

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК:616.233-003.7:616.24-007-08:616.9:616-053.2:616-001.36

УМАРОВА ШАХЛО ИНОМЖОНОВНА

**Диагностические критерии инфекционно-токсического шока
у детей при бронхолегочных заболеваниях**

5А 510203- «ДЕТСКАЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ,
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:

доцент Нурмухамедов Х.К.

Ташкент-2015год

АННОТАЦИЯ

Замонавий педиатрия илмининг эришган ютуқлари охириги ўн йил ичидаги амалиётга янги ташхислаш, даволаш усуллари ва перинатал хизматнинг ташкилий шакллари кириб келиши болалар эрта ўлимининг сезиларли даражада камайишига олиб келди.

Аmmo бу эришган ютуқлар амалий жихатдан болалар ўлимининг бирдан бир сабабчиси бўлган септик инфекциянинг камайишига жуда кам таъсир қилди.

Эрта ёшли болалардаги бактериал инфекциянинг анализи ва замонавий ҳолатидаги муаммоси сепсиснинг ва бронх-ўпка касалликларининг болалар касалликлари ва ўлими контекстида ошганлигини кўрсатади.

Эрта ёшли болаларда бронх-ўпка касалликларидаги инфекцион-токсик шокни келтириб чиқарувчи омилларни аниқлаш билан бирга замонавий ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш.

Болалардаги бронх-ўпка касалликлар фонидида ривожланувчи септик жараёндаги инфекцион-токсик шокни шакллантирувчи этиологик омилларни аниқлаш, эрта ёшли болаларда БЎКнинг ҳар хил клиник вариантларининг кечиш оғирлигини ташхислаш усулларини такомиллаштириш, септик агрессивли ЭЁБда БЎКнинг ташхислаш мезонларининг ахамиятини аниқлаш. Текширув учун 60та 1-3 ёш (36 ўғил бола, 24 қиз) болалар яққол интоксикация, юрак-қон томир, нафас, асаб тизими ва метоболик бузилишлар ўта оғир ахволдаги болалар олинди. Солиштириш гуруҳи учун амалий соғлом аналогик болалар (14) олинди.

Умумий қон таҳлилида лейкоцитоз, ЭЧТ ошганлиги, коагулограммада-қон ивиш фактори пасайиб кетганлиги, қон зардобидида-мочавина пасайиб кетганлиги аниқланди. Томоқдан суртма бактериологик текширув учун олинди, кўзғатувчиси аниқланиб, унинг антибиотикка сезувчанлиги аниқланиб, даволаш самарадорлигини оширишга имкон берди.

ABSTRACT

Research conducted tonnes carried in 60 children (1-3 years) with a confirmed diagnosis of bronchopulmonary diseases, sepsis, bronchopneumonia, infectious-toxic shock being treated in Anesthesiology and Intensive Care Clinic TashPMI. We studied the peripheral and central hemodynamics (echocardiography); 2. Set the parameters of the central venous pressure; 3. Bacterial examination of blood, throat, urine, feces. A comprehensive analysis of the etiological factors of ITSH in infants in bronchopulmonary diseases. The leading role of the symbiotic autoflora with a predominant proportion of Gram-negative pathogenic flora. A feature of the structure of bronchopulmonary diseases as is the presence of gram-positive and fungal flora, reflecting the aggressive nature of pathology, especially in the associated forms.

The proposed strategy to identify the contingent of children with septic conditions infectious-toxic shock, threatened by the development of bronchopulmonary diseases, will be a help in treatment of children. The revealed structure is able to highlight the urgent criteria, reflecting the dependence of their emergence from the etiological, biochemical reasons. Explanation etiological positional generalized infection, with the release of the most pathogenic strains of microorganisms will allow the program to improve the treatment of bronchopulmonary diseases.

АННОТАЦИЯ

Исследование проведено у 60 детей (1-3 года) с подтвержденным диагнозом бронхолегочных заболеваний, сепсиса, бронхопневмонии, инфекционно-токсического шока, находящихся на лечении в анестезиологии и реаниматологии клиники ТашПМИ. Исследовали периферическую и центральную гемодинамику (ЭхоКГ); 2. Установили параметры центрального венозного давления; 3. Бактериальное исследование крови, зева, мочи, кала.

Проведен всесторонний анализ этиологических факторов развития ИТШ у детей раннего возраста при бронхолегочных заболеваниях. Установлена ведущая роль симбиотической аутофлоры с преимущественным удельным весом грамотрицательной условно-патогенной флоры. Особенностью структуры бронхолегочных заболеваний также является наличие грамположительной и грибковой флоры, отражающих агрессивный характер патологии, особенно в ассоциированных формах.

Предложенная тактика выявления контингента детей с септическим состоянием инфекционно-токсического шока, угрожающим развитием бронхолегочных заболеваний, явится подспорьем в комплексном лечении детей. Выявленная структура ургентных состояний позволит выделить критерии, отражающие зависимость их возникновения от этиологических, биохимических причин. Расшифровка этиологической позиционности генерализованного инфекционного процесса, с выделением наиболее патогенных штаммов микроорганизмов, позволит совершенствовать программу лечения бронхолегочных заболеваний.

ОГЛАВЛЕНИЕ

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУР.....	8
1.1. Доклад Президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященной 22-й годовщине принятия Конституции Республики Узбекистан. («Народное слово» 6.12.2014г).....	8
1.2. Современное состояние проблемы сепсиса при бронхолегочной патологии в педиатрии.....	14
1.3. Значимость УПФ в возникновении сепсиса при бронхолегочной патологии у детей раннего возраста.....	16
Выводы к главе I.....	19
ГЛАВА II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	21
2.1. Клиническая характеристика больных.....	21
2.2. Методы исследования.....	41
Выводы к главе II.....	47
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
3.1. Клинические особенности течения сепсиса у детей раннего возраста при бронхолегочных заболеваниях.....	48
3.2. Гемодинамические изменения в развитии ИТШ.....	52
3.3. Метаболические изменения в развитии ИТШ.....	56
3.4. Методы «метаболической реанимации» в комплексном лечении ИТШ у детей раннего возраста.....	63
Выводы к главе III	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	77
ВЫВОДЫ.....	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	82
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД диастол.	Артериальное давление диастолическое
АД систол.	Артериальное давление систолическое
АД ср. динам.	Артериальное давление средне-динамическое
БЛЗ	Бронхолегочные заболевания
ДК	Диеновые конъюгаты
ИТШ	Инфекционно-токсический шок
КЩС	Кислотно-щелочное состояние
МДА	Малоновый диальдегид
МО	Минутный объем
ОПСС	Обще периферическое сопротивление
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦК	Объем циркулирующей крови
ПОЛ	Перекисное окисление пептидов
РКС	Ретракция кровяного сгустка
СИ	Сердечный индекс
УИ	Ударный индекс
УО	Ударный объем
УПФ	Условно-патогенная флора
ЦВД	Центральное венозное давление
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ШО	Основания Шиффа
ЭС	Энтеросорбция

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы: Современные достижения педиатрической науки, способствующие в последние десятилетия внедрению в клиническую практику новых методов диагностики, лечения и организационных форм перинатального обслуживания, позволили добиться значительных успехов в снижении ранней детской смертности. Однако эти достижения практически не повлияли, или оказали незначительное воздействие на уменьшение септических инфекций в структуре детской смертности [3,6,15,27,34,82,].

Более распространенный анализ и современное состояние проблемы бактериальных инфекций у детей раннего возраста, отраженные в большинстве исследований отечественных и зарубежных авторов указывают на возрастание удельного веса раннего сепсиса и септических проявлений в контексте детской заболеваемости и смертности [7,50,61,].

Эти обстоятельства указывают на необходимость разработки адекватных методов интенсивной терапии сепсиса и септических проявлений у детей раннего возраста, что в свою очередь невозможно без четких представлений современного патогенеза септической агрессии [9,19,44,78,93,98].

