		p<0,01	p<0,01
CD3+/IFN γ +(ст) * 10 ⁹ /л	0,23±0,08*	0,14±0,05*	0,08±0,05*	0,49±0,04			
CD3+/IFN γ +(сп) * 10 ⁹ /л	0,09±0,04	0,04±0,01*	0,02±0,01*	0,08±0,02			p<0,05
CD3-/IFN γ +(ст) * 10 ⁹ /л	0,08±0,03	0,05±0,02	0,11±0,09				
CD3-/IFN γ +(сп) * 10 ⁹ /л	0,02±0,01	0,02±0,004	0,01±0,002				
КИА	1,81±0,50*	0,91±0,30	0,91±0,14*	0,46±0,03			
CD3+/IFN γ +(сп)/CD3+/IL4+(сп)	1,23±0,34	0,61±0,12*	0,58±0,15*	1,28±0,05			
CD3+/IFN γ +(ст)/CD3+/IL4+(ст)	2,14±0,44*	2,09±0,25*	3,32±0,66*	13,6±0,8			

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

* - достоверные различия со здоровыми детьми

курсивом – отмечены достоверные различия между показателями в динамике

Таблица 4.15.

Цитокинсинтезирующая способность CD3+ лимфоцитов, коэффициент иммунной адаптации и соотношение CD3+/IFN γ +(сп)/CD3+/IL4+ у детей от 1 месяца до 1 года с тяжелыми бактериальными инфекциями на 2-3 неделе лечения ($M \pm m$)

	Менингит n = 44	ОКИ n = 18	Пневмония n = 15	Здоровые дети n = 15	p ₁	p ₂	p ₃
CD3+/TNFa+(ст) * 10 ⁹ /л	0,35±0,07*	0,23±0,13*	0,23±0,09*	0,83±0,11			
CD3+/TNFa+(сп) * 10 ⁹ /л	0,11±0,04	0,05±0,003*	0,07±0,02	0,11±0,02			
CD3+/IL2+(ст) * 10 ⁹ /л	0,13±0,04*	0,11±0,08*	0,16±0,07	0,45±0,13			
CD3+/IL2+(сп) * 10 ⁹ /л	0,03±0,01*	0,03±0,02*	0,04±0,01*	0,16±0,01			
CD3+/IL4+(ст) * 10 ⁹ /л	0,08±0,02	0,05±0,03	0,04±0,02	0,05±0,01			
CD3+/IL4+(сп) * 10 ⁹ /л	0,08±0,01*	0,06±0,02	0,05±0,02	0,05±0,01			
CD3+/IFN γ +(ст) * 10 ⁹ /л	0,35±0,09	0,18±0,09*	0,13±0,08*	0,49±0,04			
CD3+/IFN γ +(сп) * 10 ⁹ /л	0,06±0,02	0,05±0,03	0,02±0,01*	0,08±0,02			
CD3-/IFN γ +(ст) * 10 ⁹ /л	0,14±0,04	0,02±0,01	0,05±0,02		p<0,05		
CD3-/IFN γ +(сп) * 10 ⁹ /л	0,03±0,004	0,01±0,004	0,01±0,002		p<0,001	p<0,001	
КИА	0,59±0,12	0,62±0,02	1,04±0,75	0,46±0,03			
CD3+/IFN γ +(сп)/CD3+/IL4+(сп)	0,71±0,31	0,68±0,27*	0,40±0,21*	1,28±0,05			
CD3+/IFN γ +(ст)/CD3+/IL4+(ст)	4,12±0,45*	3,39±0,11*	3,25±0,23*	13,6±0,8			

p₁ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с ОКИ

p₂ – достоверность различий между группой детей с гнойным менингитом и детьми с пневмонией

p₃ – достоверность различий между группой детей с ОКИ и детьми с пневмонией

* - достоверные различия со здоровыми детьми

курсивом – отмечены достоверные различия между показателями в динамике

При повторном исследовании иммунного статуса у детей с менингитом абсолютное количество лейкоцитов ($p<0,01$), моноцитов ($p<0,001$) и гранулоцитов ($p<0,01$) больше, чем у детей с ОКИ. Количество моноцитов у детей с менингитом также больше, чем у детей с пневмонией ($p<0,05$). Количество эритроцитов у детей с ОКИ меньше, чем у детей с менингитом ($p<0,01$) и пневмонией ($p<0,05$) (Таблица 4.7.). Активность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов у детей с менингитом больше, чем у детей с ОКИ ($p<0,05$). Активность фагоцитоза нейтрофилов у детей всех групп больше, чем у здоровых детей ($p<0,05$). Бактерицидная активность у детей с пневмонией достоверно больше, чем у детей с менингитом, ОКИ и здоровых детей ($p<0,001$) (Таблица 4.9). НСТ (спонтанный)% у детей с менингитом ($p<0,05$) и с пневмонией ($p<0,001$) больше, чем у детей с ОКИ. Этот показатель у детей с ОКИ меньше, чем у группы здоровых детей ($p<0,05$). Уровень Т-цитотоксических (CD8) у детей с ОКИ достоверно меньше, чем у детей с менингитом ($p<0,05$) и пневмонией ($p<0,001$). NK-клеток (CD16) у детей с менингитом больше, чем у детей с пневмонией ($p<0,05$) и ОКИ ($p<0,05$) (Таблица 4.13). При исследовании цитокинсинтезирующей способности CD3+ лимфоцитов количество рецепторов, продуцирующих провосполительные цитокины, во всех группах достоверно не различается, но меньше, чем у здоровых детей. CD3+/IFNy-(сп) ($p<0,001$) у детей с менингитом больше, чем у детей с ОКИ и пневмонией (Таблица 4.15.).

В динамике, через 2-3 недели от поступления в стационар у детей с менингитом отмечается снижение уровня ЦИК ($113,11\pm 18,32$ и $65,89\pm 8,13$, $p<0,05$) и нарастание уровня Т-цитотоксических (CD8) ($0,58\pm 0,09$ и $1,19\pm 0,29$, $p<0,05$) и NK-клеток (CD16) ($0,13\pm 0,03$ и $0,62\pm 0,22$, $p<0,05$). Кроме того, отмечается нарастание соотношения CD3+/IFNy+(ст)/CD3+/IL4+(ст) ($2,14\pm 0,43$ и $4,12\pm 0,45$, $p<0,001$). Других достоверных различий у детей с менингитом в динамике нет.

У детей с ОКИ при повторном исследовании иммунного статуса отмечается снижение количества лейкоцитов ($10,78\pm 1,62$ и $6,30\pm 1,20$,

$p < 0,05$), а также моноцитов ($0,83 \pm 0,17$ и $0,37 \pm 0,04$, $p < 0,05$) и гранулоцитов ($6,55 \pm 1,20$ и $3,10 \pm 0,27$, $p < 0,05$). Снизилась активность фагоцитоза нейтрофилов ($5,38 \pm 0,86$ и $2,90 \pm 0,24$, $p < 0,05$) и моноцитов ($0,60 \pm 0,12$ и $0,31 \pm 0,04$, $p < 0,05$). Отмечается нарастание соотношения $CD3+/IFN\gamma+(ст)/CD3+/IL4+(ст)$ ($2,09 \pm 0,25$ и $3,39 \pm 0,11$, $p < 0,001$).

У детей с пневмонией в динамике нарастает бактерицидная активность ($32,84 \pm 1,49$ и $47,60 \pm 0,80$, $p < 0,001$). Других достоверных различий у детей с пневмонией в динамике нет.

Кроме сравнения иммунологических показателей между группами, дети группировались по наличию или отсутствию повышения АСТ или АЛТ, нарушения сознания, а также по возрасту и полу.

У детей с менингитом при повышении АСТ достоверно снижается соотношение $CD3+/IFN\gamma+(ст)/CD3+/IL4+(ст)$ ($1,29 \pm 0,23$ и $2,99 \pm 0,67$, $p < 0,05$), что говорит о преобладании Т-хелперов второго типа, кроме того достоверно снижена НСТ спонт. ($9,17 \pm 2,86$ и $21,75 \pm 4,18$, $p < 0,05$), что говорит о снижении бактерицидной активности, а следовательно о снижении эффективности фагоцитоза у детей с повышением АСТ.

У детей с ОКИ при повышении АСТ достоверно снижается соотношение $CD3+/IFN\gamma+(ст)/CD3+/IL4+(ст)$ ($1,89 \pm 0,23$ и $2,65 \pm 0,15$ ($P < 0,05$), что говорит о преобладании Т-хелперов второго типа, что подтверждает данные полученные у детей с менингитом, но отмечается повышение $CD3+/IFN\gamma+(сп)/CD3+/IL4+(сп)$. Анализируя данные полученные у детей с менингитом и с ОКИ можно предположить, что повышение АСТ является не только маркером ССВО, но и говорит о поражении клеточного звена иммунитета, снижении активности и эффективности фагоцитоза, а также о развитии иммунного ответа по $TH2$ -типу.

При статистическом анализе выявлены статистически значимые отрицательные корреляции АСТ с $CD3+/TNF\alpha+(сп) \cdot 10^9/л$ ($R = -0,52$, $t = -2,12$, $p = 0,05$). Это позволяет предположить, что повышение в крови внутриклеточного фермента АСТ снижает синтез $CD3+$ лимфоцитами

провоспалительных цитокинов, в частности TNF, что может быть одним из механизмов саморегуляции иммунной системы организма при ССВО. Кроме того выявлены положительные корреляции АСТ с количеством эритроцитов ($R=0,44$, $t=2,42$, $p=0,02$) и гематокритом ($R=0,39$, $t=2,06$, $p=0,05$).

При исследовании иммунного статуса у детей с повышенным АЛТ, обращает внимание, что среднее значение IgM у детей с повышенным АЛТ, достоверно ниже, чем у детей с нормальным АЛТ ($1,06 \pm 0,16$ и $2,21 \pm 0,45$, соответственно, $p < 0,05$). Других достоверных различий между группами с нормальной и повышенной АЛТ нет. По сравнению со здоровыми детьми в обеих группах выявляются отличия, характерные для детей с ССВР.

Повышение АЛТ коррелирует с активностью фагоцитоза (мон) (средняя (0,4) положительная корреляция). Имеются слабые отрицательные корреляции АЛТ с уровнем IgG, IgA, IgE. С цитокинсинтезирующей способностью CD3+ лимфоцитов CD3+/IL4+(ст) ($p < 0,05$), CD3+/IL4+(сп), CD3+/IFN γ +(ст), CD3+/IFN γ +(сп) имеются отрицательные корреляции средней силы. С уровнем HLADR+CD14+ выявлены средние отрицательные корреляции.

При исследовании иммунного статуса у детей с бактериальной инфекцией при поступлении в стационар достоверных различий между мальчиками и девочками не выявлено. У мальчиков абсолютное количество лейкоцитов больше, чем у здоровых детей ($13,21 \pm 1,42$ и $9,66 \pm 0,43$). У мальчиков и девочек абсолютное количество лимфоцитов меньше, чем у здоровых детей ($2,96 \pm 0,40$, $3,97 \pm 0,60$ и $6,49 \pm 0,25$, $p < 0,005$), а абсолютное количество гранулоцитов больше ($9,36 \pm 1,38$, $6,28 \pm 0,99$ и $2,12 \pm 0,39$, $p < 0,005$). Активность фагоцитоза нейтрофилов у мальчиков и девочек достоверно выше, чем у здоровых детей ($5,98 \pm 0,79$, $5,26 \pm 0,73$ и $1,97 \pm 0,35$, $p < 0,005$). Однако в процентном отношении активность фагоцитоза нейтрофилов ($75,15 \pm 3,47$ и $80,67 \pm 2,44$, у мальчиков и девочек, соответственно) и моноцитов ($59,70 \pm 5,80$ и $73,07 \pm 4,30$) у мальчиков и девочек меньше, чем у здоровых детей ($94,2 \pm 0,37$ и $87,2 \pm 0,86$, соответственно, $p < 0,005$). Уровень

иммуноглобулинов М и G, как у мальчиков, так и у девочек достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК,) у мальчиков и у девочек с бактериальной инфекцией при госпитализации, значительно превышают показатели здоровых детей ($p < 0,005$). Количество В-лимфоцитов (CD20) у мальчиков и у девочек, достоверно меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,005$). В обеих группах количество Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-цитотоксических (CD8) меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,005$). В обеих группах уровень цитокинов CD3+/TNFa+(ст) ($p < 0,005$), CD3+/TNFa+(сп) ($p < 0,05$) (только у мальчиков), CD3+/IL2+(ст) ($p < 0,05$), CD3+/IL2+(сп) ($p < 0,005$), CD3+/IFNy+(ст) ($p < 0,005$), CD3+/IFNy+(сп) ($p < 0,05$) (только у мальчиков), меньше чем у здоровых детей. Коэффициент иммунной адаптации (КИА) у мальчиков ($1,70 \pm 0,45$) достоверно выше, чем у здоровых детей ($0,46 \pm 0,03$, $p < 0,05$). Соотношение CD3+/IFNy+(ст)/CD3+/IL4+(сп) у мальчиков ($p < 0,005$) достоверно ниже, чем у здоровых детей ($0,78 \pm 0,12$, и $1,28 \pm 0,05$ соответственно). Соотношение CD3+/IFNy+(ст)/CD3+/IL4+(ст) у мальчиков ($p < 0,005$) и у девочек ($p < 0,005$) достоверно ниже, чем у здоровых детей ($1,78 \pm 0,29$, $3,00 \pm 0,52$, и $13,6 \pm 0,8$ соответственно).

Достоверных различий между мальчиками и девочками в повторных иммунограммах нет. По сравнению со здоровыми детьми у мальчиков меньше абсолютное количество лимфоцитов ($4,6 \pm 0,66$ и $6,49 \pm 0,25$, $p < 0,05$), а абсолютное количество гранулоцитов больше ($6,08 \pm 1,00$ и $2,12 \pm 0,39$, $p < 0,001$). Активность фагоцитоза нейтрофилов у мальчиков через 2 недели от начала заболевания достоверно выше, чем у здоровых детей ($4,71 \pm 0,63$ и $1,97 \pm 0,35$, $p < 0,001$). Однако в процентном отношении активность фагоцитоза нейтрофилов ($80,59 \pm 4,45$) и моноцитов ($67,65 \pm 5,16$) у мальчиков меньше, чем у здоровых детей ($94,2 \pm 0,37$ и $87,2 \pm 0,86$, соответственно, $p < 0,001$). Уровень иммуноглобулинов М и G, как у мальчиков, так и у девочек достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$), а уровень IgA у девочек ниже, чем у здоровых детей. Количество циркулирующих иммунных

комплексов (ЦИК) у мальчиков и у девочек с бактериальной инфекцией, через 2 недели от момента госпитализации, значительно превышают показатели здоровых детей ($p<0,001$). Количество В-лимфоцитов (CD20) у мальчиков и у девочек, достоверно меньше, чем у здоровых детей ($p<0,05$). У мальчиков количество Т-хелперов (CD4) меньше, чем у здоровых детей ($p<0,05$). В обеих группах уровень цитокинов CD3+/TNF α +(ст) ($p<0,001$), CD3+/TNF α +(сп) ($p<0,001$) (только у девочек), CD3+/IL2+(ст) ($p<0,05$), CD3+/IL2+(сп) ($p<0,001$), CD3+/IFN γ +(ст) ($p<0,001$), CD3+/IFN γ +(сп) ($p<0,05$) (только у девочек), меньше чем у здоровых детей. Соотношение CD3+/IFN γ +(ст)/CD3+/IL4+(ст) у мальчиков ($p<0,001$) и у девочек ($p<0,001$) достоверно ниже, чем у здоровых детей ($3,89\pm0,47$, $3,95\pm0,45$, и $13,6\pm0,8$ соответственно).

