

**СЕПСИС:
классификация,
клинико-диагностическая
концепция
и лечение**

4-е издание, дополненное и переработанное

*Под редакцией
академика РАН Б.Р. Гельфанда*



Медицинское информационное агентство
Москва
2017

- восстановление водного и электролитного баланса, коррекцию КОС крови;
- противошоковую терапию;
- восстановление функций основных органов и систем организма.

Основные принципы иммуномодулирующей терапии при неонатальном сепсисе следующие.

1. Иммунотерапия проводится только на фоне адекватной этиотропной и посиндромной базисной терапии.

2. Иммунотерапия — это патогенетическая терапия, один из видов обязательной посиндромной терапии, не зависит от этиологии сепсиса.

3. Иммунотерапия при сепсисе направлена на коррекцию возникающих нарушений гуморального и/или клеточного звеньев иммунитета. Следовательно, ее объем может определяться выявляемыми иммунными нарушениями.

Основные методы иммунотерапии при неонатальном сепсисе

А. Коррекция гуморального иммунитета.

Показанием к проведению иммунозаместительной терапии является септический шок. Патогенетическим обоснованием иммунозаместительной терапии при неонатальном сепсисе являются повышенное потребление собственных иммуноглобулинов плода и новорожденного в ходе опсонизации патогенов и фагоцитоза при сепсисе, а также недостаточный трансплацентарный перенос антител от матери плоду до 36-й недели гестации и при фетоплацентарной недостаточности. Иммунозаместительную терапию при неонатальном сепсисе целесообразно проводить препаратом пентаглобин, обогащенным IgM и IgA.

Пентаглобин рекомендуется вводить внутривенно капельно в дозе 5 мл/кг массы тела в сутки со скоростью $\leq 1,7$ мл/кг массы тела в час с помощью инфузионного насоса ежедневно в течение трех дней или через день. *Уровень доказательности — 1А.*

В. Коррекция клеточного звена иммунитета (по показаниям).

1. Критическое снижение абсолютного количества лимфоцитов, выявленное у пациентов в неонатальном периоде, свиде-

тельствует о тяжести инфекционного заболевания, независимо от гестационного и постнатального возраста детей, результатов микробиологического исследования крови и природы выявленного возбудителя, и об увеличении риска летального исхода. При раннем неонатальном сепсисе абсолютная лимфопения развивается статистически значимо чаще, чем абсолютная нейтропения (19 против 3,8% соответственно; $p = 0,002$, двухсторонний точный критерий Фишера (ТКФ)). Показатель летальности в группе больных новорожденных с повторяющимися эпизодами лимфопении был статистически значимо выше, чем у детей с однократным эпизодом лимфопении (29,3 против 9,4%, соответственно; $p = 0,02$, ТКФ), что может указывать на непосредственную взаимосвязь между развитием лимфопении как проявлением иммунной недостаточности и летальным исходом. Обнаружение у ребенка стойкой лимфопении является прогностически неблагоприятным признаком с высоким уровнем информативности: чувствительность (SN) — 77,8%, специфичность (SP) — 73%, диагностический коэффициент (ДК) — 4,6 и относительный риск (RR) — 9,6. Неблагоприятная прогностическая значимость абсолютной лимфопении объясняется количественным дефицитом всех важнейших функциональных субпопуляций лимфоцитов: зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), цитотоксических лимфоцитов (CD8+), естественных киллерных клеток (CD16+CD56+), Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+), производящих интерлейкин-2 как фактор роста лимфоцитов. Это приводит к недостаточности клеточных механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа у новорожденных детей и подчеркивает необходимость применения при регистрации абсолютной лимфопении патогенетически обоснованных способов иммунокоррекции.

При выявлении абсолютной лимфопении (менее $2 \times 10^9/\text{л}$) у детей с осложненным течением неонатального периода показано внутривенное капельное введение препарата рекомбинантного интерлейкина-2 (рИЛ-2) человека (ронколейкин) в дозе 50 000–100 000 МЕ/кг массы тела в сутки. Перед введением ронколейкина необходимо развести 0,9% раствором натрия хлорида из расчета 5–10 мл/кг в сутки в зависимости от особенностей водно-электролитного обмена ребенка.