Следует отметить, что число исследований, посвященных изучению нарушений гомеостаза, методов интенсивной терапии, предложенных для лечения септических проявлений у детей раннего возраста недостаточно. Тем более, что летальность при тяжелых формах сепсиса колеблется в настоящее время от 30-100%, что расценивается как недостаточность проведения традиционных программ интенсивной терапии и требует более углубленного изучения патогенеза септических проявлений [2,20,25,62,69,96,100].

В современных исследованиях не нашли полного отражения вопросы, посвященные изучению молекулярно-биохимической патологии иммунной системы и перекисного окисления липидов (ПОЛ) при сепсисе у детей

раннего возраста, развившегося на фоне септического состояния при бронхолегочных заболеваниях (БЛЗ), а также применению биохимических и биофизических методов исследования, которые позволили бы обнаружить связь активации процессов ПОЛ с развивающимся эндотоксикозом на фоне гомеостатических изменений [11,28,35,].

Важную роль в патогенезе септических проявлений, должны играть особенности развития патологических процессов и ответных реакций организма, направленных на сохранение и восстановление нарушенного гомеостаза. В условиях септической патологии и особенно при многофакторных поражениях, развивающихся в течении септических проявлений,, адаптивные реакции организма могут утрачивать свою целесообразность. Это связано с появлением в тканях неспецифических веществ (эндотоксины и экзотоксины) и патологическое искажение в деятельности органов и систем. И наконец, появляются необычные, для физиологической формы, системы реагирования с включением дополнительных, резервных адаптивных механизмов и формирование неадекватных реакций [17,24,79].

Цель исследования. Определение факторов, способствующих возникновению инфекционно-токсического шока при бронхолегочных заболеваниях у детей раннего возраста, с разработкой критериев современной диагностики.

Для реализации поставленной цели решались следующие задачи:

Задачами исследования явились:

1. Установление этиологических факторов формирования инфекционно-токсического шока у детей при септическом процессе, развивающихся на фоне бронхолегочных заболеваний.
2. Усовершенствование методов диагностики и исходов различных клинических вариантов тяжести течения бронхолегочных заболеваний у детей раннего возраста.

3. Определение значимости диагностических критерий в диагностике бронхолегочных заболеваний у детей с септической агрессией.

Научная новизна: Будет проведен всесторонний анализ этиологических факторов развития ИТШ у детей раннего возраста при БЛЗ. Установлена ведущая роль симбиотической аутофлоры с преимущественным удельным весом грамотрицательной УПФ. Особенностью структуры БЛЗ также является наличие грамположительной и грибковой флоры, отражающие агрессивный характер патологии в ассоциированных формах. На основе проведенного комплексного анализа были выявлены характерные клинико-диагностические критерии развития, течения исхода БЛЗ.

Практическая ценность: Апробирована тактика выявления контингента детей с септическим состоянием, угрожаемых по развитию септических проявлений, при бронхолегочных заболеваниях, предложенной дифференциально-диагностической таблицей с четко определенными критериями распознавания отдельных форм шока, а также балльной оценкой тяжести их течения и исхода. Выявленная структура urgentных состояний позволит выделить критерии, отражающие зависимость их возникновения от этиологических, биохимических и иммунологических причин. Расшифрована этиологическая позиционность генерализованного инфекционного процесса с выделением наиболее патогенных штаммов микроорганизмов, агрессивность которых вызывает лавинообразное изменение метаболизма.

Установлена перспектива прогнозирования наиболее тяжелых вариантов активации ПОЛ, СМП, истощения ССК, нарушений констант электролитного обмена и иммунного ответа. Клинико-математические сопоставления рекомендуют объективную оценку мембранодеструктивных изменений в зависимости от газового состава крови и нарушений кислотно-щелочного состояния.

По итогам проведенных исследований, для практического здравоохранения, рекомендованы конкретные схемы и показания к проведению «метаболической реанимации», энтеросорбции.

Публикации: по теме диссертации опубликовано 3 научные работы, из них 1 в медицинском журнале, 2 тезиса.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 89 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Иллюстративный материал включает, 16 таблицами, 9 рисунками.

Библиографический указатель включает 101 из них 88 отечественных и 23 зарубежных источника.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Доклад Президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященной 22-й годовщине принятия Конституции Республики Узбекистан

Прошлый 2014 год, который был объявлен в нашей стране Годом здорового ребенка. Думаю, будет уместным коротко остановиться на принятой в этой связи общенациональной программе, направленной на достижение такой благородной цели, как воспитание здорового поколения, и имеющей для всех нас, всего нашего народа глубокий практический смысл и значение[1].

Необходимо заметить, что в рамках выполнения Государственной программы были разработаны проекты 3 законов, нацеленные на дальнейшее совершенствование нормативно-правовой базы воспитания физически здорового и гармонично развитого поколения.

Наряде с этим было принято постановление Президента Республики Узбекистан «О Государственной программе по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матери, детей и подростков в Узбекистане за период 2014-2018 годы», реализация которой будет служить формированию наших детей физически и духовно зрелыми личностями, поднимет на новый, еще более высокий уровень государственную молодежную политику в целом.

Исходя из жизненной истины, что здоровый ребенок – это, прежде всего, плод здоровой и дружной семьи, в течение года была осуществлена широкомасштабная работа по формированию в семье атмосферы любви и уважения, укреплению ее экономических и духовных основ, поддержке

молодых семей, охране материнства и детства, созданию необходимых условий для самореализации и облегчения повседневного труда женщин.

Учитывая, что создание здоровых и прочных семей укрепляет фундамент здорового будущего, проведена значительная работа по обеспечению полного добрачного медицинского осмотра лиц, вступающих в брак, предотвращению на основе этого наследственных и врожденных заболеваний.

В частности, поликлиники, осуществляющие медицинский осмотр будущих новобрачных, оснащены современным лечебным и диагностическим оборудованием. В рамках проекта «Здоровая мать – здоровый ребенок» проведен медицинский осмотр свыше 13 миллионов 600 тысяч женщин и детей. В результате были оздоровлены 2 миллиона 8—тысяч женщин и 2 миллиона 500 тысяч детей, что стало важным шагом в этом направлении.

Для решения задач Года здорового ребенка большое значение имело дальнейшее укрепление материально-технической базы и кадрового потенциала медицинских учреждений. В этих целях в 137 медицинских учреждениях, в частности, многопрофильных детских медицинских центрах Андижанской, Бухарской, Кашкадарьинской, Ташкентской областей, Андижанском родильном комплексе, детском санатории в Ташкенте, детской хирургии Ташкентского педиатрического медицинского института, была проведена работа по строительству, реконструкции и оснащению почти 410 миллиардов сумов.

Кроме того, за счет кредитных и грантовых средств зарубежных финансовых институтов в объеме 28 миллионов 500 тысяч долларов современным лечебным оборудованием оснащены районные медицинские объединения, Республиканский специализированный центр кардиологии, онкологические клиники, областные больницы.

В настоящее время в ведущих клиниках и медицинских центрах нашей страны проводятся уникальные операции на основе самых передовых технологий.

В целях профилактики инфекционных заболеваний среди детей этого года в национальный календарь прививок внесена вакцинация против ротавирусной инфекции, которую прошли уже 300 тысяч детей. В решении такой важной задачи как предотвращение рождения детей-инвалидов, следует особо отметить значение эффективно действующих во всех регионах страны скрининг-центров. Только в нынешнем году благодаря своевременному лечению, более 20 тысяч детей из группы риска родились здоровыми.

Нетрудно представить, сколько радости и счастья родителям и семье, нашему обществу в целом приносит то, что в результате осуществляемой нами работы в этом направлении, затраченных средств, задействованных сил и возможностей на свет появляются тысячи и тысячи здоровых младенцев, которые растут крепкими и сильными.

Ярким подтверждением этого служить то, что между правительством Республики Узбекистан и Фондом экономического сотрудничества Республики Корея подписано кредитное соглашение о строительстве и оснащении в Ташкенте специализированной многопрофильной детской клиники высшего – четвертого уровня. Этот уникальный медицинский центр, на строительство которого предусмотрено направить порядка 103 миллиона долларов, намечено сдать в эксплуатацию в 2017 году.