Проведен анализ иммунного ответа в зависимости от возраста ребенка. Все дети с ССВР разбиты на 2 группы: младше 6 месяцев и старше 6 месяцев. При анализе иммунного статуса при поступлении в стационар обращает внимание, что количество Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) у детей младше 6 месяцев достоверно меньше, чем у детей старше 6 месяцев ($0,41\pm0,09$ и $0,72\pm0,13$, $p<0,05$), и в обеих группах оно значительно меньше, чем у здоровых детей ($1,20\pm0,15$). Других достоверных различий между группами не выявлено. По сравнению со здоровыми детьми у детей старше 6 месяцев абсолютное количество лейкоцитов больше, чем у здоровых детей ($12,62\pm1,41$ и $9,66\pm0,43$, $p<0,05$). В обеих группах абсолютное количество лимфоцитов меньше, чем у здоровых детей ($2,68\pm0,36$, $3,71\pm0,48$ и $6,49\pm0,25$, $p<0,001$), а абсолютное количество гранулоцитов больше ($8,46\pm1,09$, $8,07\pm1,43$ и $2,12\pm0,39$, $p<0,001$). Активность фагоцитоза нейтрофилов в обеих группах достоверно выше, чем у здоровых детей ($6,04\pm0,66$, $5,50\pm0,85$ и $1,97\pm0,35$, $p<0,001$). Однако в процентном отношении активность фагоцитоза нейтрофилов ($74,49\pm3,97$ и $78,67\pm3,13$, младше и старше 6 месяцев, соответственно) и моноцитов ($62,81\pm6,03$ и $65,28\pm5,85$) в обеих группах меньше, чем у здоровых детей ($94,2\pm0,37$ и $87,2\pm0,86$, соответственно,

$p < 0,001$). Уровень иммуноглобулинов М и G, у детей старше 6 месяцев достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), в обеих группах при госпитализации, значительно превышают показатели здоровых детей ($p < 0,001$). Количество В-лимфоцитов (CD20) в обеих группах, достоверно меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$). В обеих группах количество Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-цитотоксических (CD8) меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$). В обеих группах уровень цитокинов CD3+/TNF α +(ст) ($p < 0,001$), CD3+/TNF α +(сп) ($p < 0,05$), CD3+/IL2+(ст) ($p < 0,05$), CD3+/IL2+(сп) ($p < 0,001$), CD3+/IFN γ +(ст) ($p < 0,001$), CD3+/IFN γ +(сп) ($p < 0,05$) (только детей до 6 месяцев), меньше чем у здоровых детей. Коэффициент иммунной адаптации (КИА) у детей от 6 месяцев до года ($1,78 \pm 0,51$) достоверно выше, чем у здоровых детей ($0,46 \pm 0,03$, $p < 0,05$). Соотношение CD3+/IFN γ +(ст)/CD3+/IL4+(сп) у детей до 6 месяцев ($p < 0,001$) достоверно ниже, чем у здоровых детей ($0,78 \pm 0,12$, и $1,28 \pm 0,05$ соответственно). Соотношение CD3+/IFN γ +(ст)/CD3+/IL4+(ст) у детей до 6 месяцев ($p < 0,001$) и от 1 месяца до 1 года ($p < 0,001$) достоверно ниже, чем у здоровых детей ($2,16 \pm 0,50$, $2,27 \pm 0,39$, и $13,6 \pm 0,8$ соответственно).

При повторном исследовании иммунного статуса количество Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) у детей младше 6 месяцев достоверно меньше, чем у детей старше 6 месяцев ($0,056 \pm 0,08$ и $1,39 \pm 0,40$), и меньше, чем у здоровых детей ($1,20 \pm 0,15$, $p < 0,05$). У детей старше 6 месяцев значительно увеличилось количество NK-клеток (CD16) ($0,73 \pm 0,28$), а у детей младше 6 месяцев существенно не изменилось ($0,11 \pm 0,07$, $p < 0,05$). Других достоверных различий между группами не выявлено.

При исследовании общего анализа крови у детей с тяжелой бактериальной инфекцией с нарушением сознания, без нарушения сознания и здоровых детей получены следующие данные (Таб. 4.16.). У детей с нарушением сознания лейкоцитоз и абсолютное количество гранулоцитов достоверно выше, по сравнению с детьми без нарушения сознания ($p < 0,05$ и

$p < 0,05$ соответственно) и контрольной группой ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). У детей с тяжелой бактериальной инфекцией без нарушения сознания количество гранулоцитов достоверно больше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$). Количество лимфоцитов у больных детей независимо от нарушения сознания достоверно меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно).

Таблица 4.16.

Показатели абсолютного количества лейкоцитов у детей от 1 месяца до 1 года с нарушением сознания и без нарушения сознания с тяжелыми бактериальными инфекциями при поступлении в РАО ($M \pm m$)

Показатели	Дети с нарушением сознания (n = 12)	Дети без нарушения сознания (n = 21)	Здоровые дети (n = 15)	P ₁	P ₂	P ₃
Лейкоциты * 10 ⁹ /л	13,72±1,49	9,96±0,97	9,66±0,43	p<0,05	p<0,01	p>0,05
Лимфоциты (абс.)	3,18±0,48	3,56±0,45	6,49±0,25	p>0,05	p<0,001	p<0,001
Моноциты (абс.)	0,93±0,16	0,62±0,10	0,61±0,13	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Гранулоциты (абс.)	9,61±1,47	5,78±0,83	2,12±0,39	p<0,05	p<0,001	p<0,001

P₁ – достоверность различий между группой детей с нарушением сознания и детьми без нарушения сознания

P₂ – достоверность различий между группой детей с нарушением сознания и здоровыми детьми

P₃ – достоверность различий между группой детей без нарушения сознания и здоровыми детьми

Одной из важнейших функций клеток белой крови при бактериальной инфекции в острый период болезни является фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов. Анализ активности фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов показал, что существенной разницы между группой с нарушением сознания и без нарушения сознания не получено ($p>0,05$). Активность фагоцитоза нейтрофилов в абсолютных цифрах у детей обеих групп оказалась достоверно выше, чем у здоровых детей ($p<0,001$). В тоже время АФ моноцитов в абсолютных цифрах не отличалась от показателей здоровых детей, хотя в процентном соотношении была достоверно ниже ($p<0,05$). Также выявлено отсутствие различий в показателях бактерицидной активности (БА) и спонтанного НСТ-теста у больных, по сравнению со здоровыми детьми ($p>0,05$), и снижение функциональной способности гранулоцитов в ответ на стимуляцию ($p<0,01$).

Уровень иммуноглобулинов у детей с нарушением сознания и без нарушения сознания достоверно не отличался, но уровень IgG и IgM оказался достоверно выше, чем у здоровых детей (IgG - $5,6\pm0,8$, $5,7\pm0,9$, и $3,0\pm0,6$; IgM $1,2\pm0,2$, $1,4\pm0,3$ и $0,6\pm0,2$, соответственно, $p<0,05$). Уровень ЦИК у детей с бактериальной инфекцией с нарушением сознания и без нарушения сознания также был выше, чем у здоровых детей ($p<0,001$ и $p<0,01$, соответственно).

В обеих группах абсолютное количество CD20, CD3, CD4, CD8 было снижено, по сравнению со здоровыми детьми ($p<0,05$) (Таб. 4.17.).

Таблица 4.17.

Иммунофенотипирование лимфоцитов у детей от 1 месяца до 1 года с нарушением сознания и без нарушения сознания с тяжелыми бактериальными инфекциями при поступлении в РАО ($M \pm m$)

Показатели	Дети с нарушением сознания (n = 12)	Дети без нарушения сознания (n = 21)	Здоровые дети (n = 15)	P ₁	P ₂	P ₃
В лимфоциты (CD20) * 10 ⁹ /л	0,96±0,14	1,08±0,14	2,1±0,2	p>0,05	p<0,001	p<0,001
Т лимфоциты (CD3) * 10 ⁹ /л	1,93±0,33	2,35±0,35	4,2±0,4	p>0,05	p<0,001	p<0,001
Т-хелперы (CD4) * 10 ⁹ /л	1,3±0,22	1,52±0,23	3,3±0,4	p>0,05	p<0,001	p<0,001
Т-цитотоксические (CD8) * 10 ⁹ /л	0,56±0,13	0,69±0,12	1,2±0,15	p>0,05	p<0,01	p<0,05
НК-клетки (CD16) * 10 ⁹ /л	0,19±0,06	0,09±0,03	0,18±0,08	p>0,05	p>0,05	p>0,05

P₁ – достоверность различий между группой детей с нарушением сознания и детьми без нарушения сознания

P₂ – достоверность различий между группой детей с нарушением сознания и здоровыми детьми

P₃ – достоверность различий между группой детей без нарушения сознания и здоровыми детьми

Показателем функциональной активности CD3⁺ лимфоцитов является их цитокинсинтезирующая способность. Уровень эндоплазматических цитокинов CD3⁺/IL4⁺(сп)(%) у детей с нарушением сознания ($1,6 \pm 0,27$) был достоверно ниже, чем у детей без нарушения сознания ($2,69 \pm 0,38$), а CD3⁺/IFN γ ⁺(ст)(%) у детей с нарушением сознания ($3,43 \pm 0,9$) достоверно ниже, чем у детей без нарушения сознания ($8,86 \pm 2,26$). В абсолютных значениях достоверных различий уровня цитокинов не выявлено (Таб. 4.18.). По сравнению с контрольной группой в обеих группах детей с бактериальной инфекцией отмечалось снижение абсолютного значения цитокинов: CD3⁺/TNF α ⁺(ст) ($p < 0,001$), CD3⁺/IL2⁺(ст) ($p < 0,05$), CD3⁺/IFN γ ⁺(ст) ($p < 0,05$), CD3⁺/IL2⁺(сп) - только у детей с нарушением сознания ($p < 0,001$).

Таблица 4.18.

Уровень цитокинов у детей от 1 месяца до 1 года с нарушением сознания и без нарушения сознания с тяжелыми бактериальными инфекциями при поступлении в РАО ($M \pm m$)

Показатели	Дети с нарушением сознания (n = 12)	Дети без нарушения сознания (n = 21)	Здоровые дети (n = 15)	P ₁	P ₂	P ₃
CD3+/TNFa+(ст) (10 ⁹ /л)	0,13±0,04	0,22±0,07	0,83±0,11	p>0,05	p<0,001	p<0,001
CD3+/TNFa+(сп) (10 ⁹ /л)	0,07±0,01	0,11±0,03	0,11±0,02	p>0,05	p>0,05	p>0,05
CD3+/IL2+(ст) (10 ⁹ /л)	0,12±0,04	0,16±0,04	0,45±0,13	p>0,05	p<0,05	p<0,05
CD3+/IL2+(сп) (10 ⁹ /л)	0,05±0,01	0,1±0,04	0,16±0,01	p>0,05	p<0,001	p<0,05
CD3+/IL4+(ст) (10 ⁹ /л)	0,08±0,03	0,08±0,02	0,05±0,01	p>0,05	p>0,05	p>0,05
CD3+/IL4+(сп) (10×9/л)	0,05±0,01	0,08±0,01	0,05±0,01	p>0,05	p>0,05	p>0,05
CD3+/IFNy+(ст) (10 ⁹ /л)	0,11±0,03	0,27±0,09	0,49±0,04	p>0,05	p<0,001	p<0,05
CD3+/IFNy+(сп) (10 ⁹ /л)	0,04±0,01	0,09±0,05	0,08±0,02	p>0,05	p>0,05	p>0,05

P₁ – достоверность различий между группой детей с нарушением сознания и детьми без нарушения сознания

P₂ – достоверность различий между группой детей с нарушением сознания и здоровыми детьми

P₃ – достоверность различий между группой детей без нарушения сознания и здоровыми детьми

Показатель $CD3+/IFN\gamma+(ст)/CD3+/IL4+(ст)$, отражающий соотношение $Th1/Th2$, у детей с нарушением сознания ($1,68 \pm 0,32$) достоверно ниже, чем у детей с сохраненным сознанием ($3,07 \pm 0,39$) ($p<0,05$), то есть у этих детей снижена экспрессия $CD3+/IFN\gamma+$ лимфоцитов. Соотношение спонтанной экспрессии $CD3+/IFN\gamma+(сп)/CD3+/IL4+(сп)$ у детей с нарушением сознания ($0,91 \pm 0,15$) было меньше, чем у здоровых детей ($1,28 \pm 0,05$) ($p<0,05$). При этом показатель $CD3+/IFN\gamma+(ст)/CD3+/IL4+(ст)$ у детей с бактериальной инфекцией как с нарушением сознания ($1,68 \pm 0,32$), так и без нарушения сознания ($3,07 \pm 0,39$) значительно ниже чем у контрольной группы ($13,6 \pm 0,8$) ($p<0,001$), что также отражает преобладание $Th2$ иммунного ответа. Коэффициент иммунной адаптации (КИА) у детей с бактериальной инфекцией с нарушением сознания ($1,64 \pm 0,52$) и без нарушения сознания ($1,22 \pm 0,32$) больше, чем у контрольной группы ($0,46 \pm 0,03$) ($p<0,05$), что также отражает сдвиг в сторону гуморальных факторов защиты.

При сравнительном анализе иммунограмм, взятых при госпитализации в РАО, у детей с тяжелой бактериальной инфекцией с нарушением сознания и без нарушения сознания выявлены различия в показателях лейкоцитоза ($p=0,023$), содержания моноцитов ($p=0,05$) и гранулоцитов ($p=0,016$), которые были достоверно выше, чем у детей без нарушения сознания. Показатель $CD3+/IFN\gamma+(ст)/CD3+/IL4+(ст)$ достоверно выше у детей с сохраненным сознанием ($p=0,008$), то есть у этих детей преобладает экспрессия $CD3+/IFN\gamma+$ лимфоцитов.

При сравнительном анализе иммунограмм, через 3 недели после госпитализации в РАО, у детей с тяжелой бактериальной инфекцией с нарушением сознания, без нарушения сознания и контрольной группы здоровых детей получены следующие достоверные различия.

У детей с нарушением сознания лейкоцитоз ($12,6 \pm 1,6$) и абсолютное количество гранулоцитов ($6,19 \pm 1,07$) оставались достоверно выше, чем у детей без нарушения сознания ($8,7 \pm 0,8$ и $3,88 \pm 0,55$, соответственно) ($p<0,05$).

Количество гранулоцитов было достоверно больше, чем у здоровых детей ($2,12 \pm 0,39$) ($p < 0,05$), а абсолютное количество лимфоцитов у детей без нарушения сознания достоверно меньше ($4,29 \pm 0,22$ и $6,49 \pm 0,25$, соответственно) ($p < 0,05$).