Препарат вводится с использованием инфузома в течение 2–3 ч со скоростью не более 6 мл/ч 1 раз в сутки двукратно с интервалом 48–72 ч.

Данный препарат рИЛ-2 человека разрешен к применению в педиатрии и неонатологии в Российской Федерации с февраля 2008 г. Включение его в комплексную терапию тяжелых неонатальных инфекций показано при критическом снижении абсолютного количества лимфоцитов. В этих случаях его применение является патогенетически обоснованным и эффективным. Показатель летальности в группе детей, получивших иммунотерапию препаратом рИЛ-2 человека, составил 8% (7/85), а в группе сравнения — 20% (12/60) ($p = 0,047$, ТКФ). Среди детей с сепсисом, не имевших показаний к хирургическому лечению, умерли 1 ребенок из 60 получавших ронколейкин, и 7 из 50 детей группы сравнения (1,7 против 14% соответственно; $p = 0,02$, ТКФ); отношение шансов (Odds Ratio) = 9,6 (1,1–218,9); относительный риск (Relative Risk) = 8,4 (1,1–184,3). При проведении иммунокоррекции с использованием препарата рИЛ-2 показатель летальности в подгруппе детей с сепсисом и стойкой лимфопенией и, следовательно, с высоким риском неблагоприятного исхода удалось снизить до 13,2% (против 32,4% в контрольной группе без иммунотерапии, $\chi^2 = 0,028$). О клинической эффективности препарата рИЛ-2 человека свидетельствуют снижение показателя летальности, сокращение длительности санации локализованных очагов инфекции и крови, нормализация показателей гемограммы и иммунного статуса, уменьшение интенсивности системного воспалительного ответа у детей, получавших иммунотерапию препаратом рИЛ-2 человека, по сравнению с детьми группы сравнения [1, 2, 6]. *Уровень доказательности — 3В.*

II. При сочетании с вирусной инфекцией или при инфекциях, вызванных внутриклеточными патогенами, а также для усиления цитотоксической активности лимфоцитов и макрофагов при неонатальном сепсисе показано проведение иммунотерапии препаратом рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ человека (виферон). Препарат разрешен к применению в неонатологии в Российской Федерации с 1987 г. Патогенетиче-

ским обоснованием проведения иммунотерапии препаратами интерферонов (IFN) являются:

- а) малая клеточная продукция и низкая концентрация IFN- α и IFN- γ в сыворотке крови новорожденных детей;
- б) дальнейшее угнетение синтеза эндогенного IFN при неонатальных бактериальных и вирусных инфекциях и при перинатальной гипоксии;
- в) быстрое развитие абсолютной лимфопении при тяжелых неонатальных инфекциях вследствие гибели неонатальных лимфоцитов путем апоптоза при массивной антигенной нагрузке, снижение количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов, снижение цитотоксического потенциала лимфоцитов и макрофагов периферической крови новорожденных детей;
- г) достоверное усиление цитотоксичности неонатальных лимфоцитов и макрофагов под действием экзогенных цитокинов IFN или IL-2.

Особенности интерферонотерапии

1. Является одним из обязательных видов посиндромной терапии тяжелых инфекций и не зависит от этиологии инфекции.
2. Усиливает противовирусный и антибактериальный иммунитет посредством активации цитотоксичности лимфоцитов и макрофагов и эффективного уничтожения ими клеток, зараженных внутриклеточными возбудителями.
3. Действует через рецепторы к интерферону на клетках, импульсно запускает трансдукцию сигнала внутрь клетки и активацию лимфоцитов.
4. Не требует поддержания постоянной концентрации интерферона в сыворотке крови в течение суток во время проведения курса лечения.

Новорожденным детям с сепсисом виферон назначают по 1 свече (150 000 ME) 2 раза в день в течение 7–14 дней в прямую кишку.

Показатель летальности в группе детей с внутриутробной инфекцией бактериально-вирусной этиологии, получивших иммунотерапию вифероном, составил 4,9% (4/81), а в группе детей, получавших только базисную терапию, — 18,4% (7/38) ($p = 0,036$, ТКФ); отношение шансов