Завершая выступление, Президент РУ И.А.Каримов сказал, что никто и никогда не сможет свернуть с избранного пути наш народ, который опирается на испытанные временем вечные ценности, живет с верой в свои силы. Мы обязательно достигнем своих высоких целей и намеченных рубежей.

Борьба за сохранение каждой детской жизни, за охрану и укрепление здоровья подрастающего поколения всегда была и остается главной задачей

педиатрии, и реанимации в частности [31,34,60,110]. На разных этапах развития, в зависимости от изменения социально-эпидемиологической обстановки, структуры детской заболеваемости и смертности, от уровня развития смежных наук данная глобальная проблема решалась разными средствами [1,57,64]. Одни проблемы по мере их решения отходили на второй план, другие выдвигались, приобретая первоочередное значение [33,45,56,83].

В последние годы наметилась выраженная тенденция к увеличению частоты инфекционных заболеваний и их осложнений [66,72,120]. Склонность инфекта к скрытому течению, зачастую на протяжении длительного периода, большие компенсаторные возможности детского организма в целом служат причиной позднего выявления инфекционных заболеваний [15,22,62].

В настоящее время значительно изменилась структура инфекционных заболеваний у детей [23,49]. Одни нозологические формы теряют свою актуальность, как научные проблемы для клинического исследования (дифтерия, корь, полиомиелит, коклюш и др.), другие привлекают внимание исследователей, в связи с ростом и распространенностью (гепатит, пневмонии, сепсис, ОКИ, ОРВИ и др.) [8,44,81]. В следствии этого приобретают актуальность вопросы разработки и внедрения высокоинформативных методов экспресс-диагностики данных заболеваний [67,94,] на основе новых технологических решений, а также разработки специфических и неспецифических методов лечения [17,19,21].

Прошедшие десятилетия ознаменовались значительным прогрессом медицинской науки: открытием и внедрением в клиническую практику антибиотиков, расшифровкой механизмов инфекционного процесса, разработкой на этой основе разнообразных методов лечения [54,101], но тем не менее проблема сепсиса и септических проявлений при бронхолегочных заболеваниях остается актуальной и привлекает все возрастающее число

исследователей не только медицинской, но и биологической науки [5,20,24,57].

К сожалению, несмотря на достижения теоретической и клинической медицины, сепсис и его осложнения не только не удалось победить, но даже на сегодняшний день данный вопрос остается актуальным, в значительной степени определяющий структуру детской смертности [19,61].

В ретроспективном региональном исследовании Hurley J.C. (1995 г.) показали, что в ряде районов США частота заболевания сепсисом среди детей раннего возраста практически не изменилась за последние 40 лет. Более того, в последние годы наблюдаются возрастание удельного веса сепсиса и септических проявлений, в структуре перинатальной заболеваемости и смертности .

В Российской Федерации увеличение гнойно-септических заболеваний детей раннего возраста сочетается со стабильно высокой летальностью, которая по данным Баранова А.А.с соавт. (2009 г.) составляет 56%, в то время как Исаев Д.С. с соавт (2007) называют цифры от 10-80%, однако это не означает, что частота смертельных исходов при инфекционно-токсическим шоке возросла [20, 38]. Кажущееся увеличение этого показателя можно объяснить объективизацией диагноза и улучшением распознавания критических состояний [7,17,23,41]. Такие колебания зависят от этиологии, формы заболевания, а также фона на котором он возникает [5,10,13,18,21,22]. Так, при раннем проявлении сепсиса в перинатальном периоде, вызванным грамотрицательными бактериями, осложнившимся инфекционно-токсическим шоком, летальность колеблется от 50-100% [26,41,20,24].

Наблюдающиеся в настоящее время изменения в характере бактериальных инфекций периода новорожденности и детей раннего возраста, ставят перед исследователями множество сложных проблем [11,14,16,32,54]. При анализе структуры уровня младенческой смертности в Казахстане показатели его составили 20,2%, среди которых болезни органов

дыхания составляют 56%, желудочно-кишечного тракта – 43% [71]. В Таджикистане показатель младенческой смертности составляет 22,3%, среди которых инфекционные болезни выражены в 85,9% а болезни органов дыхания составляют 52,7% [4]. В Узбекистане младенческая смертность представлена в 2008 г. показателем 21,7%, что на 0,8‰ меньше в сравнении с 2005 г. Среди представленных данных болезни органов дыхания составляют 55,85% (11,4‰), инфекционные заболевания 9,52% (10,97% в 1997 г.), причем общая заболеваемость детей до 1 года снизилась с 2375,3‰ в 1997 г. до 2262,1‰ в 2008 г. [96,98].

В последние десятилетия наблюдаются еще большее превалирование аэробной грамотрицательной микрофлоры, главным образом *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, представителей рода *Proteus* (в основном *Pr. Mirabilis* и *Pr vulgaris*), *Pseudomonas sp.* [10,63]. Нередко, на фоне сепсиса, выявляются ассоциации этих бактерий или ассоциации с грамположительными микроорганизмами [68,72,83].

В последние годы отмечалось увеличение удельного веса грамотрицательной условно-патогенной инфекции, особенно у ослабленных, недоношенных детей, что привело к тому, что существенное значение в возникновении и неблагоприятном течении септических проявлений, начинают занимать микроорганизмы, которые еще недавно считались непатогенными [10,27, 29,42]. Среди них, например *Serratia* [29,42,52], ранее не выделялась из крови, а в настоящее время является ответственной за вспышки септической инфекции в отделениях интенсивного ухода как для новорожденных, так и для детей более старшего возраста [38,53,61].

Грамположительные микроорганизмы, как причина сепсиса, встречаются более редко, хотя выделение из крови или септического очага стрептококка или стафилококка еще не означает, что он является единственным возбудителем, а не составной частью микробной ассоциации, вызвавшей септицемию [11,14,18,24]. Исследования свидетельствуют, что на

первом месте зачастую выступает коагулаза-отрицательный штамм *St.epidermidis* [20,33,35].

В последнее время в этиологии сепсиса у детей раннего возраста приобретает дрожжевая микрофлора- грибы рода *Candida albicans*, вызывающие генерализованный кандидоз, чаще в микробных ассоциациях. [35,37,47]. Основная причина патологического состояния часто скрыта и выявление ее трудно. Значительной проблемой становятся септицемии связанные с суперинфекцией *Candida albicans* [34,41,58].

В центре внимания патофизиологии сепсиса в настоящее время находится не возбудитель, а вызванная бактериальными токсинами чрезмерная воспалительная реакция организма [93]. В настоящее время полагают, что данная гипервоспалительная реакция иммунной системы способствует развитию инфекционно-токсического шока [32,97]. В качестве связующего звена предполагают феномен транслокации бактерий и эндотоксина из кишечника вследствие ишемии кишечника в ходе общего воспалительного процесса [81].

Таким образом, изменившаяся в последнее время, не в лучшую сторону, природа бактериальных инфекций у детей раннего возраста и равновесие между микроорганизмами и макроорганизмом, является своеобразной платой за прогресс.

1.2. Современное состояние проблемы сепсиса при бронхолегочной патологии в педиатрии

Внедрение и диссеминация инфекта в организм ребенка зависит в основном от трех факторов: вида, количества возбудителя и от состояния иммунного гомеостаза. Известно, что потенциал иммунологической защиты ребенка при рождении снижен, но развитию септической агрессии, предшествуют определенные нарушения в системе иммунной защиты:

снижается уровень комплемента, страдает функция фагоцитов, повышается содержание реактантов острой фазы воспаления [49,77].

Об активации гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы, важнейшего компонента стрессовой реакции, на ранних этапах септического процесса у детей раннего возраста, свидетельствуют исследования ряда авторов, установивших наличие у этих больных максимального повышения активности коры надпочечников, которое при дальнейшем течении заболевания и ухудшения состояния, сменялось гипокортицизмом [28,44,31].