При исследовании фагоцитоза выявлено, что бактерицидная активность (%) у детей с нарушением сознания достоверно ниже, чем у детей без нарушения сознания ($p < 0,001$). Активность фагоцитоза нейтрофилов в абсолютных цифрах у детей обеих групп ($5,04 \pm 0,68$ и $3,43 \pm 0,53$) оставалась достоверно выше, чем у здоровых детей ($1,97 \pm 0,35$) ($p < 0,01$).

Уровень иммуноглобулинов у детей с нарушением сознания и без нарушения сознания достоверно не отличается, но уровень IgG и IgM и ЦИК остается достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$).

У детей без нарушения сознания абсолютное количество CD20, CD3, CD4, CD8 достоверно меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,01$).

При анализе уровня цитокинов CD3+/IL2+(ст)(%) у детей с нарушением сознания ($1,90 \pm 0,51$) достоверно ниже, чем у детей без нарушения сознания ($3,95 \pm 0,65$), а CD3-/IFN γ + спонтанное и со стимуляцией, как в абсолютных значениях, так и в процентах достоверно больше у детей с нарушением сознания, чем у детей без нарушения сознания ($p < 0,05$). Показатели IFN γ +/IL4+ и КИА достоверно не отличаются ($p > 0,05$). CD3+/IFN γ +(ст)/CD3+/IL4+(ст) у детей с бактериальной инфекцией как с нарушением сознания ($4,12 \pm 0,45$), так и без нарушения сознания ($3,38 \pm 0,13$) значительно ниже контрольной группы ($13,6 \pm 0,8$) ($p < 0,001$). Коэффициент иммунной адаптации у детей с бактериальной инфекцией с нарушением сознания без нарушения сознания и здоровых детей достоверно не отличался ($p > 0,05$).

При сравнительном анализе иммунограмм, взятых через 3 недели после госпитализации в РАО, у детей с тяжелой бактериальной инфекцией с нарушением сознания, без нарушения сознания с помощью двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями получены достоверные различия в

показателях лейкоцитоза ($p=0,028$), абсолютного количества моноцитов ($p=0,039$) и гранулоцитов ($p=0,042$) у детей с нарушением сознания по сравнению с детьми без нарушения сознания. При исследовании фагоцитоза выявлено, что бактерицидная активность у детей с нарушением сознания осталась достоверно ниже, чем у детей без нарушения сознания ($p=0,0025$). Активность фагоцитоза нейтрофилов ($p=0,04$) и активность фагоцитоза моноцитов ($p=0,04$) в абсолютных цифрах у детей с нарушением сознания оказалась достоверно больше, чем у детей без нарушения сознания. Уровень цитокинов CD3-/IFN γ + как спонтанный ($p=0,03$), так и стимулированный ($p=0,0019$) в абсолютных значениях достоверно больше у детей с нарушением сознания, чем у детей без нарушения сознания, хотя в острый период он был ниже.

При проведении корреляционного анализа (Spearman) уровня сознания по Глазго и иммунологических показателей выявлены следующие корреляции. Отрицательные корреляции между количеством баллов по шкале Глазго и количеством ЦИК ($r = -0,37$, $t = -2,09$, $p = 0,046$), NK-клетками ($r = -0,44$, $t = -2,52$, $p = 0,018$). Положительные корреляции количества баллов по шкале Глазго с количеством Т-лимфоцитов (CD3) ($r = 0,39$, $t = 2,12$, $p = 0,044$) и соотношением CD3+/IFN γ +(ст)/CD3+/IL4+(ст) ($r = 0,64$, $t = 3,13$, $p = 0,007$). Другими словами, чем больше выражено нарушение сознания, а значит уровень токсикоза, тем больше количество ЦИК и NK-клеток, и тем меньше количество Т-лимфоцитов (CD3). Показатель CD3+/IFN γ +(ст)/CD3+/IL4+(ст), отражающий соотношение Th1/Th2, у детей с нарушением сознания тем ниже, чем более выражено нарушение сознания, то есть чем больше нарушение сознания и уровень токсикоза, тем больше снижена экспрессия CD3+/IFN γ + лимфоцитов.

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ.

В отделении реанимации и после перевода в профильное отделение дети с синдромом системной воспалительной реакцией получали комплексную этиотропную и патогенетическую терапию, включающую в себя антибактериальную, инфузионную, метаболическую терапию, антикоагулянты, энтеральное и парентеральное питание, ИВЛ, кислородотерапию, трансфузию эритроцитарной массы и СЗП (по показаниям), при необходимости противогрибковые препараты.

Антибактериальная терапия.

При поступлении в стационар детям назначались эмпирически антибиотики широкого спектра действия, в дальнейшем антибактериальная терапия корректировалась, учитывая результаты посевов и клиническое течение заболевания.

У детей с менингитом применялись следующие антибиотики (Таблица 5.1).

Таблица 5.1

Частота назначения антибиотиков у детей с тяжелыми бактериальными инфекциями.

	Менингит n = 44	ОКИ n = 18	Пневмония n = 15
Цефотаксим	28 (64%)	18 (100%)	15 (100%)
Цефтазидим		2 (11%)	
Цефепим		2 (11%)	
Амикацин	6 (14%)	4 (22%)	
Имипенем	2 (5%)		11 (73%)
Сультасин	12 (27%)		
Метронидазол	4 (9%)		
Левомецетин	8 (18%)		
Цефтриаксон	10 (23%)		
Сульперазон	4 (9%)		12 (80%)
Меронем	4 (9%)		7 (47%)
Ванкомицин	2 (5%)		7 (17%)

Как видно из таблицы 5.1, в лечении тяжелых бактериальных инфекций у детей в РАО №4, в основном используются цефалоспорины и карбопенемы. Цефалоспорины 3-го или 4-го поколения применялись у 100% детей, при отсутствии противопоказаний, они назначались как стартовая терапия при поступлении в РАО. У детей с генерализованной формной менингококковой инфекции, менингококксемией антибактериальная терапия начиналась с бактериостатического антибиотика левомецетина. При стабилизации гемодинамики проводилась смена антибиотика на бактерицидный (цефалоспорин 3 поколения). Карбопенемы применялись преимущественно у детей с пневмонией.

Смена антибактериальной терапии производилась при отсутствии эффекта от проводимой терапии в течение 48 часов. Эффективность терапии оценивалась по динамике температуры, лейкоцитоза и ЛИИ, улучшению клинического состояния детей, гемодинамическим показателям, наличию дыхательной недостаточности и уровню сознания.

Курс антибактериальной терапии состоял из 1 антибиотика широкого спектра действия, подобранного эмпирически или по результатам посевов, или из 2-х антибиотиков. Количество курсов антибактериальной терапии колебалось от 1 до 5.

Схема лечения гнойного менингита у детей от 1 месяца до 1 года.

1. Антибиотики первого ряда:

При подозрении на менингококковую инфекцию с менингококксемией и нестабильности гемодинамики назначается бактериостатический антибиотик хлормфеникол (левомецетин натрия сукцинат) в суточной дозе 60-100 мг/кг до стабилизации гемодинамики (обычно на 1 сутки).

При стабилизации гемодинамики или отсутствии подозрения на менингококковую инфекцию и признаков инфекционно-токсического шока назначается бактерицидный антибиотик:

– цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим, в суточной дозе 200 мг/кг).

– или защищенный пенициллин (ампициллин + сульбактам (сультасин), в суточной дозе 150 мг/кг)

При отсутствии положительной динамики на фоне проводимой терапии в течение 24-48 часов решается вопрос о смене антибактериальной терапии.

2. Антибиотики второго ряда:

Сульперазон (цефоперазон + сульбактам)

Карбопенемы (меропенем, имипенем)

При высеве MRSA или MRSE дополнительно назначается ванкомицин.

Решение о смене антибактериальной терапии принимается по результатам посевов биологических сред организма ребенка и клинико-

лабораторной динамике заболевания. Смена антибактериальной терапии согласуется с клиническим фармакологом.

Из 44 детей с менингитом у 24 детей (54,4%) выделен возбудитель. При люмбальной пункции у всех детей этой группы получен нейтрофильный цитоз.

Дети с гнойным менингитом условно разделены на 2 группы: с «быстрой» и «затяжной» санацией спинномозговой жидкости (СМЖ). Дети с «быстрой» санацией СМЖ (32 ребенка, 72%) получили 2 курса антибактериальной терапии, с «затяжной» (12 детей, 28%) – 3 и более курса антибактериальной терапии.

Таблица 5.2.

Динамика среднего значения цитоза ликвора у детей с различными типами течения гнойного менингита.

Санация СМЖ	1 сутки	8 сутки	16 сутки
"затяжная"	6815±2618	285±63	171±50
"быстрая"	5982±1369	132±26	43±6
p	p>0,05	p<0,05	p<0,05

p – достоверность различий между детьми с «затяжной» и «быстрой» санацией СМЖ

Из 44 детей с гнойным менингитом 32 ребенка (72%) получили 2 курса антибактериальной терапии, 6 детей (14%) – 3 курса, 4 ребенка (9%) – 4 курса, 2 ребенка (5%) – 5 курсов.

Средний возраст детей, у которых отмечалось «быстрая» санация СМЖ, составил 8,5±1,2 месяца, а у детей с «затяжной» санацией – 5,4±0,8 месяцев (p<0,05).

У детей, которым проведено 3 и более курсов антибактериальной терапии продолжительность фебрильной лихорадки достоверно больше (p<0,01), чем у детей, которым проведено 2 курса.

Все дети, которым потребовалось ИВЛ, вошли в группу с «затяжной» санацией СМЖ и получили 3 и более курсов антибактериальной терапии.

Анализируя полученные данные, можно сказать, что у детей до 6 месяцев отмечается более длительная санация СМЖ, чем у детей старше 6 месяцев. Детям до 6 месяцев для достижения санации ликвора требуется более длительное лечение и проведение большего количества курсов антибактериальной терапии.

При сравнении иммунологических показателей при поступлении в РАО достоверных различий между группами не выявлено. При анализе повторных иммунограмм у детей с гнойным менингитом с «затяжной» санацией СМЖ, достоверно выше количество лейкоцитов ($13,04 \pm 1,68$ и $9,15 \pm 0,71$, $p < 0,05$), гранулоцитов ($6,72 \pm 1,1$ и $3,79 \pm 0,39$, $p < 0,01$), активность фагоцитоза нейтрофилов ($5,11 \pm 0,69$ и $3,53 \pm 0,27$, $p < 0,05$). Достоверно меньше количество эритроцитов ($4,04 \pm 0,21$ и $4,88 \pm 0,32$, $p < 0,05$) и $CD3+/TNF\alpha+(сп)$ ($0,05 \pm 0,01$ и $0,16 \pm 0,03$, $p < 0,01$). Полученные данные показывают преобладание у детей с «затяжной» санацией СМЖ клеточного звена иммунитета.

Все дети с кишечной инфекцией (18 детей) получали цефотаксим в качестве базовой антибактериальной терапии. 4 ребенка (22%) дополнительно получали амикацин. У 14 детей (78%) был проведен 1 курс антибактериальной терапии. У 4 детей (22%) потребовалось проведение 2 курса антибактериальной терапии (в 2 случаях цефтазидимом, и в 2-х цефепимом).

Из 15 детей с пневмонией у 9 была внебольничная пневмония и у 6 госпитальная пневмония, развившаяся в стационаре на фоне ОРЗ. У всех детей была дыхательная недостаточность, потребовавшая перевода их на ИВЛ. Показанием к переводу ребенка на ИВЛ были следующие клинические проявления дыхательной недостаточности: выраженная одышка смешенного характера (частота дыхания > 50 в минуту), нарушения микроциркуляции, акроцианоз и цианоз носогубного треугольника, снижение чрескожной сатурации ниже 90%, на фоне ингаляции увлажненного кислорода, а также,

гипоксемия (респираторный коэффициент $pO_2/FiO_2 < 200$) и гиперкапния по данным исследования КОС крови.

Детям с пневмонией проведено не менее 3 курсов антибактериальной терапии. В качестве стартовой терапии при поступлении в РАО всегда назначался цефотаксим. В качестве второго курса антибактериальной терапии назначался сульперазон (8 детей, 53%), имипенем (7 детей, 47%), у 8 детей (53%) в сочетании с ванкомицином (при подозрении на наличие или высева MRSA или MRSE). Третьим курсом антибактериальной терапии у 7 детей (47%) был меропенем, у 4 детей (27%) – имипенем, и у 4 детей (27%) – сульперазон, у 7 детей (47%) в сочетании с ванкомицином.

Трансфузии эритроцитарной массы проводились 8 детям. Трансфузии свежезамороженной плазмы проводились 18 детям. Показанием для гемотрансфузии была выраженная анемия, снижение гемоглобина менее 70 г/л. Показанием для трансфузии СЗП являлся клинически и лабораторно подтвержденный ДВС-синдром. Трансфузия эритроцитарной массы и СЗП проводилась из расчета 15 мл/кг массы тела. При исследовании гемостаза у всех детей с тяжелыми гнойными менингитами, которым была выполнена коагулограмма, зафиксирован ДВС-синдром. У 18 детей отмечалась выраженная гиперкоагуляция, требующая медикаментозной коррекции. При сравнении иммунологических показателей достоверных различий между группами не выявлено.

При поступлении в РАО детям с признаками дыхательной, церебральной недостаточности, нарушениями микроциркуляции проводилась ингаляция увлажненного кислорода через колпак. Процентное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе составляло 35%.

Показанием для перевода ребенка на ИВЛ было прогрессирование дыхательной недостаточности (респираторный коэффициент $pO_2/FiO_2 < 200$), а также прогрессирование церебральной недостаточности: повторяющиеся судороги, углубление нарушения сознания до комы (менее 9 баллов по

Глазго), или отсутствие положительной динамики по уровню сознания на фоне проводимой терапии более 12 часов.

ИВЛ детям проводилась в режиме вспомогательной вентиляции SIMV по давлению на аппаратах Drager Evita 2, и Sichrist Millennium, Puritan Bennet - 7200. Параметры ИВЛ подбирались в каждом случае индивидуально, и корректировались в зависимости от показателей КОС крови. При появлении положительной динамики, купировании ССВР, регрессе дыхательной, церебральной недостаточности ребенок переводился на ИВЛ в режиме СРАР (спонтанное дыхание с поддержкой по давлению). На фоне эффективного спонтанного дыхания в режиме СРАР с минимальной поддержкой по давлению и нормальных показателей КОС крови ребенок переводился на спонтанное дыхание с ингаляцией увлажненного кислорода через колпак. При эффективном спонтанном дыхании в течение 4 - 8 часов производилась экстубация пациента.

Инфузионная дезинтоксикационная терапия подбиралась индивидуально в зависимости от выраженности эксикоза и токсикоза. Дети с менингитом с признаками отека мозга получали осмодиуретики: маннит 15%, реоглюман из расчета 1 г/кг массы тела. Внутривенное введение жидкости у этих детей составляло около 30% от физиологической потребности. Проводилась коррекция объема инфузионной терапии в зависимости от патологических потерь. Ежедневно подсчитывался гидробаланс.

Уровень электролитов крови ежедневно контролировался, и при необходимости корректировались электролитные нарушения.

Все дети во время лечения в РАО получали антикоагулянты: нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины (фраксипарин).

В комплексной терапии дети получали также пентоксифиллин, эуфиллин, калия хлорид, магния сульфат.