Увеличение потребления кислорода, достигающее 60-105% при гнойно-септических заболеваниях у детей [96,98], реализуется через механизмы активной адаптации путем интенсификации функций кровообращения и внешнего дыхания, требующих еще более высоких затрат кислорода и энергии [54,62].

Очевидно, именно в связи с последним обстоятельством, организм ребенка не в состоянии, при недостатке кислорода, длительно поддерживать высокий уровень деятельности систем активной адаптации [22,77,81], что вполне закономерно ведет при тяжелых формах гнойно-септических заболеваний к развитию у детей гемодинамической, циркуляторной и респираторной гипоксии [32,35].

Обладая патогенетической универсальностью гипоксия, наряду с бактериальными агентами, обуславливает при ИТШ все биохимические и морфологические нарушения, возникающие на различных уровнях иерархической организации гомеостаза [52,57]. Многочисленные публикации, посвященные изучению метаболических и физиологических нарушений при ИТШ, независимо от того связывают их с кислородной недостаточностью, или нет, подтверждая главную роль в “сценарии” патогенеза септической агрессии [70,79,82,87].

Пролонгация и усиление повреждающего действия продуктов ПОЛ возникает при их взаимодействии с мембранами лизосом, с органеллами функции которых более всего проявляются в период клеточных катастроф

[71]. Лабелизация лизосомальных мембран, выход в клетку и вне ее лизосомальных гидролаз, способных расщеплять практически все биохимические комплексы клетки, усиливает процессы альтерации и является установленным фактом при септической агрессии у детей раннего возраста.

Таким образом, в основе биохимических и морфологических поломок, возникающих на молекулярном и субклеточном уровнях при сепсисе, лежит повреждение биомембран и макромолекул, которые появляются в результате сочетанного воздействия на организм биомолекулярных субстратов патогенных бактерий и метаболитов, образующихся в ходе ответной реакции макроорганизма.

1.3. Значимость УПФ в возникновении сепсиса при бронхолегочной патологии у детей раннего возраста.

Значительные успехи в лечении сепсиса у детей раннего возраста, заболевания, диагностическим критерием которого в доантибиотиковую эру была почти стопроцентная летальность, была достигнута благодаря внедрению в клиническую практику антибактериальных средств [54,95,101]. Однако, несмотря на то, что арсенал клиницистов постоянно пополняется новейшими антибиотиками, периодическая сменяемость спектра ведущих возбудителей сепсиса, распространение среди них штаммов резистентных к антибиотикам, зачастую сводят на нет успехи фармацевтики и усилия клиницистов при лечении этого страдания.

Кроме этого, клиницисты при лечении сепсиса сталкиваются, как правило, с наличием у детей тяжелейших метаболических нарушений, иммунологической депрессией, которые могут предопределить летальный исход даже в тех случаях, когда удастся подобрать антибактериальный препарат, к которому максимально чувствителен возбудитель [41,58].

Большой практический интерес представляет выяснение характера изменений функционирования детоксицирующих систем при различных патологических состояниях, и в том числе при инфекционных заболеваниях. Иммунологическая недостаточность и нарушение экскреторной выделительной системы - общепризнанный факт при септических проявлениях, у детей раннего возраста. Наряду с этим обнаружено снижение активности окислительных ферментов монооксидантной системы в печени при инфекционно-воспалительных процессах в эксперименте [240,270], что в сочетании с исследованиями, в которых установлено снижение ферментативной функции печени при сепсисе у детей раннего возраста позволяет сделать вывод о "кризисе" детоксикационной системы организма при септической инфекции у детей. Поэтому детоксикационная терапия при сепсисе по своей значимости равноценна этиотропной антибактериальной терапии, и зачастую исход лечения сепсиса у детей зависит от эффективности инактивации и элиминации из организма токсических веществ.

Детоксикационная терапия, направленная на инактивацию токсических веществ, частично реализуется при проведении "метаболической реанимации", а также специфической иммунотерапии [47,78]. Что же касается элиминации токсических веществ, то она достигается эфферентными методами, к которым относится инфузионная терапия, плазмоферез, гемосорбция, энтеросорбция, гемодиализ и т.д. [83,84,].

Особый интерес представляют иммунологические взаимоотношения между инфекционным агентом (бактерии, вирусы) и организмом ребенка, в случае раннего инфицирования или даже вертикальной передачи инфекции. Данное положение четко прослеживается при острых инфекционных процессах сначала для неспецифических защитных факторов, а затем и для Т- и В-систем иммунитета. Исследования [90,93] позволили выявить фазные колебания числа Т- и В- лимфоцитов, функциональной активности клеток, уровней иммуноглобулинов в течении острого воспалительного процесса. Выраженность каждой фазы зависит от силы первичного "удара", что

определяет клиническую тяжесть заболевания. Наиболее адекватные изменения соответствуют среднетяжелым формам заболевания. Однако в крайне тяжелых случаях длительность и степень снижения показателей могут быть чрезмерными, и тогда требуется заместительная терапия, прежде всего введение гамма-глобулина [36,37]. При осложненных формах септического процесса обнаружены более высокие уровни иммуноглобулинов и число Т- и В-лимфоцитов, что не дает оснований считать иммунную недостаточность причиной развития осложнений.

С позиций современной концепции сепсиса и септических проявлений,, в основе которого лежит ССВР (синдром системной воспалительной реакции), создавшаяся ситуация с иммунокоррекцией вполне объяснима. Неоднозначность изменений медиаторного ответа при ССВР и особенно ситуация «медиаторного хаоса», априорно исключает эффективность эмпирического использования большинства методов и препаратов иммунокоррекции [42].

Применяющиеся в настоящее время иммунокорректоры, в отличие от иммуностимуляторов или иммуносупрессоров, активируют иммунорегуляторные и выключают патогенные звенья, восстанавливая сложнейшую “машину иммунитета”. Наиболее перспективными иммуномодуляторами при лечении генерализованной инфекции являются препараты для внутривенного введения – иммуноглобулин [37,90,107].

В последние годы, развивающейся гипоксии, возникающей при различных патологических состояниях у детей, придается большое значение, в связи с непосредственным воздействием гипоксического фактора на деятельность жизнеобеспечивающих органов [82,87].

Многостороннее воздействие гипоксии на организм несомненно сказывается на течении сепсиса. Кроме нарушений дыхания центрального генеза, гипоксия играет роль и в возникновении легочных расстройств с нарушением альвеолярной проницаемости, вплоть до возникновения дистресс-синдрома [65]. Тканевая гипоксия проявляется нарушениями

электролитного обмена, что вызывает нарушение окислительного фосфорилирования, гликолиза и синтеза АТФ, усиления клеточного ацидоза [17,50,100]. Клинические проявления постгипоксического состояния определяются развитием гипокалиемии, нарушением органного кровообращения, нарушением функции сердца, легких, печени, почек.

Выводы к главе I

Увеличение сепсиса и септических проявлений, у новорожденных и детей раннего возраста, сохраняющаяся высокая летальность определяют его значение в структуре перинатальной и детской смертности. Наблюдающиеся в настоящее время изменения в характере бактериальных инфекций периода новорожденности и детей раннего возраста, ставят перед исследователями множество сложных проблем.

В последние годы отмечалось увеличение удельного веса грамотрицательной условно-патогенной инфекции, особенно у ослабленных, недоношенных детей, что привело к тому, что существенное значение в возникновении и неблагоприятном течении септических проявлений, начинают занимать микроорганизмы, которые еще недавно считались непатогенными. В последние годы отмечалось увеличение удельного веса грамотрицательной условно-патогенной инфекции, особенно у ослабленных, недоношенных детей, что привело к тому, что существенное значение в возникновении и неблагоприятном течении септических проявлений, начинают занимать микроорганизмы, которые еще недавно считались непатогенными. Одной из существенных причин, ведущих к периодическому обновлению микробиологического спектра возбудителей сепсиса и септических проявлений, явилось интенсивное использование антибиотиков для подавления инфекции.