У всех трех групп больных при развитии ССВР отмечалась выраженная интоксикация, на фоне которой отмечались диспепсические расстройства:

парез кишечника, застой по зонду из желудка (у 62% пациентов), снижение объема разового кормления у всех больных. Всем детям при отсутствии «застоя» и пареза ЖКТ проводилось дробное энтеральное питание молочной смесью через 3 часа. При невозможности полноценного энтерального питания проводилось парентеральное питание аминокислотами (аминовен) и жировыми эмульсиями (липофундин). У больных с гнойным менингитом в 36% случаев (8детей) проводилось парентеральное питание (глюкоза + аминoven 10% + липофундин). Все больные с пневмонией получали парентеральное питание вместе с энтеральным.

При проведении длительной антибактериальной терапии, высева из трахеи грибов или кандидозе слизистых детям назначался дифлюкан (внутривенно).

На фоне проводимой этиотропной и патогенетической терапии у всех детей отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика, дети были переведены в профильные отделения, а затем выписаны домой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований у пациентов всех групп при поступлении в РАО был зарегистрирован синдром системного воспалительного ответа. У больных всех 3-х групп отмечались все признаки ССВР: фебрильная гипертермия, одышка, тахикардия, лейкоцитоз выше $12 \cdot 10^9/\text{л}$, а также признаки синдрома цитолиза – достоверное повышение уровня АСТ и АЛТ. Но выраженность и длительность ССВР у детей с различными инфекциями различная. Наибольшая продолжительность лихорадки отмечалась у детей с пневмонией $10,0 \pm 1,2$ суток, у детей с гнойным менингитом $7,6 \pm 0,7$ суток. У пациентов с ОКИ $4,0 \pm 0,8$ суток ($p < 0,001$). Нарушения периферического кровообращения наиболее продолжительное время сохранялись у пациентов с пневмонией $3,75 \pm 1,4$ суток, у детей с менингитом $1,5 \pm 0,3$ суток. У детей с ОКИ нарушения периферического кровообращения купировались при коррекции гиповолемии ($1,0 \pm 0,2$ суток). В респираторной поддержке нуждались все пациенты с пневмонией (ИВЛ - $10,5 \pm 4,0$ суток) и 14% детей с менингитом (ИВЛ - $6,0 \pm 1,0$ суток). Детям с острой кишечной инфекцией проведение ИВЛ не потребовалось.

Нарушение сознания оценивалось по адаптированной для детей шкале Глазго. При поступлении в РАО у детей с бактериальным менингитом среднее значение по шкале Глазго составляло $11,6 \pm 3,04$ балла ($p < 0,001$ по сравнению с ОКИ), у детей с пневмонией $13,5 \pm 1,5$ баллов, с ОКИ $14,7 \pm 0,3$ баллов. Длительность нарушения сознания у детей с пневмонией и менингитом была достоверно больше, чем у детей с ОКИ ($p < 0,001$).

Общая мышечная гипотония характерна для всех групп пациентов, наиболее продолжительной она была у детей с пневмонией и гнойным менингитом. У детей с ОКИ мышечная гипотония была наименее продолжительна ($p < 0,001$) из-за более быстрой положительной динамики на фоне терапии.

У всех групп детей в динамике исследован лейкоцитоз и лейкоцитарная формула, а также рассчитан лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Рейса.

При поступлении в стационар у всех групп больных отмечалось повышение лейкоцитоза ($> 12 \cdot 10^9/\text{л}$), и ЛИИ (> 2). У пациентов с кишечной инфекцией на фоне проводимой интенсивной терапии отмечалось снижение лейкоцитоза и ЛИИ до нормальных цифр в первые 5 - 7 дней от поступления в стационар. Достоверные различия по количеству лейкоцитов крови отмечаются только на 5 - 7 сутки госпитализации между детьми с менингитом и ОКИ ($p < 0,01$), а по уровню ЛИИ на 7 сутки между детьми с ОКИ и пневмонией ($p < 0,05$). У больных с менингитом и больных с пневмонией отмечается волнообразное изменение лейкоцитоза со снижением после 10-х суток от начала заболевания.

В первые сутки у всех больных независимо от уровня лейкоцитоза ЛИИ выше верхней границы нормы (0,3-1,0) в 1,5 – 19 раз, что, отражает степень токсикоза. У детей с менингитом среднее значение ЛИИ $3,15 \pm 1,04$, с пневмонией $2,13 \pm 0,51$, с ОКИ – $2,03 \pm 0,30$. У пациентов с ОКИ отмечалось снижение ЛИИ до нормальных цифр в первые 5 дней, а в других группах на 10-е сутки заболевания.

При поступлении в стационар уровень гемоглобина у детей с бактериальной инфекцией колебался от 64 до 125 г/л, а гематокрит от 18,4 до 36,1%. Среди детей с бактериальной инфекцией (во всех группах) анемия 1 степени была у 20 детей (26%), 2 степени – у 36 детей (47%), 3 степени – у 15 детей (19%), нет анемии – у 6 детей (8%).

У детей всех трех групп (с менингитом в 63,6%, с ОКИ в 66%, с пневмонией в 100%) отмечаются признаки синдрома цитолиза: повышение уровня трансаминаз при поступлении в стационар в 2-6 раз (в среднем в 2-3 раза). Синдром цитолиза отражает усиление проницаемости клеточных мембран при наличии воспалительного процесса независимо от его нахождения в организме. Анализ биохимических показателей показал, что

наибольшие цифры АСТ и АЛТ были у больных с менингитом и пневмонией. При этом наибольшее повышение отмечено со стороны АСТ по сравнению с АЛТ ($p < 0.05$). Нормализация трансаминаз происходила к 10 дню болезни при менингите и пневмонии, в то время как при ОКИ к 3-4 дню болезни. Известно, что АЛТ имеет в основном печеночное происхождение, а АСТ отражает в большей степени наличие внепеченочного воспалительного процесса. Повышение трансаминаз, особенно АСТ, на наш взгляд, является дополнительным лабораторным признаком ССВР и позволяет судить о степени выраженности воспалительной реакции и ее динамике.

При сравнении полученных данных можно сделать вывод о том, что более длительные нарушения и выраженность ССВР отмечалось у больных с менингитом и пневмонией, по сравнению с ОКИ. У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года с ОКИ ССВР преимущественно купируется на 2-3 сутки, а у больных с менингитом и пневмонией после 10 суток проводимой терапии.

Группу сравнения составили 18 детей с доказанной вирусной инфекцией.

Продолжительность лихорадки у детей с вирусными инфекциями существенно не отличается между собой, но достоверно меньше чем у детей с бактериальными инфекциями ($p < 0,001$). У детей с тяжелыми вирусными инфекциями, требующими лечения в РАО, среднее значение лейкоцитоза не превышает $12 \cdot 10^9/\text{л}$. В динамике отмечается постепенное снижение лейкоцитоза.

При исследовании ЛИИ в динамике у больных с ОРВИ и вирусным менингоэнцефалитом достоверных различий не получено ($p = 0,09$ и $0,46$, соответственно). То есть данный коэффициент имеет значение преимущественно при бактериальных инфекциях.

У больных с вирусной инфекцией повышенные цифры АСТ и АЛТ были только у больных с вирусным менингоэнцефалитом и CMV-инфекцией, подтвержденной ПЦР крови, и не отличались от нормальных показателей при ОРВИ.

Синдром цитолиза при CMV объясняется генерализованной инфекцией с заинтересованностью гепатоцитов, чего не отмечается при ОРЗ. В отличие от этого при пневмонии и менингите этот синдром связан с системной реакцией на локальное воспаление в соответствующих органах.

Состояние иммунной системы определяет течение инфекционного процесса.

Первым барьером на пути бактерий являются гранулоциты и макрофаги. Отражением их работы в кровеносном русле является активность фагоцитоза гранулоцитов и моноцитов, а также бактерицидная активность лейкоцитов. Активность фагоцитоза нейтрофилов оказалась более высокой, по сравнению со здоровыми детьми: при менингитах – в 2,43 раза, при пневмонии – в 2,04 раза и при острых кишечных инфекциях – в 1,47 раз.

При этом спонтанный НСТ тест был повышен только при пневмонии – на 17,0%, в то время как при менингитах он существенно не изменялся, а при острых кишечных инфекциях был значительно снижен – на 57,2%. Эти данные можно расценить как состояние выраженной функциональной супрессии нейтрофилов.

Функциональная способность гранулоцитов в ответ на стимуляцию, по сравнению со здоровыми детьми, оказалась сниженной во всех сравниваемых группах. Так у больных менингитами показатель стимулированного НСТ-теста составил 51,5%, больных пневмониями – 54,0% и острыми кишечными инфекциями – всего 33,0%.

Таким образом, несмотря на повышенную фагоцитарную активность нейтрофилов, их функциональная активность по данным НСТ-теста оказалась сниженной.

Фагоцитарная активность моноцитов также играет важную роль в иммунной перестройке на начальном периоде инфекционного заболевания. Однако анализ АФмн показал, что лишь у больных менингитами имелось незначительное повышение АФмн, в то время как у больных пневмониями и острыми кишечными инфекциями АФмн была снижена.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что фагоцитарная активность гранулоцитов во всех группах больных была повышена, однако функциональная активность этих клеток по данным НСТ-теста снижена, особенно у больных пневмониями и острыми кишечными инфекциями.

Уровень иммуноглобулинов М и G, у детей с ССВР оказался достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при госпитализации, значительно превышают показатели здоровых детей ($p < 0,001$) (рис. 6.1). Количество В-лимфоцитов (CD20) у детей с ССВР, достоверно меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$).

Подобные же изменения отмечены и в отношении клеточного звена иммунитета. Количество Т-лимфоцитов (CD3) ($p < 0,001$), Т-хелперов (CD4) ($p < 0,001$), Т-цитотоксических (CD8) ($p < 0,001$) меньше, чем у здоровых детей (рис. 6.2).

Показателем функциональной активности CD3+ лимфоцитов является их способность к синтезу эндоплазматических цитокинов. У детей с ССВР содержание эндоплазматических цитокинов CD3+/TNFa+(ст) ($p < 0,001$), CD3+/IL2+(ст) ($p < 0,05$), CD3+/IL2+(сп) ($p < 0,001$), CD3+/IFNy+(ст) ($p < 0,001$) оказалось меньше чем у здоровых детей (рис. 6.3).

Коэффициент иммунной адаптации (КИА) у детей от 1 месяца до 1 года с ССВР был достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,01$). При этом, соотношение CD3+/IFNy+(ст)/CD3+/IL4+(ст) у детей от 1 месяца до 1 года с ССВР достоверно ниже, чем у здоровых детей ($p < 0,001$), что подтверждает снижение цитокинсинтезирующей функциональной способности CD3+ лимфоцитов.

При повторном исследовании иммунного статуса, через 2-3 недели, у детей с ССВР наблюдалось увеличение абсолютного количества лимфоцитов ($p < 0,05$), и снижение количества гранулоцитов ($p < 0,05$), но оно оставалось большим, чем у здоровых детей ($p < 0,001$). Активность фагоцитоза нейтрофилов через 2-3 недели от начала заболевания снижалась, но оставалась достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$). Уровни

иммуноглобулинов М и G остаются высокими и достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у детей с бактериальной инфекцией, через 3 недели от момента госпитализации, значительно превышают показатели здоровых детей ($p < 0,001$). Количество В-лимфоцитов (CD20) у детей с ССБР, достоверно снизилось по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$). Количество Т-лимфоцитов (CD3) и Т-хелперов (CD4) через 2-3 недели лечения увеличилось по сравнению с первичными исследованиями ($p < 0,01$). Однако количество Т-хелперов (CD4) осталось меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$).

Уровень CD3+ лимфоцитов содержащих эндоплазматические цитокины у детей с ССБР остается значительно, меньше чем у здоровых детей, но в динамике отмечается рост CD3+/TNF α +(ст) по сравнению с первичными иммунограммами ($p < 0,05$). Коэффициент иммунной адаптации (КИА) у детей от 1 месяца до 1 года с ССБР в динамике уменьшился ($p < 0,05$), но достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$). Соотношение CD3+/IFN γ +(ст)/CD3+/IL4+(ст) у детей от 1 месяца до 1 года с ССБР возросло ($p < 0,01$), но остается по прежнему ниже, чем у здоровых детей ($p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые корреляции АФмн с CD3+/TNF α +(ст) ($R=0,81$, $p=0,0007$), и CD3-/IFN γ +(ст) ($R=0,56$, $p=0,004$). Количество CD3+ и CD8+ лимфоцитов коррелирует с содержанием эндоплазматических цитокинов ИФН γ ⁺-, ФНО α ⁺-, ИЛ2⁺-, ИЛ4⁺- Т-лимфоцитов. Количество CD4+ коррелирует только с CD3+/TNF α +(ст) ($R=0,73$, $p=0,003$).

При сравнении показателей иммунного статуса трех групп детей (с менингитом, острой кишечной инфекцией и пневмонией) при поступлении в РАО выявлены следующие различия.

У детей с менингитом количество лейкоцитов и гранулоцитов больше, чем у детей с пневмонией ($p < 0,05$). У детей с менингитом и с ОКИ отмечены

более высокие показатели моноцитов, чем у детей с пневмонией ($p<0,01$). У детей с менингитом бактерицидная активность достоверно больше, чем у детей с ОКИ ($p<0,01$). При исследовании цитокинсинтезирующей способности CD3+ лимфоцитов содержание эндоплазматических цитокинов во всех группах было меньше, чем у здоровых детей, а у детей с пневмонией это количество оказалось минимальным.

Лейкоцитоз, моноцитоз и гранулоцитоз сохранялся более длительное время у больных менингитом ($p<0,01$). Активность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов у детей с менингитом больше, чем у детей с ОКИ ($p<0,05$). Активность фагоцитоза нейтрофилов у детей всех групп больше, чем у здоровых детей ($p<0,05$). Бактерицидная активность у детей с пневмонией достоверно больше, чем у детей с менингитом, ОКИ и здоровых детей ($p<0,001$). НСТ-тест (сп) у детей с менингитом ($p<0,05$) и с пневмонией ($p<0,001$) был выше, чем у детей с ОКИ, а у детей с ОКИ ниже, чем у здоровых детей ($p<0,05$).

Уровень CD8+ у детей с ОКИ был достоверно меньше, чем у детей с менингитом ($p<0,05$) и пневмонией ($p<0,001$). NK-клеток (CD16) у детей с менингитом больше, чем у детей с пневмонией ($p<0,05$) и ОКИ ($p<0,05$). При исследовании цитокинсинтезирующей способности CD3+ лимфоцитов содержание эндоплазматических цитокинов во всех группах достоверно не различается, но меньше, чем у здоровых детей. При этом, CD3+/IFN γ -(сп) у детей с менингитом больше, чем у детей с ОКИ и пневмонией ($p<0,001$).

В динамике, через 2-3 недели от поступления в стационар у детей с менингитом отмечается снижение уровня ЦИК ($p<0,05$) и нарастание уровня Т-цитотоксических (CD8) ($p<0,05$) и NK-клеток (CD16) ($p<0,05$). Кроме того, отмечается нарастание соотношения CD3+/IFN γ +(ст)/CD3+/IL4+(ст) ($p<0,001$). У детей с ОКИ при повторном исследовании иммунного статуса отмечается снижение количества лейкоцитов ($p<0,05$), а также моноцитов ($p<0,05$) и гранулоцитов ($p<0,05$). У детей с пневмонией в динамике нарастает бактерицидная активность лейкоцитов ($p<0,001$).