Именно в условиях гипоксии возникает своеобразный “порочный круг”, следствием которого является генерализация инфекции, полиорганная

недостаточность, значительно подрываются механизмы иммунологической защиты. Патогенетические механизмы септической агрессии в значительной степени определяются воздействием на макроорганизм биомолекулярных факторов патогенности бактерий. Активация нейроэндокринной системы лежит в основе характерных для стресс реакции изменений метаболизма и физиологических функций, которые призваны обеспечить привлечение энергетических и пластических резервов организма для осуществления защиты от повреждающего фактора, несмотря на большой спектр стресс-гормонов и компонентов симпатико-адреналовой системы, они специфически изменяют метаболизм органов и тканей, повышая уровень метаболизма и потребление клеткой кислорода.

Наблюдающаяся при недостатке кислорода конверсия аэробного обмена в анаэробный вызывает цепь биохимических процессов: угнетение транспорта электронов по цепи цитохром, увеличение концентрации восстановленных дегидрогеназ, снижение продукции АТФ, накопление в клетке лактата и пирувата, закисление внутриклеточной среды. Таким образом, в основе биохимических и морфологических поломок, возникающих на молекулярном и субклеточном уровнях при сепсисе, лежит повреждение биомембран и макромолекул, характерным для этого патологического процесса является генерализованное поражение органов и систем организма.

Большой практический интерес представляет выяснение характера изменений функционирования детоксицирующих систем при сепсисе. Детоксикационная терапия при сепсисе по своей значимости равноценна этиотропной антибактериальной терапии, и зачастую исход лечения сепсиса у детей зависит от эффективности инактивации и элиминации из организма токсических веществ. Наиболее перспективными иммуномодуляторами при лечении генерализованной инфекции являются препараты для внутривенного введения – иммуноглобулин, при введении которого показано ранняя регрессия симптомов интоксикации, купирование их основных

проявлений.

Таким образом, разноречивость взглядов и мнений профилактики, лечения сепсиса устанавливают определенные позиционные вопросы.

ГЛАВА II. МАТЕРАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Клиническая характеристика больных

Клиническая картина сепсиса достаточно полиморфна и вариабельна, что может зависеть от преморбитного состояния ребенка, воздействия инфекта, развивающихся осложнений со стороны внутренних органов, создающих дополнительные сложности в диагностике данной тяжелой патологии. Но именно неспецифичность поражения органов и систем организма, наблюдающиеся при инфекционной агрессии, в сочетании с данными анамнеза (наличие факторов риска), клинического, лабораторного и бактериологического обследования, позволяют достаточно четко диагностировать эту патологию у детей раннего возраста.

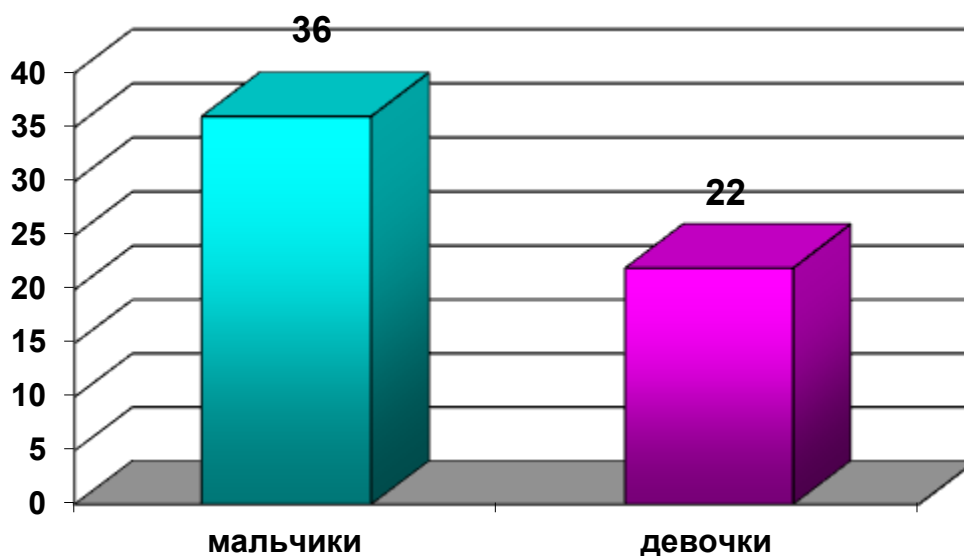


Рисунок 2.1.1. Половая характеристика исследуемых больных.

В ОРИТ клиники ТашПМИ было обследовано 60 детей (36 мальчиков и 24 девочки) в возрасте от 1-3года, поступивших в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, выраженными симптомами интоксикации, нарушением деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем, глубокими

метаболическими и иммунологическими нарушениями. Группой сравнения служили практически здоровые дети (14) дети аналогичного возраста.

Дети поступали в основном в весенне-летне-осенний период (март-сентябрь) года и здесь также наибольший процент поражаемости падает на мужской контингент (табл.2.1.1).

Таблица 2.1.1.

Сезонная обращаемость исследуемых больных

Месяц \ Пол	Мальчики	Девочки	Всего	%
3 м-ца	2	2	4	6,8
4 м-ца	3	2	5	8,62
5 м-цев	4	2	6	10,34
6 м-цев	3	2	5	8,62
7 м-цев	5	3	8	13,79
8 м-цев	4	2	6	10,34
9 м-цев	5	2	7	12,06
10 м-цев	5	2	7	12,06
11 м-цев	2	3	5	8,62
12 м-цев	3	2	5	8,62
Всего	36	22	58	100

Из общего количества больных только 13 (5,038%) детей ранее находились на стационарном лечении и переведены в ОРИТ из других лечебных учреждений (соматические отделения).

Согласно анамнезу заболевания состояние детей резко ухудшилось за 2-3 дня до обращения с проявлениями эндотоксикоза: резкой бледностью кожных покровов, рвотой, потливостью, заметной вялостью и слабостью, отсутствием аппетита, повышением температуры, уменьшением диуреза. Жидкий, частый стул был характерен для 48 (18,75%) больных.

До обращения в ОРИТ 16 (27,58%) детей находились на амбулаторном лечении у участкового педиатра, но не длительное время (16,3±1,8 часов). 14 (24,13%) ребенка доставлены из детских стационаров, 8 больных

(13,79%) доставлены в стационар скорой помощью, 20 (34,48%) - попутным транспортом.

Анализ проводимого догоспитального лечения указывает на проведении длительной антибактериальной, витаминно-терапии амбулаторно. Врачами скорой помощи назначались антипиретики, спазмолитики, седативные препараты, и в некоторых случаях – гормоны.

Время от начала ухудшения состояния до поступления в стационар в среднем колебалось от 6 часов до 3 суток.

С диагнозом инфекционно-токсический шок в ОРИТ было доставлено всего 48 (82,75%) больных. Наибольший процент расхождения диагнозов был отмечен у детей поступивших по направлению участковых врачей.

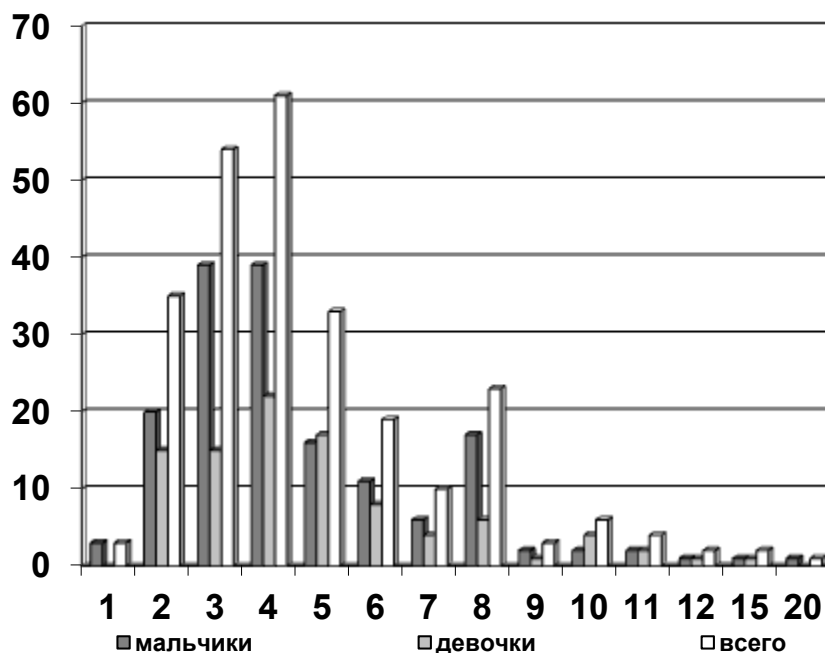


Рисунок 2.1.2. Длительность амбулаторного лечения (часы)

Несвоевременная диагностика сепсиса и развивающихся явлений ИТШ в роддомах обусловлена как объективными, так и субъективными факторами.