Одним из признаков повышенной проницаемости клеточных мембран является синдром цитолиза. У детей с менингитом и ОКИ при повышении АСТ достоверно снижается соотношение $CD3+/IFN\gamma+(ст)/CD3+/IL4+(ст)$ ($p<0,05$), НСТ спонт. ($p<0,05$), что говорит о поражении клеточного звена иммунитета, снижении активности и эффективности фагоцитоза, а также о развитии иммунного ответа по $TH2$ -типу.

Выявлены статистически значимые отрицательные корреляции АСТ с $CD3+/TNF\alpha+(сп) \cdot 10^9/л$ ($R = -0,52$, $t = -2,12$, $p = 0,05$). Это позволяет предположить, что повышение в крови АСТ может быть одним из механизмов саморегуляции иммунной системы организма при ССВО.

Возраст, особенно у детей первого года жизни, может оказывать существенное значение на состояние иммунитета. В этой связи все дети с ССВР были разбиты на 2 группы: младше 6 месяцев и старше 6 месяцев. При анализе иммунного статуса при поступлении в стационар обращает внимание низкий уровень клеточного звена иммунитета в обеих группах, но количество $CD8+$ лимфоцитов у детей младше 6 месяцев достоверно меньше, чем у детей старше 6 месяцев ($p<0,05$). При повторном исследовании иммунного статуса отмечается рост количества $CD8+$ лимфоцитов и NK-клеток ($CD16$) у детей старше 6 месяцев ($p<0,05$), то есть активизируется «врожденный» иммунитет, в то время, как у детей младше 6 месяцев их содержание существенно не изменилось ($p<0,05$).

Одним из показателей тяжести токсикоза может быть степень нарушения сознания. При сравнительном анализе иммунограмм, взятых при госпитализации в РАО, у детей с тяжелой бактериальной инфекцией с нарушением сознания и без нарушения сознания выявлены различия в показателях лейкоцитоза ($p=0,023$), содержания моноцитов ($p=0,05$) и гранулоцитов ($p=0,016$), которые были достоверно выше, чем у детей без нарушения сознания. Показатель $CD3+/IFN\gamma+(ст)/CD3+/IL4+(ст)$ достоверно выше у детей с сохраненным сознанием ($p=0,008$).

При сравнительном анализе иммунограмм, взятых через 3 недели после госпитализации в РАО, у детей с тяжелой бактериальной инфекцией с нарушением сознания и без нарушения сознания сохранялись достоверные различия в показателях лейкоцитоза ($p=0,028$), абсолютного количества моноцитов ($p=0,039$) и гранулоцитов ($p=0,042$). При исследовании фагоцитоза выявлено, что бактерицидная активность у детей с нарушением сознания осталась достоверно ниже, чем у детей без нарушения сознания ($p=0,0025$). При этом, активность фагоцитоза нейтрофилов ($p=0,04$) и активность фагоцитоза моноцитов ($p=0,04$), уровень цитокинов CD3-/IFN γ + как спонтанный ($p=0,03$), так и стимулированный ($p=0,0019$) у детей с нарушением сознания оказалась достоверно больше, чем у детей без нарушения сознания.

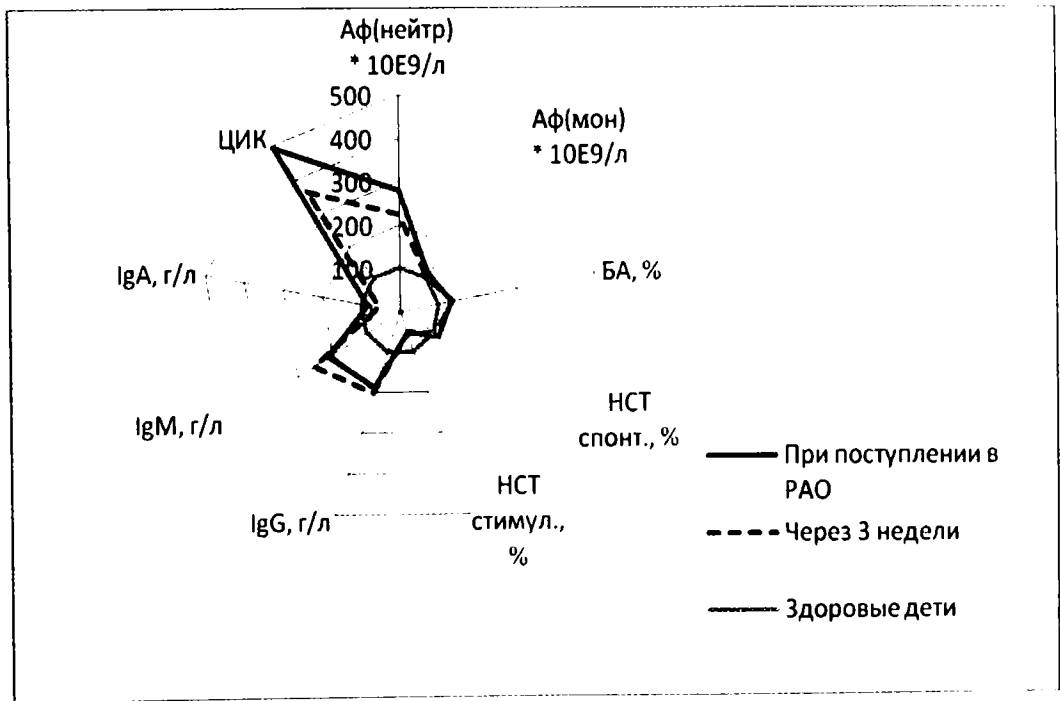


Рис. 6.1 Относительные показатели иммунограммы у детей с бактериальной инфекцией (по отношению к здоровым детям)

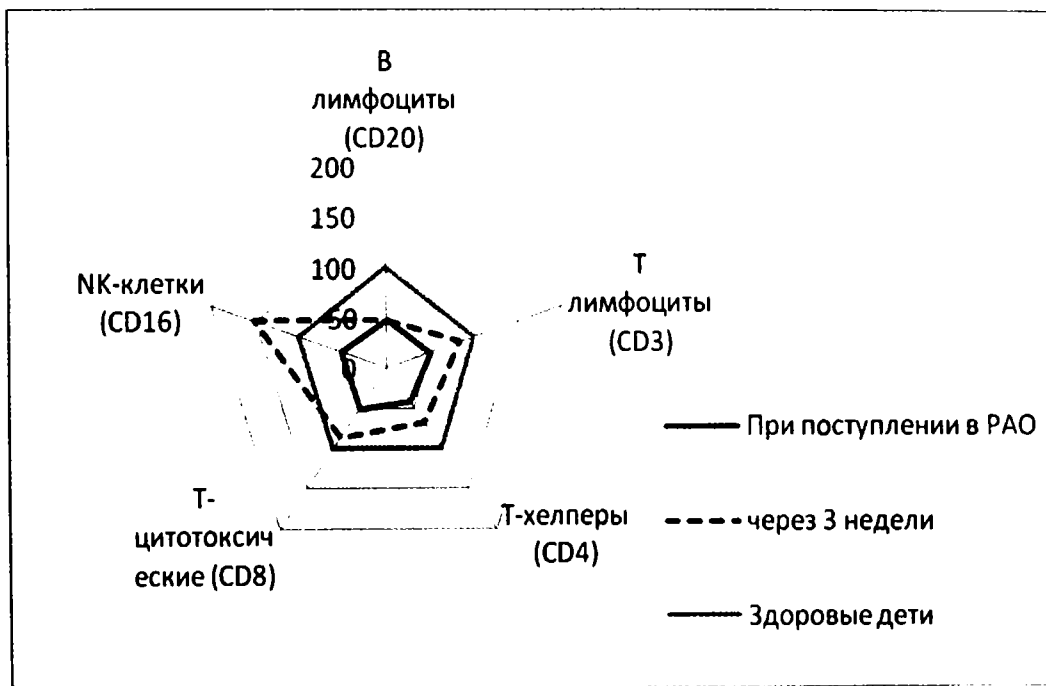


Рис. 6.2 Клеточный иммунитет у детей с бактериальной инфекцией в динамике

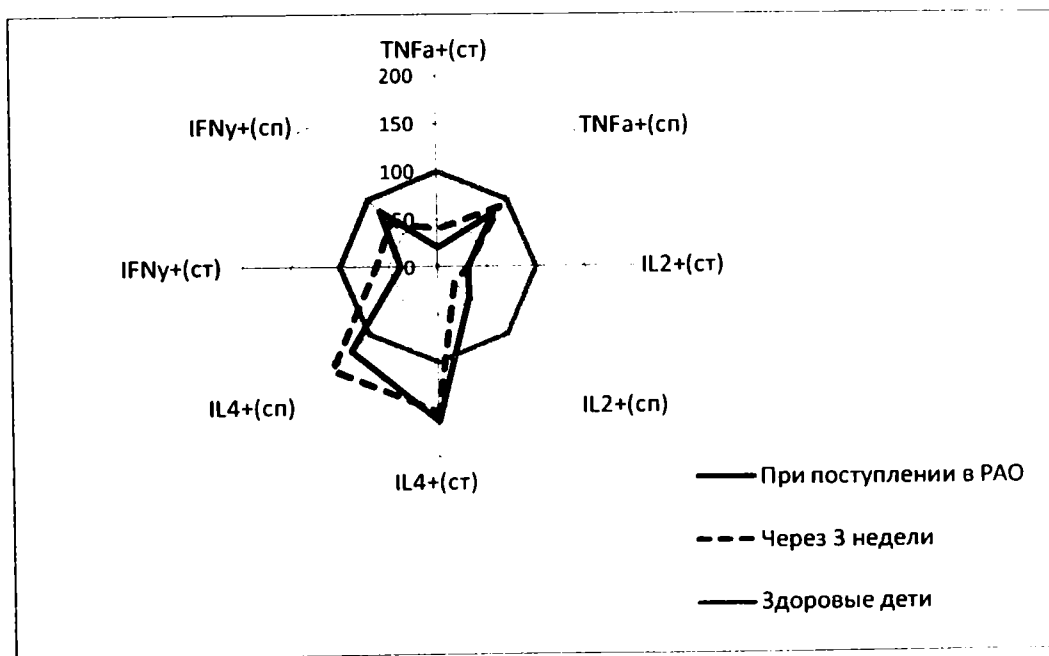


Рис. 6.3 Количество эндоплазматических цитокинов CD3+лимфоцитов у детей от 1 месяца до 1 года с бактериальными инфекциями

В отделении реанимации и после перевода в профильное отделение дети с синдромом системной воспалительной реакцией получали комплексную этиотропную и патогенетическую терапию, включающую в себя антибактериальную, инфузионную, метаболическую терапию, антикоагулянты, энтеральное и парентеральное питание, ИВЛ, кислородотерапию, трансфузию эритроцитарной массы и СЗП (по показаниям), при необходимости противогрибковые препараты.

При поступлении в стационар детям назначались эмпирически антибиотики широкого спектра действия, в дальнейшем антибактериальная терапия корректировалась, учитывая результаты посевов и клиническое течение заболевания.

Дети с гнойным менингитом условно были разделены на 2 группы: с «быстрой» и «затяжной» санацией СМЖ. Дети с «быстрой» санацией СМЖ (32 ребенка, 72%) получили 2 курса антибактериальной терапии, с «затяжной» (12 детей, 28%) – 3 и более курса антибактериальной терапии.

Из 44 детей с гнойным менингитом 32 ребенка (72%) получили 2 курса антибактериальной терапии, 6 детей (14%) – 3 курса, 4 ребенка (9%) – 4 курса, 2 ребенка (5%) – 5 курсов.

Средний возраст детей, у которых отмечалось «быстрая» санация СМЖ составил $8,5 \pm 1,2$ месяцев, а у детей с «затяжной» санацией – $5,4 \pm 0,8$ месяца ($p < 0,05$).

У детей, которым проведено 3 и более курсов антибактериальной терапии продолжительность фебрильной лихорадки достоверно больше ($p < 0,01$), чем у детей, которым проведено 2 курса.

Все дети, которым потребовалось ИВЛ, вошли в группу с «затяжной» санацией СМЖ и получили 3 и более курсов антибактериальной терапии.

Анализируя полученные данные, можно сказать, что у детей до 6 месяцев отмечается более длительная санация СМЖ, чем у детей старше 6 месяцев. Детям до 6 месяцев для достижения санации ликвора требуется

более длительное лечение и проведение большего количества курсов антибактериальной терапии.

При сравнении иммунологических показателей при поступлении в РАО достоверных различий между группами не выявлено. При анализе повторных иммунограмм у детей с гнойным менингитом получивших 3 и более курса антибактериальной терапии достоверно выше количество лейкоцитов ($p<0,05$), гранулоцитов ($p<0,01$), активность фагоцитоза нейтрофилов ($p<0,05$). Достоверно меньше количество эритроцитов ($p<0,05$) и $CD3+/TNF\alpha+(sp)$ ($p<0,01$). Полученные данные показывают преобладание у детей с «затяжной» санацией СМЖ клеточного звена иммунитета.

Выводы:

1. Синдром системной воспалительной реакции наблюдался у 100% детей с тяжелой бактериальной инфекцией госпитализированных в РАО. У детей младше 6 месяцев бактериальные инфекции протекают более тяжело, а выраженность и длительность ССВР больше, чем у детей старше 6 месяцев. У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года с ОКИ ССВР преимущественно купируется на 2-3 сутки, а у больных с менингитом и пневмонией после 10 суток проводимой терапии.
2. Наряду с известными клинико-лабораторными показателями дополнительным лабораторным показателем, помогающим диагностировать ССВР и отражающим его выраженность, является повышение трансаминаз (особенно АСТ), как проявление синдрома цитолиза.
3. Бактериальная инфекция протекает более тяжело у детей с нарушением сознания до сопора и комы при снижении бактерицидной активности нейтрофилов, и уровня Т-клеточного звена иммунитета, особенно показателей CD8⁺ и CD16⁺, то есть цитотоксических лимфоцитов. В острый период болезни у детей до 1 года с тяжелой бактериальной инфекцией активируется гуморальное звено иммунитета при снижении Т-клеточного.
4. Общей иммунологической закономерностью тяжелых форм инфекционной патологии у детей в возрасте до одного года является повышение активности нейтрофилов и слабый ответ моноцитов в ответ на антигенную нагрузку, снижение способности к синтезу эндоплазматических цитокинов, сохраняющиеся до 3 недель.

Практические рекомендации:

1. Дети в возрасте до 6 месяцев с тяжелой бактериальной инфекцией при наличии повышения АСТ более чем в 2 раза или нарушения сознания менее 10 баллов по шкале Глазго, являются группой риска по развитию осложнений и затяжных форм инфекционного процесса.
2. Полученные иммунологические закономерности диктуют проведение антибактериальной, дезинтоксикационной и заместительной терапии в острый период тяжелого инфекционного процесса. Иммуотропная терапия показана после восстановления активности фагоцитоза моноцитов и цитокинсинтезирующей способности CD3+ лимфоцитов.
3. Повышение трансаминаз (особенно АСТ), как проявление синдрома цитолиза, является одним из лабораторных признаков синдрома системной воспалительной реакции, который вместе с другими признаками позволяет диагностировать ССВР и судить о степени его выраженности. Повышение АСТ, в сочетании с другими признаками ССВР у ребенка при поступлении в стационар отражает тяжесть состояния, и может быть показанием для госпитализации ребенка в РАО.