К объективным трудностям следует отнести маскировку клиники фоновой перинатальной патологией (асфиксией, родовой травмой и т.д.),

которая в большинстве случаев у детей поступивших из детских стационаров. Субъективными факторами являются слабовыраженные проявления действий инфекции, скрытое проявление их (рисунок 2.1.3).

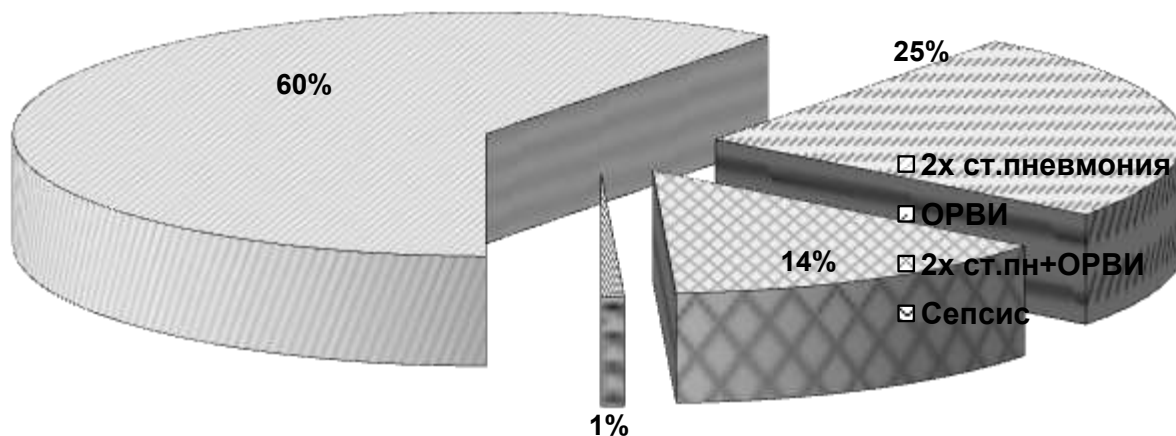


Рисунок 2.1.3. **Направительные диагнозы исследуемых**

Трудности в диагностике, при поступлении, также были связаны с недооценкой начальных и общих симптомов, когда генерализационный септический процесс расценивался как локализованная форма гнойно-воспалительного заболевания (пневмония, пиодермия) с проявлениями интоксикации. Расхождения диагноза сепсис и ИТШ при направлении и при поступлении, является наиболее частой диагностической ошибкой и может достигать 68%.

При поступлении всем больным определялся вес тела. У 44 (77,90%) больного выявлен дефицит возрастного веса (гипотрофия), 14 (24,13%) ребенка поступили с избыточным (паратрофия) весом.

Как следует из таблицы 2.1.2, при поступлении у 67,5% больных имела место гипотрофия 1 степени, у 15,5% - гипотрофия 2 степени, у 16% - гипотрофия 3 степени, у 2% - гипотрофия 4 степени с дефицитом более 40% массы тела.

Таблица 2.1.2.

Характеристика веса исследуемых больных (абс).

Пол	Гипотрофия	Паратрофия	всего
Мальчики	28 (48,27%)	9 (15,51%)	37 (63,78%)
Девочки	16 (27,58%)	5 (8,62%)	21 (32,20%)
Всего	44 (75,8%)	14 (24,13%)	58 (100%)

В 1 главе – обзоре литературы, были подробно рассмотрены факторы риска при сепсисе у детей связанные со здоровьем матери, течении беременности и родов. Проведенные исследования возрастного ценза матерей (58) определяют следующие градации: от 19 до 25 летнего возраста матерей было 16, от 26 до 34 – 25, от 35 и более – 17

Проведенный анализ заболеваемости показал, что у 78,98% матерей до беременности (экстрагенитальные) отмечались различные заболевания, и в том числе у 29 (50%) такие инфекционные, как пиелонефрит, аднексит, тонзиллит, пневмония, заболевания верхних дыхательных путей, ревматизм (табл. 2.1.3).

Таблица 2.1.3.

Заболевания матерей до беременности (экстрагенитальные)

Экстрагенитальные заболевания	Абс	%	Экстрагенитальные заболевания	Абс	%
Не выявлено	20	34,48	Хр. гепатохолецистит	2	3,44
Хр. пиелонефрит	15	25,86	ВПС	1	1,72
Хр. аднексит	12	20,68	Хр. заболевания ВДП	6	10,34
Ревматизм	7	12,06	Хр. болезни ЖКТ	6	10,34
Хр. пневмония	3	6,93	Кариес	52	89,65

Естественно, что состояние здоровья матерей не могло не сказаться на течении беременности. Лишь у 7,7% женщин беременность протекала без каких либо отклонений.

Изменение иммунологической реактивности организма (табл.2.1.3), характерное для беременности, приводило к обострению хронических воспалительных процессов у 12 (20,68%) беременных и развитию острых инфекционных заболеваний у 6 (10,34%) женщин.

Следует обратить внимание на наличие в обследуемой группе матерей, большого количества беременных с ранним и поздним гестозом, 26,5% до беременности и 25,5% - после, соответственно.

Удельный вес этой патологии у матерей, дети которых заболели сепсисом с последующей картиной ИТШ, возрос, по данным с 2005 года (132) в 1,8-2,2 раза. По всей видимости, это связано с общей тенденцией увеличения в последние годы гестозов в структуре акушерской патологии и подтверждает влияние ее на иммунологическую реактивность матери и плода.

Из общего количества (58) поступивших детей 79,84% были сельские и 20,15% – городские, развивающиеся в удовлетворительных условиях. Наибольшее количество поступивших детей были вторыми по счету в семье (рисунок 2.1.4.).

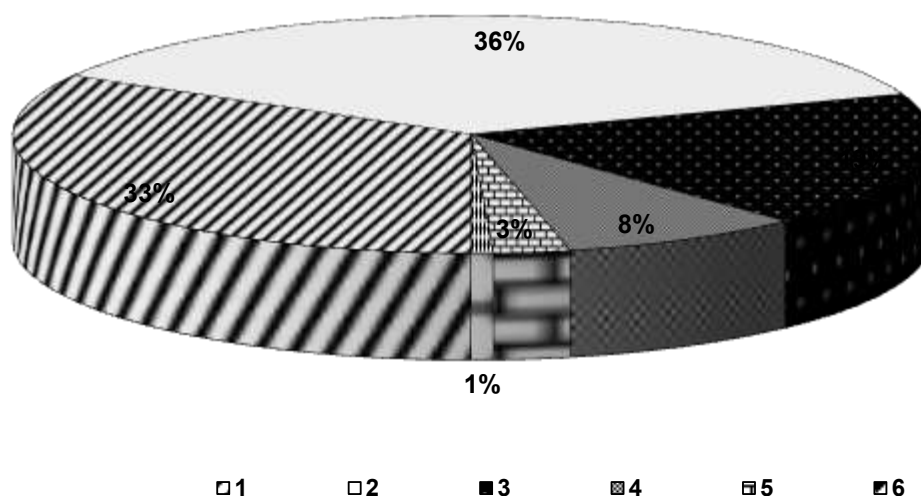


Рисунок 2.1.4. Какой ребенок по счету в семье.

У этих детей во всех случаях была диагностирована двусторонняя обструктивная бронхопневмония с характерными для нее симптомами. Из данного количества больных (58) у 7 (12,06%) - бронхопневмония имела деструктивный характер, что подтверждено рентгенологически.

Пользуясь широко известной классификацией ИТШ [51], нами предпринята попытка на основании клинических данных выделить наиболее вероятные входные ворота инфекции, используя критерий первичности гнойно-воспалительного очага. Из приведенных на рис. 2.1.5. данных следует, что установить входные ворота инфекта удалось у 84,49% больных, чаще всего таковыми были легкие (63,17%).

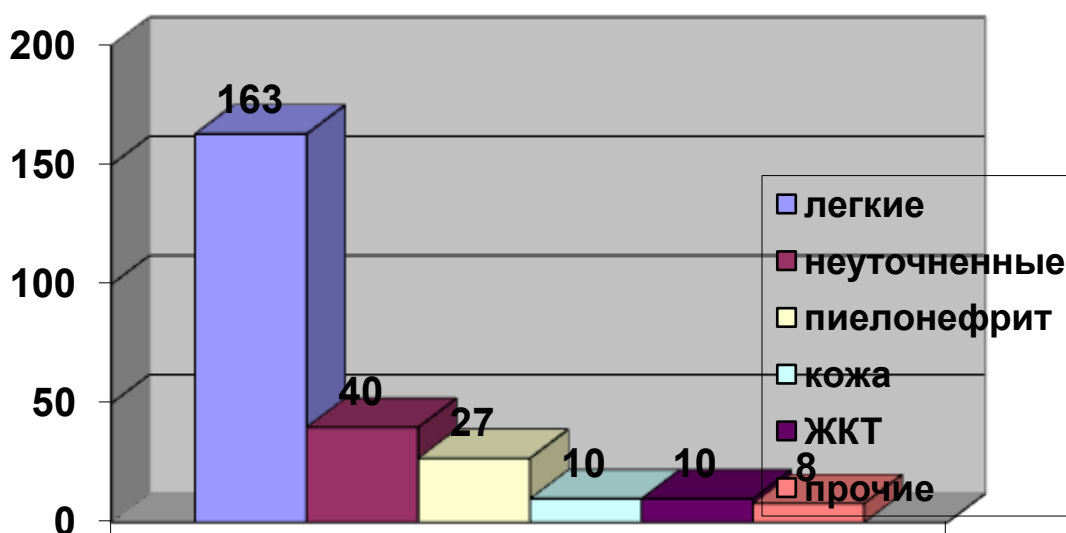


Рисунок 2.1.5. Вероятные входные ворота инфекции

Клинические признаки генерализации инфекции и развития шока у обследуемых больных характеризовались превалированием симптомов выраженной интоксикации. На первый план выступали явления интоксикации: резкая вялость, снижение тонуса мышц и сухожильных рефлексов, а в тяжелых случаях - вплоть до полной атонии и арефлексии. С

первых дней обращения у 100% детей выявлено резкое снижение аппетита, в 68% анорексия, у 32% - рвота.

По мере развития шокового состояния появлялись изменения цвета кожных покровов: у 54% детей они имели бледно-серый колорит, в 32% - бледно-цианотичный оттенок, в 8%-иктеричность связанная с гемолитическим синдромом, сопровождающимся гипербилирубинемией с содержанием общего билирубина в крови $98,3 \pm 0,5$ ммоль/л за счет непрямой фракции ($86,54 \pm 0,2$ ммоль//л), в 6% случаях - цианотично-серый цвет.

С развитием септической инфекции кожные покровы подвергались дистрофическим изменениям: появлялась сухость и шелушение, опрелости, снижался тургор, данная картина было выражена у больных с пониженным общим весом тела на 43%. У 16% детей был диагностирован отечный синдром не связанный с гипергидратацией вследствие инфузионной терапии, так как эта групп детей находясь на амбулаторном лечении недополучали необходимое количество жидкости и пищевых калорий. У большинства детей отмечались локальные отеки верхних и нижних конечностей, что по видимому может быть связано с гиперпродукцией эндогенной воды вследствие гиперкатаболизма, что наблюдается при тяжелых эндогенных интоксикациях [34,54] и нарушений функции почек.

Начало шока сопровождалось изменением температуры тела: субфебрильная температура отмечена у 84,0% больных, фебрильная у 12,5% и гектическая у 3,5%.

У всех больных выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые варьировали от умеренной тахикардии до тахикардии с регистрацией пульса 180 ударов в 1 минуту, снижением показателей АД менее 50/30 мм.рт.ст.

Характерным признаком септической инфекции являлся гепатолиенальный синдром. У исследуемых больных в 96,5% случаев отмечалось увеличение печени на 3-7 см, у 51% - увеличение селезенки на 2-4 см. У 6 детей, септическая инфекция осложнилась печеночной

недостаточностью, которая сопровождалась гипербилирубинемией за счет прямой фракции, возраставшей в крови до $76,3 \pm 1,8$ ммоль//л, и повышением в крови аспарагиновой и аланиновой трансаминаз. Нарушение функционального состояния характерно особенно для детей с тяжелым течением шока.

Тяжелым осложнением септической инфекции является геморрагический синдром. Нарушения системы регуляции агрегатного состояния крови, развивающиеся при ИТШ как в сторону усиления, так и уменьшения гемостатического потенциала, полиэтиологичны. Среди них следует выделить непосредственное влияние токсинов и ферментов бактерий на гемостаз, уменьшение синтеза свертывающих и противосвертывающих компонентов системы. Ведущим патофизиологическим звеном является диссеминированное внутрисосудистое свертывание [71,80, 91], активация которого определяется суммой этих патологических факторов. В наших наблюдениях у 7 детей (9,76%) отмечены проявления геморрагического синдрома, у 2 (3,44%) из которых его проявления были в легкой форме с петехиальными кровоизлияниями на туловище и конечностях.

Клинический анализ показал, что развитие ИТШ на фоне септицемии отмечено у 12 (20,68%) детей. Для этой формы была характерна быстрая генерализация, тяжелая интоксикация, выраженные метаболические нарушения. На фоне септикопиемии ИТШ наблюдался у 16 (27,58%) больных. Из данных представленных в таблице 2.2.6. видно, что в обследуемой группе детей с септикопиемией диагностировались различные пиемические очаги. Наиболее часто обнаруживалась деструктивная и абсцедирующая пневмония (63,17%). Клинические проявления ее характеризовались острой дыхательной недостаточностью; тахипноэ, нарушенным характером дыхания (раздуванием крыльев носа, втяжение межреберий), периоральным цианозом и акроцианозом, наличием физикальных данных при аускультации: сухих, мелкопузырьчатых и крепитирующих хрипов, типичной рентгенологической картиной.

Таблица 2.1.4.

Частота и локализация пиемических очагов у детей при инфекционно-токсическом шоке

Пиемический очаг	Абсолютное число	%
Абсцедирующая и деструктивная пневмония	22	37,93
Пиелонефрит	7	12,06
Язвенно-некротический энтероколит	5	8,62
Пиодермия	2	3,44
Абсцессы и флегмоны	4	6,89
Эксфолиативный дерматит	3	5,17
Остеомиелит и септический артрит	2	3,44
Перикардит	3	5,17
Гнойный отит	3	5,17
Не выявленные	7	12,06
Всего	58	100

Третьим по частоте, ведущим септическим очагом был язвенно-некротический энтероколит. О взаимосвязи язвенно-некротического энтероколита, сепсиса, ИТШ у детей раннего возраста существуют различные мнения. Так, [2,5,20,23,25,48] полагают, что микробная флора играет вторичную роль в патогенезе язвенно-некротического энтероколита у детей; первичными факторами являются врожденная недостаточность кишечника, перинатальная патология. [29,30,31] считают язвенно-некротический энтероколит проявлением “второй” болезни – дисбактериоза.