СПИСОК ОСНОВНОЙ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Айзман Р.И. Физиология развития ребенка / Р.И. Айзман, Л.К. Великанова. - М.: Медицина, 1983. – 205 с.
2. Актуальные проблемы детских инфекционных болезней: Сб. научных статей, посвященных 60-летию детской инфекционной больницы № 4 / Под. ред. В.В. Фомина, С.А. Царьковой, В.А. Богданова. - Екатеринбург, 2001. – 150 с.
3. Альес В.Ф, Этиология, эпидемиология и классификация сепсиса у детей. / В.Ф. Альес, П.И. Миронов // Анестезиология и реаниматология – 2002 - №1 – с. 63-66.
4. Афанасьева А.Н. Лабораторная диагностика системного воспаления у больных раком желудка. / А.Н. Афанасьева, В.А. Евтушенко // Клин. лабор. диагностика – 2006. – №9. – С.31—32.
5. Беклемишев Н.Д. Иммунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях и аллергиях). / Н.Д. Беклемишев. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
6. Богданова Л.В. Цитокинсинтезирующая способность CD3+-лимфоцитов у детей второй и третьей групп здоровья / Л.В.Богданова, Ю.Г.Лагерева // Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей: сборник научных статей / Под ред. В.В. Фомина, А.И. Ольховикова, С.А. Царьковой [и др.] – Екатеринбург, изд-во УГМА. – 2003. – с.25-31.
7. Брюханова Л.К. Современные методы терапии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей / Л.К. Брюханова, С.М. Китайчик, В.А. Исаева // Педиатрия. – 1996. - №6. – С. 54-57.
8. Вертиев Ю.В. Токсин-опосредованная обусловленность инфекционных заболеваний / Ю.В. Вертиев // Журн. микробиол. – 1987. - № 3. – С. 86 – 93.

9. Влади́ни А.С. Роль лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести эндотоксикоза при сепсисе. / А.С. Влади́ни, И.П. Юзвoк, О.В. Борисенко // Клиническая хирургия. – 1987. – №1. – с.65.
10. Влияет ли режим длительной искусственной вентиляции легких на динамику маркеров системного воспаления / С.П. Нитенко, А.Л. Левит, И.Н. Лейдерман, [и др.] // Интенсивная терапия – 2006. – №3. – С. 32-35.
11. Гейне В. Лабораторная диагностика в детском возрасте: Пер. с нем. / В. Гейне, В. Пленерт, И Рихтер. – М: Медицина, 1982. – 284 с.
12. Гордеев В.И. Антибиотики в педиатрической интенсивной терапии: пособие для врачей / В.И. Гордеев, Ю.С. Александрович. – СПб. – 2006. – 60с.
13. Гусев Е.Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко // Цитокины и воспаление – 2007. – Том 6, №4. – С.9-21.
14. Дискуссионные вопросы современной терминологии сепсиса у детей. / П.И. Миронов, Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович [и др.] // Тезисы докладов десятого съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб. – 2006. – с. 279-280.
15. Ерофеев В.В. Некоторые аспекты лечения гнойно-септических осложнений с учетом состояния системы иммунитета / В.В. Ерофеев, И.В. Лирумaн // Анестезиология и реаниматология – 1999. - №10- с. 32-34.
16. Зинкин А.И. Синдром системного воспалительного ответа при гнойно-септических осложнениях риносинуситов у детей. / А.И. Зинкин, Н.М. Сергеев, А.А. Горностаев // Анестезиология и реаниматология – 2003. – №1. – с. 48-51.
17. Зотова Н.В. Новые интегральные показатели оценки выраженности системной воспалительной реакции при сепсисе / Н.В. Зотова, Е.Ю. Гусев, В.А. Руднов // Интенсивная терапия – 2008. – №1. – С. 16-21.

18. Иммунокоррекция при бактериальных инфекциях у новорожденных детей: реальность и перспективы. / В.А. Таболин, Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева [и др.] // *Int. J. on Immunorehabilitation* 1998. – 10: с.174-182.
19. Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Покровского, С.П. Гордиенко, В.И. Литвинова.- М. – 1994. – 306 с.
20. Интенсивная терапия в педиатрии. Т. 2: Пер. с англ. / Под ред. Дж. П. Моррея. - М.: Медицина, 1995. – 303 с.
21. Инфекционные детские болезни: Часть II / Под ред. В.В. Фомина, Э.А. Кашубы, М.О. Гаспаряна [и др.] - Екатеринбург, 2001. – 608 с.
22. Исаков Ю.Ф. Сепсис у детей / Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова – М.: Издатель Мокеев, 2001. – 369 с.
23. Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета. / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина // *Иммунология* – 1995. – №3. – С. 30-44.
24. Кирзон С.С. Показатели иммунного статуса здоровых детей / С.С. Кирзон, Л.В. Пушко, Н.В. Алейникова // *Иммунология* – 1989. - №3 – с. 78-81.
25. Клиническая оценка параметров иммунитета у хирургических больных с синдромом системного воспалительного ответа. / М.М. Абакумов, Г.В. Булова, М.В. Боровкова, [и др.] // *Хирургия* – 2007. – №8. – С. 24-28.
26. Кобец Т.В. Состояние иммунной системы и неспецифических факторов защиты у детей больных острой пневмонией. / Т.В. Кобец, Г.К. Гуляев, О.Н. Ботвиньев // *Вопросы охраны материнства и детства* – 1991. - №10 – с.73.
27. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса. Возможности диагностики. / В.К. Козлов // *Цитокины и воспаление*. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 15-29.

28. Комаров В.А. Физиология и патология хемотаксиса фагоцитов у детей: обзор литературы. / В.А. Комаров, Б.П. Мищенко // Вопр. охраны материнства и детства - 1985. – № 6. – С. 31 – 35.
29. Корякина О.В. Иммунологическое состояние детей, страдающих эпилепсией и возможности использования дельта-сон индуцирующего пептида с целью иммунокоррекции. // О.В. Корякина, О.П. Ковтун, И.А. Тузанкина // Системная интеграция в здравоохранении – 2008. – №1. – С. 17-22.
30. Кручинский Н.Г. Иммунологические нарушения при септических состояниях: обзор литературы. / Н.Г. Кручинский // Здравоохранение Белоруссии. – 1988. – №6. – с.14-18.
31. Кузнецов А.Н. Противомикробная терапия синдрома системного воспалительного ответа при некоторых инфекционных заболеваниях у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Кузнецов Андрей Николаевич, Карагандинская гос. мед. акад. – Алматы, 2001. – 26 с.
32. Кузник Б.И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма / Б.И. Кузник, Н.В. Васильев, Н.Н. Цыбиков - М.: Медицина, 1999. – 503 с.
33. Лабораторные критерии системной воспалительной реакции при абдоминальных хирургических инфекциях. / А.И. Макаров, Н.А. Воробьева, Л.К. Добродеева, [и др.] // Хирургия – 2009. – №5. – С. 40-45.
34. Лабораторные методы диагностики иммунной недостаточности у детей. / И.А. Тузанкина, О.Г. Огурцова, Т.Ю. Азовская, [и др.] // Метод. рекомендац. департамента ЗО Свердловской области, УрГМА и ОДКБ № 1. – Екатеринбург, 1998. – 26с.
35. Лебедев К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина – М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 443 с.

36. Лебедев К.А. Понятие нормы в оценке иммунного статуса человека / К.А. Лебедев, И.Д. Поганина, Н.В. Казаченко // Физиология человека. – 1989. – т.15, №6. – с.34-48.
37. Левит Д.А. Выраженность цитокинемии и расстройств белкового обмена у больных с абдоминальным сепсисом Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман, О.Г. Малкова // Интенсивная терапия – 2008. – №1. – С. 16-21.
38. Левит Д.А. Острое катаболическое состояние при синдроме системного воспалительного ответа различной этиологии. Попытка клинического анализа. / Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии – 2006. – №2. – С. 9-14.
39. Левицкая С.В. Гиперкоагулемические нарушения гемостаза и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания / С.В. Левицкая // Педиатрия. – 1984. – № 5. – С. 64 – 68.
40. Левицкая С.В. Гиперкоагулемические нарушения гемостаза и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (вопросы клиники, диагностики, лечения и профилактики) / Левицкая С.В. // Педиатрия. – 1984. - № 6. – С. 69 – 73.
41. Луговская С.А. Структура и функция моноцитов и макрофагов (обзор литературы) / С.А. Луговская // Гематология – 1997. - № 9. – С. 10 – 16.
42. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В.Г. Лычев - М.: Медицина, 1993. – 160 с.
43. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии: вычислительные методы и эксперименты. / Г.И. Марчук – М.: Наука, 1991. – 299 с.
44. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Т. 2. / М.Д. Машковский – М.: Медицина, 1986. – 576 с.
45. Медицинская микробиология / Под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. – М.: Медицина, 1998. – 1200 с.

- 46.Миронов П.И. Проблемы и перспективные направления коррекции медиаторного ответа при сепсисе. / П.И. Миронов, В.А. Руднов // Анестезиология и реаниматология – 1999. – №3 – с. 54-59.
- 47.Миронов П.И. Терминология педиатрического сепсиса: прошлое, настоящее и будущее. / П.И. Миронов // Интенсивная терапия – 2006. – №1. – С. 36-42.
- 48.Новикова Р.И. Особенности изменений системы гемостаза при критических состояниях любой этиологии / Р.И. Новикова, В.И. Черный, Г.И. Ермилов // Вестник интенсивной терапии – 1996. - № 4. – С. 24 – 28.
- 49.Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме, при респираторном дистресс-синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии. / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, Д.Н. Дегтярев [и др.] // Int. J. on Immunorehabilitation – 1999. – 11: 82-91.
- 50.Особенности развития острофазного ответа и цитокинемии при системной воспалительной реакции инфекционного и неинфекционного генеза. / Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман, Е.Ю. Гусев, [и др.] // Инфекции в хирургии – 2007. – №1. С.33-37.
- 51.Останин А.А. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флюорометрии (Bio-Plex-анализа). / А.А. Останин, О.Ю. Леплина, Е.Я. Шевела // Цитокины и воспаление – 2004. – Том 3, №1. – С. 20-27.
- 52.Останин А.А. Хирургический сепсис: Ч.1. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции. / А.А. Останин, О.Ю. Леплина // Вестник хирургии – 2002. - №3 – с. 101-107.
- 53.Павлов Ф.А. Комбинированное применение плазмофереза и биосорбции в интенсивной терапии сепсиса. / Ф.А. Павлов, И.Ш. Агова, Т.П. Ханкешиева // Тезисы докладов десятого съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб. – 2006. – с. 332-333.
- 54.Папаян А.В. Особенности диагностики различных вариантов острой почечной недостаточности у детей / А.В. Папаян, Э.И. Валькович, Г.И.

- Цыбулькина // Вопросы охраны материнства и детства – 1981. – № 4. – С. 29 – 32.
- 55.Петров Р.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология – 1994. - №6 – с.6-9.
- 56.Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. / Б.В. Пинегин, Р.М. Хаитов // Клиническая медицина – 1996. – №8 – с. 7-12.
- 57.Принципы интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока в детском возрасте / М.А. Буланов, А.П. Кузьменко, В.Е. Зайцев [и др.] // Материалы Третьего Российского конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия», Москва, 2005 – с. 110-111.
- 58.Рачинский С.В. Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей / С.В. Рачинский, В.К. Таточенко, Р.Г. Артамонов / Под ред. С.В. Рачинского, В.К. Таточенко. - М.: Медицина, 1987. – 496 с.
- 59.Ребенок Ж.А. Сепсис – инфекционная болезнь в иммунонедостаточном организме. / Ж.А. Ребенок // Сепсис: патогенез, діагностика та терапія. Харків . – 2004. – С.19-26.
- 60.Результаты многоцентрового проспективного контролируемого исследования эффективности препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина®) в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса / В.Ф. Лебедев, С.В. Гаврилин, М.Ю. Киров, [и др.] // Интенсивная терапия – 2007. – №3. – С. 4-11.
- 61.Ройт А. Иммунология: Пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл – М.: Мир, 2000. – 592 с.
- 62.Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей. / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, А.С. Симбирцев [и др.] // International Journal on Immunorehabilitation, April 2000, Vol 2, №1, pp. 175-185.

63. Руднов В.А. Глюкокортикоиды в терапии септического шока: история продолжается. / В.А. Руднов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2004. – т. 6, № 2. – С. 108-123.
64. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии / В.А. Руднов // Интенсивная терапия – 2006. – №1. – С. 14-18.
65. Руднов В.А. Сепсис на пороге XXI века: Основные итоги, новые проблемы и ближайшие задачи. / В.А. Руднов, Д.А. Винницкий // Анестезиология и реаниматология – 2000. – №3. – С. 64-69.
66. Руднов В.А. Сепсис. Эволюция представлений, необходимость унификации терминологии и критериев диагноза. / В.А. Руднов // Хирургия – 2000. №4. – С. 36-40.
67. Санникова Н.Е. Вскармливание детей первого года жизни : метод. рекомендации для врачей, фельдшеров, студентов мед. вузов / Н.Е. Санникова, И.В. Вахлова ; Уральская гос. мед. акад. – Екатеринбург, Изд-во УГМА, 2002. – 59 с.
68. Санникова Н.Е. нормы иммуноглобулинов в сыворотке крови у здоровых детей и клиническое значение определения их уровня при рецидивирующих бронхо-легочных заболеваниях и пиелонефрите : метод. рекомендации для врачей / Н.Е. Санникова, Э.М. Силина. – Свердловск, 1978. – 13с.
69. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика. / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: – 2006. – 172 с.
70. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. / Б.Р. Гельфанд, В.А. Руднов, Д.Н. Проценко [и др.] // Инфекции и антимикробная терапия – 2004. – №2, том 6 – с.8-14.
71. Спас В.В. Некоторые иммунологические показатели у больных сепсисом и их изменения под влиянием комплексной интенсивной терапии. / В.В. Спас, // Анестезиология и реаниматология – 1992. – №2 – с.41-43.

72. Степанов А.В. Иммунокоррекция при критических состояниях. / А.В. Степанов, Б.И. Кузник, Н.И. Цыбиков // Тезисы докладов десятого съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб. – 2006. – с. 426.
73. Стефании Д.В. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста; рук-во для врачей / Д.В. Стефании, Ю.Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1996 – 384 с.
74. Стефании Д.В. Состояние иммунной системы у детей с нефропатией, связанной с гипопластической дисплазией / Д.В. Стефании, Е.А. Харина, О.А. Кожухова / Иммунология – 1985. - № 1. – С. 59 – 62.
75. Струков А.И. Структурно-функциональные основы гемостаза и его патология / А.И. Струков, С.М. Струкова // Архив пат. – 1980. - № 9. – С. 3 – 14.
76. Стукалова Н.В. Общие и специфические свойства липополисахарида *Neisseria meningitidis* в сравнении с липополисахаридами других грамотрицательных бактерий / Н.В. Стукалова, Н.Н. Алексахина, А. Баскакьян // Журнал микробиологии – 1989. - № 12. – С. 81 – 87.
77. Ткачик И.П. Современная антибиотикотерапия нозокомиальных менингитов в нейрохирургии (обзор литературы) [Электронный ресурс] / И.П. Ткачик. – Режим доступа: <http://www.intermag.kiev.ua/uan/bulet/num 8/ 59.html>
78. Трофимов А.А. Нарушение гомеостаза и лечение гемолитико-уремического синдрома у детей : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Трофимов Алексей Анатольевич; Уральская гос. мед. акад. – Екатеринбург, 2003. – 120 с.
79. Тузанкина И.А. Анализ иммунологических параметров у детей с поражением центральной нервной системы. / И.А. Тузанкина, Е.В. Власова, В.Н. Шершнев // Russian Journal of Immunology. – 2004. – Vol.9. – Suppl.1. – P.93.

80. Тузанкина И.А. Иммунопатологические состояния в педиатрической практике. / И.А. Тузанкина, О.А. Синявская, В.Н. Шершнеv – Екатеринбург, 1998. – 135с.
81. Физиология иммунной системы и экология. / В.А. Черешнев, Н.Н. Кеворков, Б.А. Бахметьев, [и др.] // Иммунология. – 2001. – N 3. – С. 12-16.
82. Хаманова Ю.Б. Клиника, лечение и функциональное состояние Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета при менингококковой инфекции у детей : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Хаманова Юлия Борисовна; // Уральская гос. мед. акад. – Екатеринбург, 2006. – 150 с.
83. Характеристика иммунного статуса здоровых детей дошкольного возраста. / Я.Б. Бейкин, Ю.Г. Лагеревa, Л.В. Богданова [и др.] // Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей. Сб. научных статей / Под ред. В.В. Фомина, А.И. Ольховикова, С.А. Царьковой [и др.] – Екатеринбург. Изд-во УГМА, 2003. – с. 25-30.
84. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие в 2 т.: Т.2. / Н.П.Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 640 с.
85. Шабалов Н.П. Сепсис новорожденных / Н.П. Шабалов // Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия: материалы третьего Российского конгресса. – М., 2005 – с. 75-84.
86. Шляпников С.А. Проблемы классификации, диагностики и лечения сепсиса / С.А. Шляпников // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Том 4, №1. – с. 38-42.
87. Является ли прокальцитонин чувствительным маркером в диагностике послеоперационного менингоэнцефалита? / К.А. Попугаев, И.А. Савин, К.М. Горшков [и др.] // Тезисы докладов десятого съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб, 2006. – с. 350.
88. Ярустовский М.Б. Современные методы экстракорпоральной терапии в комплексном лечении сепсиса. / М.Б. Ярустовский // Тезисы докладов

десятого съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб, 2006. –с. 496-497.

- 89.Ярустовский М.Б. Современные методы экстракорпоральной терапии в комплексном лечении сепсиса / М.Б. Ярустовский // Интенсивная терапия – 2008. – №1. – С. 4-8.
- 90.2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. / M. Levy, M.P. Fink, J.C. Marshall, [et al.] // Crit. Care Med. - .2003 – Vol.31, №4. – P.1250-1256.
- 91.2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. / M.W. Levy, M.P. Fink, J.C. Marshall, [et al.] // Intensive Care Med – 2003. – Vol.29 – P.530-538.
- 92.A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. / R.C. Bone, C.J. Fisher, Jr., T.P. Clemmer, [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol.317. – P.653-658.
- 93.A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. / P.C. Hebert, G. Wells, M.A. Blajchman, [et al.] // N. Engl J. Med. – 1999. – Vol.340. – P.409-417.
- 94.A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. / P. Desjars, M. Pinaud, G. Potel, [et al.] // Crit. Care Med. – 1987. – Vol.15. – P.134-137.
- 95.ACCP/SCCM. Consensus Conference (1992). Definition of sepsis and multiorgan failure. // Crit. Care Med. – 1998. – Vol.20. – P.864-874.
- 96.Alejandria M.M. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. / M.M. Alejandria, M.A. Langsang, L.F. Dans // The Cochrane Library – 2003. – Vol.3. – P.3.
- 97.Alteration in glycosaminoglycan metabolism and surface charge on human umbilical vein endothelial cells induced by cytokines, endotoxin and neutrophils. / N.J. Klein, G.I. Shennan, R.S. Heyderman, [et al.] // J. Cell. Sci. – 1992. – Vol.102. – P.821-832.

98. Amato M.B. Effect of protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. / M.B. Amato, C.S. Barbas, D.M. Medeiros // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol.338. – P.347-354.
99. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. // Crit. Care Med – 1992. - №20 – P.864-874.
100. An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococcemia. / B. White, W. Livingstone, C. Murphy, [et al.] // Blood – 2000. Vol.96. P.3719-3724.
101. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. / J.T. van Dissel, P. van Langevelde, R.G. Westendorp, [et al.] // Lancet – 1998. – Vol.351 – P 950-953.
102. Antimicrobial Treatment of Sepsis. / R. Lynfield, H. Shaw Warren, I.D. Todes, [et al.] // Critical Care of Infants and Children. – 1996. – P.482-493.
103. Azim T. Cytokines in the stools of children with complicated shigellosis / T. Azim, R.C. Halder, M.S. Sarker // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1995. – Vol. 2, N 4. – P. 492 – 495.
104. Baraff L.J. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. / L.J. Baraff, S.I. Lee, D.L. Shrager // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1993. – Vol.12.№5. – P.389-394.
105. Barton P. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. / P. Barton, A. Kalil, S. Nadel // Pediatrics. – 2004. – Vol.113. – P.7-17.
106. Bernard G.R. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. / G.R. Bernard, J-L. Vincent, P-F. Laterre // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol.344. – P.699-708.
107. Bidani A. Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. / A. Bidani, A.E. Tzouanakis, V.J. Cardenas // JAMA. – 1997. – Vol.272. – P.957-962.

108. Bilgin K. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. / K. Bilgin, A. Yaramis, K. Haspolat. // *Pediatrics*. – 2001. – Vol.1-7. – P.36-41.
109. Bone R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra // *Chest*. – 1992. – Vol.101 – P.1644-1655.
110. Bouts A.H. Immunoglobulins in chronic renal failure of childhood: effects of dialysis modalities / A.H. Bouts, J.C. Davin, R.T. Krediet // *Kidney Int*. – 2000. – Vol. 58, N 2. – P. 629 – 637.
111. Brill R.J. Pediatric sepsis definition; past, present, and future. / R.J. Brill, B. Goldstein // *Pediatr. Crit. Care Med*. – 2005. – Vol.6, N.3. – Suppl. – S.6 - S.8.
112. Brilli R. J. Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future. / R. J. Brilli, B. Goldstein. // *Pediatr. Crit. Care Med*. – 2005. – Vol 6.№3. – P.6-8.
113. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. / B. Müller, K.L. Becker, H. Schächinger, [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2000 – Vol.28.№4 – P.977-983.
114. Carcillo J. Pediatric septic shock and multiple organ failure. / J. Carcillo // *Crit. Care Clin*. – 2003.– Vol.19. – P. 413-40.
115. Carcillo J.A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. / J.A. Carcillo, A.L. Davis, A. Zaritsky // *JAMA*. – 1991. – Vol.266. – P.1242-1245.
116. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. / B.L. Warren, A. Eid, P. Singer, [et al.] // *JAMA* – 2001. – Vol.286. – P.1869-1878.
117. Ceneviva G. Homodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. / G. Ceneviva, J.A. Paschall, F. Maffei // *Pediatrics*. – 1988. – Vol.102. – P.19.
118. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: new sequential scoring system. / J. Janota, Z. Stranak, B. Statecna, [et al.] // *Shock*. – 2001.– Vol.15.№5. – P.348-352.

119. Cohen J The detection and interpretation of endotoxaemia. / J. Cohen // Intensive Care Med. – 2000. – Vol.26.suppl.1. – P.51-56.
120. Cohen J. B. New strategies for clinical trials in patient with sepsis and septic shock. / J. B. Cohen, G. Guyatt, B. Gordon // Crit. Care Med.- 2001.- Vol.-29.- P.880-886.
121. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. / M. Meisner, K. Tschaikowsky, T. Palmaers, [et al.] // Critical Care – 1999. – Vol.3 – P.45-55.
122. C-reactive protein as an indicator of sepsis / P. Pova, E. Almeida, P. Moreira, [et al.] // Intensive Care Med. - 1998. – Vol.24 – P.1052-1056.
123. Cryer H.G. Advances in the understanding of multiple organ failure. / H.G. Cryer // Surg. Infect. – 2000. – Vol.1. P.165-172.
124. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. // I. de Werra, C. Jaccard, S.B. Corradin, [et al.] // Crit. Care. Med. – 1997 – Vol.25. – P.607-613.
125. Deeks S.L. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. / S.L. Deeks, R. Palacio, R. Ruvinsky // Pediatrics. – 1999. – Vol. 103. – P.409-413.
126. Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. / R.P. Dellinger, J.M. Carlet, H. Masur // Crit. Care Med. – 2004. – Vol.32, №3. – P.858-873.
127. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. / S. Leteurtre, A. Martinot, A. Duhamel, [et al.] // Med. Decis. Making. – 1999. – Vol.19.№4. – P.399-410.
128. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. / S. Harbarth, K. Holeckova, C. Froidevaux, [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol.164/ - P.396-402.

129. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. / S. Gando, T. Kameue, S. Nanzaki, [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis* – 1996. – Vol.75. – P.224-228.
130. Disseminated intravascular coagulation. / M. Levi, E. de Jonge, T. van der Poll, [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol.82. P.695-705.
131. Dmoszynska A. Spontaneous and induced production of tumor necrosis factor (TNF alpha) by peripheral blood leukocytes in patients with acute leukemia type M 4 and M 5 according to FAB / A. Dmoszynska, M. Kandefer-Szerszen, M. Borowska // *Acta. Hematol. Pol.* – 1995. – Vol. 26, N 2. – P. 205 – 211.
132. Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. / A. Meier-Hellmann, D.L. Bredle, M. Specht, [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol.27. -.P.2166-2171.
133. Double- blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. / F. Fourrier, C. Chopin, J.J. Huart, [et al.] // *Chest.* – 1993. – Vol.104. P.882-888.
134. Dreyfus M. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. / M. Dreyfus, J.F. Magny, F. Bridey // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol.325. P.1565-1568.
135. Duncan A. New therapies for severe meningococcal disease but better outcomes? / A. Duncan // *Lancet.* – 1997. – Vol.350. P.1565-1566.
136. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad, [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol.345. – P.1368-1377.
137. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. / D. Annane, V. Sebille, C. Charpentier, [et al.] // *JAMA* – 2002. – Vol.288. – P.862-871.
138. Emergency management of meningococcal disease. / A.J. Pollard, J. Britto, S. Nadel, [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 1999. – Vol.80. P.290-296.

139. Endothelial cell injury, as quantified by the soluble thrombomodulin level, predicts sepsis/ multiple organ dysfunction syndrome after blunt trauma. / K. Ikegami, Y. Suzuki, T. Yukioka, [et al.] // J. Trauma. – 1998. – Vol.44. – P.789-794.
140. Endotoxin, cytokines, and procalcitonin in febrile patients admitted to the hospital: identification of subjects at high risk of mortality. / P. van Langevelde, K. Joop, J. van Loon, [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol.31. – P.1343-1348.
141. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. / A. Meier-Hellmann, K. Reinhart, D.L. Bredle, [et al.] // Crit. Care Med. – 1997. – Vol.25. – P.399-404.
142. Esmon C.T. The protein C pathway: new insights. / C.T. Esmon, W. Ding, K. Yasuhiro / Thromb. Haemost. – 1997. – Vol.78. – P.70-74.
143. F. Fourrier Meningococcemia and purpura fulminans in adults: acute deficiencies of proteins C and S and early treatment with antithrombin III concentrates. / F. Fourrier, P. Lestavel, C. Chopin // Intensive Care Med. – 1990. – Vol.16. – P.121-124.
144. Faust S.N. Disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans secondary to infection. / S.N. Faust, R.S. Heyderman, M. Levin // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2000. – Vol.13. – P.179-197.
145. Fisher C.J. Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. / C.J. Fisher, S.B. Yan // Crit. Care Med. – 2000. – Vol.28. – P.S49-S56.
146. Fourrier F. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. / F. Fourrier, C. Chopin, J. Goudermand // Chest – 1992. – Vol.101. P.816-823.
147. From the Centers for Disease Control. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia — United States, 1979-1987. // JAMA 1990. – Vol.263. – P.937-938.

148. Gatinoni L. Effect of prone position on the survival of patients with acute respiratory failure. / L. Gatinoni, G. Tognoni, A. Pesenti // N. Engl. J. Med. – 2001. Vol. 345. – P.568-573.
149. Gauvin F. The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. / F. Gauvin, M. Dugas, M. Chaibou // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol.2 – P.294-298.
150. Gilbert D.N. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. / USA. – 1998.- P.2.
151. Giraud G.D. Decreased nutrient blood flow during dopamine- and epinephrine- induced intestinal vasodilation. / G.D. Giraud, K.L. MacCannell // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1984. – Vol.230. P.214-220.
152. Goldman A.P. Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. / A.P. Goldman, S.J. Kerr, W. Butt // *Lancet.* – 1997. – Vol.349. – P.466-469.
153. Goldstein B. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol 6.№1. – P.2-9.
154. Gramm H.J. Early clinical, laboratory and hemodynamic indicators of sepsis. / H.J. Gramm, K. Reinhart, J. Goecke,. // In: K Reinhart, K Eyrich, editors. *Sepsis: an interdisciplinary challenge*. Berlin, Springer – 1989. – P.38-41.
155. Gramm H.J. Procalcitonin - ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis. / H.J. Gramm, P. Dollinger, W. Beier // *Chir. Gastroenterol.* – 1995 – Vol.11. №2. – P.51-54.
156. Hartman DL Protein C (PC) levels in sepsis: Association with mortality. / D.L. Hartman, J.D. Helterbrand, G.R. Bernard // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol.155 – P.A708.

157. Hazelzet J.A. Age-related differences in outcome and severity of DIC in children with septic shock and purpura. / J.A. Hazelzet, I.M. Risseuw-Appel, R.F. Kornelisse // *Thromb. Haemost.* – 1996. – Vol.76. – P.932-938.
158. Hermans P.W. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. / P.W. Hermans, M.L. Hibberd, R.Booy // *Lancet* – 1999. – Vol.354 P.556-560.
159. Heyderman R.S. Induction of human endothelial tissue factor expression by *Neisseria meningitidis*: the influence of bacterial killing and adherence to the endothelium. / R.S. Heyderman, N.J. Klein, O.A. Daramola // *Microb. Pathog.* – 1997. – Vol.22. P.265-274.
160. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. / S. Klinzing, M. Simon, K. Reinhart, [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol.31.P.2646-2650.
161. Hoerr N.L. *Blakiston's New Gould Medical Dictionary.* / N.L. Hoerr, A. Osol // The Blakiston Division McGraw-Hill Book Company, Inc. New York, Toronto, London. – 1956. – P. 1085.
162. Identification of functional endothelial protein C receptor in human plasma. / S. Kurosawa, D.J. Stearns-Kurosawa, N. Hidari, [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol.100. – P.411-418.
163. Increased plasma levels of soluble thrombomodulin in patients with sepsis and organ failure. / T. Iba, Y. Yagi, A. Kidokoro, [et al.] // *Surg. Today* – 1995. – Vol.25. – P.585-590.
164. Irazuzta J.E. Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. / J.E. Irazuzta, R.K. Pretzlaff, M.E. Rowin // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol.2. – P.24-28.
165. Khadarro R.G. ARDS and the multiple organ dysfunction syndrome. Common mechanisms of a common systemic process / R.G. Khadarro, J.C. Marshall // *Crit. Care Clin.* – 2002. – Vol.18. P.127-41.
166. Koditz H. *Allgemeine Grundlagen der antimicrobilen Therapie im Kindesalter.* / H. Koditz // VEB Georg Thieme. Leipzig. – 1978. – s.46.

167. Kornelisse R.F. The relationship between plasminogen activator inhibitor-1 and proinflammatory and counterinflammatory mediators in children with meningococcal septic shock. / R.F. Kornelisse, J.A. Hazelzet, H.F. Savelkoul // J. Infect. Dis. – 1996. – Vol.173. – P.1148-1156.
168. Krafte-Jacobs B. Increased circulating thrombomodulin in children with septic shock. / B. Krafte-Jacobs, R. Brill // Crit. Care Med. – 1998. – Vol.26. – P.933-938.
169. Lauterbach R. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifyllin in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebo controlled, double-blind trial. / R. Lauterbach, D. Rawlik, D. Kowalchuk // Crit. Care Med. – 2000. – Vol.28. – P.2729-2732.
170. LeDoux D. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. / D. LeDoux, M.E. Astiz, C.M. Carpati // Crit. Care Med. – 2000. – Vol.28. – P.2729-2732.
171. Lorente J.A. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. / J.A. Lorente, L.J. Garcia-Frade, L. Landin // Chest – 1993 – Vol.103. – P.1536-1542.
172. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. / D.K. Heyland, D.J. Cook, D. King, [et al.] / Crit. Care Med. – 1996. – Vol.24. – P.517-524.
173. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial and viral meningitis. / D. Gendrel, J. Raymond, M. Assicot, [et al.] // Clinical Infectious Diseases – 1997. – Vol.24. – P.1240-1242.
174. Meier-Hellmann A. Supportive therapy of the sepsis syndrome. / A. Meier-Hellmann, S. Sakka, K. Reinhart // Clin. Chem. Lab. Med. – 1999. – Vol.37. – P.333-339.
175. Meisner M. Clinical use and pathobiochemistry of procalcitonin. / M. Meisner // Clin. Chim. Acta. – 2002. – Vol.323. – P.17-29.

176. Meisner M. Is procalcitonin really a marker of sepsis? / M. Meisner, K. Reinhart // International Journal of Intensive Care – 2001 – Vol.8.№1. – P.15-25.
177. Meisner M. PCT, Procalcitonin - a new, innovative infection parameter / M. Meisner // Berlin: Brahms Diagnostica. – 1996. – P.3-41.
178. Meisner M. Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Messgroesse fuer bakterielle Infektionen und systemische Inflammation. / M. Meisner // J. Lab. Med. – 1999. – Vol.23 – P.263-272.
179. Mesters R.M. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. / R.M. Mesters, P.M. Mannucci, R. Coppola // Blood – 1996. – Vol.88. – P.881-886.
180. Meyer D.M. Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life support Organization. / D.M. Meyer, M.E. Jessen // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – Vol.63. – P.756-761.
181. Morton N.S. Pediatric Intensive Care. / N.S. Morton // Oxford University Press. Oxford, New York, Toronto/ - 1997. – P.27-29.
182. Mullera B. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis / B. Mullera, L. Kenneth // SWISS MED WKLY - 2001. – Vol.131. – P.595-602 .
183. Multiple organ dysfunction syndrome in children. / J.A. Tantalean, R.J. León, A. Santos, [et al.] // Ped. Crit. Care Med. – 2003. – Vol.4. –P.181-185.
184. Neutralization of TNF by a monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: Results of the MONARC trial. / E.A. Panacek, J. Marshall, S. Fischkoff, [et al.] // Chest. – 2000. – Vol.118. – p.88.
185. Opal S.M. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. / S.M. Opal // Pediatr. Crit. Care Med.- 2005.- Vol. 6, N3 (Suppl) - S.55-S.60.

186. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. / M. Oberhoffer, H. Vogelsang, S. Russwurm, [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 1999 – Vol.37.№3. – P.363-368.
187. Pathophysiology of meningococcal sepsis in children. / E.D. de Kleijn, J.A. Hazelzet, R.F. Kornelisse, [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 1998. Vol.157. – P.869-880.
188. Plasma levels of endothelial cell protein C receptor are elevated in patients with sepsis and systemic lupus erythematosus: lack of correlation with thrombomodulin suggests involvement of different pathological processes. / S. Kurosawa, D.J. Stearns-Kurosawa, C.W. Carson, [et al.] // Blood – 1998. – Vol.91. – P.725-727.
189. Plasminogen activator inhibitor 1 and 2, alpha-2-antiplasmin, plasminogen, and endotoxin levels in systemic meningococcal disease. / P. Brandtzaeg, G.B. Joo, B. Brusletto, [et al.] // Thromb. Res. – 1990. – Vol.57. P.271-278.
190. Pollack M.M. Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. / M.M. Pollack, U.E. Ruttimann, P.R. Getson // Crit. Care Med. – 1988. – Vol.16. – P.1110-1116.
191. Positive-outcome bias and other limitations in the outcome of research abstracts submitted to a scientific meeting. / M.L. Callahan, R.L. Wears, E.J. Weber, [et al.] // JAMA – 1998. – Vol.280. – P.254-257.
192. Postoperative Care in General Surgery. / A.P. Savage, N. Mortensen, C. Garrard, [et al.] // Principles and Practice of Critical Care. Oxford. Blackwell Science. – 1997. – P.785-796.
193. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock.. / M. Hatherill, M.T. Shane, C. Turner, [et al.] // Crit. Care Med. – 2000 Vol.28. – P.2591-2594.
194. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. / F. Moulin, J. Raymond, M. Lorrot, [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2001. – Vol.84 – P.332-336.

195. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. / H. Ugarte, E. Silva, D. Mercan, [et al.] // Crit. Care Med. – 1999. – Vol.27 – P.498-504.
196. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. / A.G. Lacour, A. Gervais, S.A. Zamora, [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2001. Vol.160. – P.95-100.
197. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. / R.M. Mesters, J. Helterbrand, B.G. Utterback, [et al.] // Crit.. Care Med. – 2000. – Vol.28. – P.2209-2216.
198. Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. / J.F. Hesselvik, J. Malm, B. Dahlback, [et al.] // Thromb. Haemost. – 1991. – Vol.65. P.126-129.
199. Rees A.J. Plasma exchange: principles and practice / A.J. Rees // Replacement of renal function by dialysis. 2nd ed. / Ed. By W. Drukker, S. Parsons, J. Maher. - Boston, 1983. – 440 p.
200. Reinhart K. The AFELIMOMAB Sepsis Study Group. Randomized, placebocontrolled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. / K. Reinhart, T. Menges, B. Garlund // Crit. Care Med. – 2001 – Vol.29. – P.765-769.
201. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. / G.A. Wanner, M. Keel, U. Steckholzer, [et al.] // Crit. Care Med. - 2000. – Vol.28. – P.950-957.
202. Resch B. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. / B. Resch, W. Gusenleitner, W.D. Muller // Acta Pediatr. – 2003. – Vol.92. – P.243-245.
203. Santamaria J.T. Nosocomial Infections. / J.D. Santamaria // Intensive Care Manual. Hong Kong. Butterworth/Heinemann. – 1998. P.540-551.

204. Scoring systems and predictors of mortality. / J.V. DiCarlo, L.R. Frankel, R.E. Berhman, [et al.] // Nelson Textbook of Pediatrics. 16 th edition. WB Saunders company. - 2000. – P.250-251.
205. Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. / J.S. Lundberg, T.M. Perl, T. Wiblin, [et al.] // Crit Care Med 1998. – Vol.26 – P.983-984.
206. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. / S. Schwarz, M. Bertram, S. Schwab, [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. – Vol.28.№6. – P.1828-1832.
207. Sheth SB Protein S and C alterations in acutely ill patients. / S.B. Sheth, A.C. Carvalho // Am. J. Hematol. – 1991. – Vol.36. – P.14-19.
208. Shimura M. Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation. / M. Shimura, H. Wada, Y. Wakita // Am. J. Hematol. – 1996. Vol.52. P.165-170.
209. Sprung C.L. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. / C.L. Sprung, G.R. Bernard, R.P. Dellinger // Intensive Care Med. – 2001. – Vol.27. – P.1-134.
210. Teasdale G.M. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. / G.M. Teasdale, B. Jennett // Lancet. – 1974.
211. The diagnostic value of the neutrophil left shift in predicting inflammatory and infectious disease. / J.D. Seebach, R. Morant, R. Ruegg, [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 1998. – Vol.109. – P.114-115.
212. The gutorgin septic states. / J.R. Border, E. Faist, J. Ninneman, [et al.] // Immune Consequences of Trauma, Shock, and Sepsis. – 1989. – Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong. – P. 389-402.
213. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). / M.S. Rangel-Frausto, D. Pittet, M. Costigan, [et al.] // JAMA – 1995. – Vol.273 – P.117-123.

214. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. / J.L. Vincent, J. Wendon, J. Groeneveld, [et al.] // Critical Care – 2003. – Vol.7.№3 – P.260-264.
215. The PIRO concept: I is for infection. / J.L. Vincent, S. Opal, A. Torres, [et al.] // Critical Care – 2003. – Vol.7.№3 – P.252-255.
216. The PIRO concept: P is for predisposition. / D.C. Angus, D.Burgner, R. Wunderink, [et al.] // Critical Care – 2003. – Vol.7.№3 – P.248-251.
217. The PIRO concept: R is for response. / H. Gerlach, J.F. Dhainaut, S. Harbarth, [et al.] // Critical Care – 2003. – Vol.7.№3 – p.256-259.
218. The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin, protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. / P. Brandtzaeg, P.M. Sandset, G.B. Joo, [et al.] // Thromb. Res. – 1989. – Vol.55. – P.459-470.
219. The role of neutrophil elastase in human pulmonary artery endothelial cell injury. / T. Furuno, T. Mitsuyama, K. Hidaka, [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1997. – Vol.112. – P.262-269.
220. Thomson A.P. Validation of the Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score: a 10-year retrospective survey. / A.P. Thomson, J.A. Sills, C.A. Hart. // Crit. Care Med. – 1991. – Vol.19. – P.26-30.
221. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from Escherichia coli septic shock. / A.A. Creasey, A.C. Chang, L. Feigen, [et al.] // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol.91. – P.2850-2856.
222. Treatment of meningococcal disease in childhood. / S. Nadel, M. Levin, P. Habibi, [et al.] // Meningococcal disease. Chichester, England: John Wiley. – 1995. P.207-243.
223. Triage Score for Severity of illness. / N. Kumar, N. Thomas, D. Singhal, [et al.] // Indian Pediatrics. – 2002.
224. Types 1 and 2 plasminogen activator inhibitor and tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis. / J.A. Paramo, J.L. Perez, M. Serrano, [et al.] // Thromb. Haemost. – 1990. Vol.64. – P.3-6.

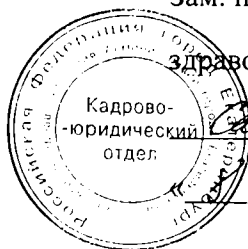
225. Use of procalcitonin in pediatric emergency department in the early detection of invasive bacterial infection in infants. / L.A. Fernandez, L.C. Cubells, V.C. Tolosa, [et al.] // *An. Esp. Pediatr.* – 2001. – Vol.55. – P.321-328.
226. Uusaro A. Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. / A. Uusaro, E. Ruokonen, J. Takala // *Br. J. Anaesth.* – 1995. – Vol.74. – P.149-154.
227. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. / S. Leteurtre, A. Martinot, A. Duhamel, [et al.] // *Lancet.* – 2003 Jul. – Vol.19 – P.192-197.
228. Van den Berghe G. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. / G. Van den Berghe, F. de Zegher, P. Lauwers // *Crit. Care Med.* – 1994. – Vol.22. – P.1747-1753.
229. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. / D.W. Landry, H.R. Levin, E.M. Gallant, [et al.] // *Circulation* – 1997. – Vol.95. – P.1122-1125.
230. Vincent I.L. The SOFA (Sepsis - related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure / I.L.Vincent, R. Mareno, J. Takala // *Int. Care Med.* - 1996. – Vol.22 – P. 707-710.
231. Werdan K. Polyvalent immune globulins. / K. Werdan, G. Piiz, and the SBIT Study group. // *Shock* – 1997. – Vol.7. – P.1918.
232. Wheeler A.P. Treating Patients with Severe Sepsis. / A.P.Wheeler, G.R. Bernard // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.340.№3 – P.207-212.
233. Wicher J. Procalcitonin as an acute phase marker / J. Wicher, J. Bienvenu, G. Monneret // *Ann. Clin. Biochem.* - 2001. – Vol.38. – P.483-493.
234. Wilkinson J.D. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. / J.D. Wilkinson, M.M. Pollack, N.L. Glass // *J. of Pediatr.* – 1987. – Vol.111. – P.324-328.

235. Wilson A.P. A Meta-Analysis of the Use of Amoxicillin-Clavulanic Acid in Surgical Prophylaxis. / A.P. Wilson, S. Shrimpton, M. Jaderberg // J. Hosp. Inf. – 1992. – Vol.22(Suppl.A). – P.9-21.
236. Wolf H.P. Internistische Therapie 1984. / H.P. Wolf, T.R. Weichrach // Urban & Schwarzenberg. Munchen-Wien-Baltimore. – 1984. – S.1060.
237. Zeni F. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. / F. Zeni, B. Freeman, C. Natanson // Crit. Care Med. – 1997. – Vol.25. – P.1095-1100.

УТВЕРЖДАЮ

Зам. начальника управления

здравоохранения г. Екатеринбурга



Т.Л. Савинова

«сентябрь» 2009 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Название внедрения: Прогностические критерии клинико-иммунологических показателей при тяжелых формах бактериальных инфекций у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года.

Автор разработок: Д.м.н., проф. Ольховиков А.И., Берсенев С.В., Савельев Е.И.

Краткое описание внедрения: Выделены клинико-иммунологические критерии, позволяющие оценить степень выраженности ССВР и прогнозировать течение заболевания. Критериями, predisposing к более длительному течению тяжелых форм бактериальных инфекций у детей от 1 месяца до 1 года, являются: повышение АСТ более чем в 2 раза, возраст до 6 месяцев, нарушение сознания менее 10 баллов по шкале Глазго, лимфопения со снижением синтеза эндоплазматических цитокинов CD3+ лимфоцитами, Т-лимфоцитопения, снижение активности фагоцитоза моноцитов, НСТ-теста.

Место внедрения: Инфекционные стационары, отделения анестезиологии и реанимации г. Екатеринбурга.

Эффект внедрения: Улучшена ранняя диагностика, проводится адекватная своевременная терапия.

Заместитель главного врача по

инфекционной службе МУ ГКБ №40

Торосян Р.Т.

Зав. РАО №4 МУ ГКБ №40

Савельев Е.И.