Однако клиническая практика в большей степени свидетельствует в пользу инфекционной теории, в качестве основной причиной язвенно-некротического энтероколита. Существенным моментом, способствующим бактериальному поражению кишечника, является избирательная циркуляторная ишемия кишечника, возникающая при экстремальных состояниях вследствие централизации кровообращения и тканевой гипоксии, наблюдающиеся при сепсисе и ИТШ у детей раннего возраста.

Диагноз язвенно-некротического энтероколита основывался на характерной клинической триаде: парез и дисфункция кишечника (срыгивание, рвота, диарея), наличия крови в кале. У всех больных парез

кишечника был II-III степени, сопровождался расширением венозной сети на передней брюшной стенке, болезненностью при пальпации. Септическая диарея, секвестрация жидкости в кишечнике приводили к развитию дизгидрий и дегидратаций. У 62,5% детей с язвенно-некротическим энтероколитом потеря массы тела в результате дегидратации достигала более 10%, у 37,5% - от 5% до 10%. Наряду с язвенно-некротическим, у 43 детей наблюдался катаральный энтероколит, который практически всегда предшествовал язвенно-некротическому поражению кишечника, наблюдаемый у больных с септицемией.

В зависимости от качественного соотношения потерь воды и электролитов поражение кишечника приводило к различным видам дизгидрий. Чаще наблюдался синдром внеклеточной дегидратации (55%), для которого характерно преобладание потерей солей над потерей воды и резкое снижение внеклеточной электролитной основы.

В случаях септического поражения желудочно-кишечного тракта, когда потеря воды вследствие рвоты, гипертермии, частого водянистого стула преобладали над потерей электролитов, нами наблюдался синдром внутриклеточной дегидратации (25%). Наряду с потерей массы тела, у этих детей отмечалась гипертермия, жажда, сухость кожных покровов при сохранении эластичности кожи, увеличении концентрации плазменного натрия более 155 ммоль/л.

У 3 детей (3,10%) клиника развивалась стремительно, потери воды и солей были эквивалентны, что приводило к тотальной дегидратации. В этих случаях потеря массы тела всегда была более 10%, отмечалось снижение тургора кожных покровов, заостренные черты лица, запавшие глаза, расстройства дыхания и сердечной сосудистой системы, а также неврологические нарушения.

У 5 (8,62%) был диагностирован пиелонефрит, однако во всех случаях поражение почек сочеталось с другими пиелитическими очагами (пневмония, отит, артрит), т.е. согласно нашим наблюдениям, пиелонефрит является, как

правило, не ведущим, а одним из очагов при септикопиемии у детей раннего возраста.

Как правило, во всех клинических классификациях сепсиса и ИТШ, в том числе и используемой нами, присутствует оценка тяжести состояния септического процесса. Примитивность данного критерия основана на субъективном, ассоциативном анализе клинических данных, зависящих от личных качеств и опыта врача.

Определение у обследуемых больных степени тяжести ИТШ при программе “Scringing “, проводившееся в момент постановки клинического диагноза, показало (табл. 2.1.5.), что у 41,86% клиническая картина соответствовала I степени тяжести ИТШ. В этой группе состояние оценивалось как средней тяжести, так и тяжелое, и не отмечено ни одного летального исхода. У 43,02% детей состояние соответствовало II степени тяжести, и клинически оценивалось как тяжелое и крайне тяжелое. У 15,13% больных состояние соответствовало III степени тяжести и оценивалось как крайне тяжелое и предагональное (рисунок 2.1.6) с уровнем летальности – 3,48% .

Таблица 2.1.5.

Прогнозирование исходов ИТШ у детей в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести ИТШ	Прогноз
I	Благоприятный, выход из состояния шока, при применении интенсивной терапии в течении 1-2 дней
II	Благоприятный, выход из шока при применении интенсивной терапии возможен в течении 2-3 дней
III	Неблагоприятный, при применении комплексной интенсивной терапии возможен выход из шока на 3-4 день, летальный исход возможен в первые 3 суток.

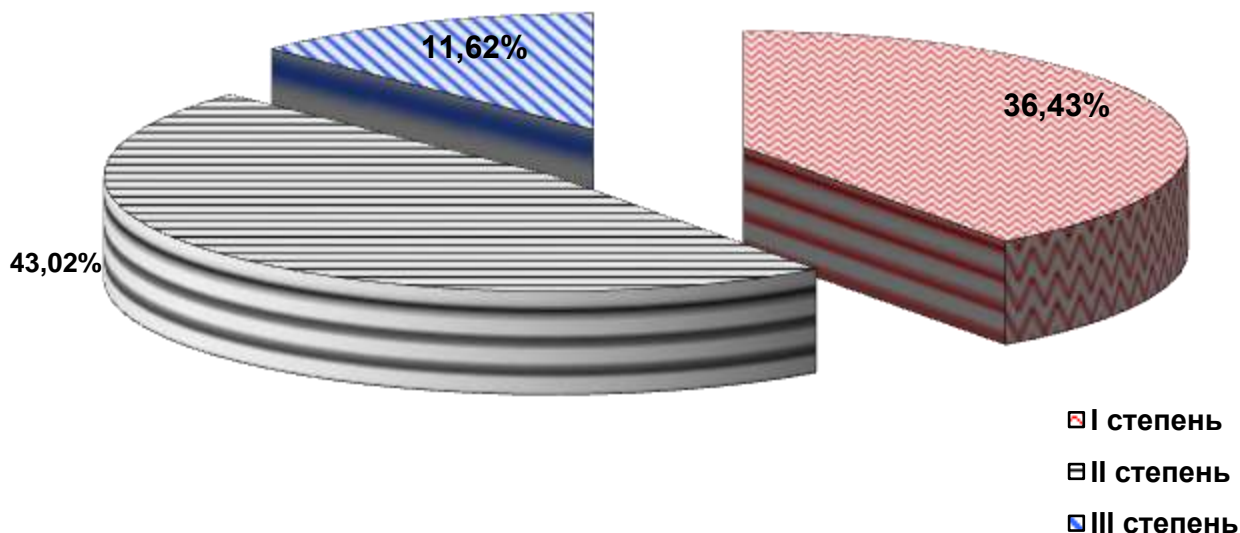


Рисунок 2.1.6. Степень тяжести инфекционно-токсического шока согласно программе “Scriming”

Таким образом, сравнительный анализ подтверждает тенденцию увеличения в последние годы более тяжелых форм ИТШ у детей раннего возраста.

Что же касается значительного уменьшения летальности в настоящее время у детей с II-III степенью тяжести ИТШ, то данное обстоятельство связано с включением в программу интенсивной терапии, ранее не применявшихся методов сорбционной детоксикации (энтеросорбции, гемосорбции), ГБО, плазмофереза, иммунокорректирующего препарата иммуноглобулина.

Большинство (76%) детей поступило в ОРИТ в септикопиемической стадии сепсиса с выраженными проявлениями шока. Картина заболевания характеризовалась наличием пиемических очагов (первичных и метастатических) проявляющихся в виде омфалита (2), пустулеза (14), гнойного отита (18), пневмонии (18), остиелита (2).

Общее состояние больных при поступлении выражалась в проявлениях интоксикационного синдрома в виде вялости, срыгивания,

рвоты, диарее, снижение аппетита, снижении массы тела, субфебрилитете, гипертермии. Клиническими проявлениями симптомов шока явились гемодинамические и органые нарушения, по степени выраженности которых выявлялась стадия шока.

В гиперкинетической (гипердинамической) фазе шока поступило 8 (13,79%) детей с характерными гемодинамическими и органными нарушениями. Отмечена централизация кровообращения с повышенными значениями артериовенозного давления, сочетающиеся с цианотичной бледностью кожных покровов, до мраморности, резко выраженным цианозом, холодностью конечностей. Неврологические нарушения проявлялись в виде спутанности сознания, загруженности, коллаптоидными проявлениями. Органые нарушения выявлены были в виде дыхательных расстройств с характерным частым и поверхностным дыханием, участием вспомогательной мускулатуры верхнего пояса и грудной клетки, раздуванием крыльев носа. При этом отмечалось беспокойство ребенка с двигательным возбуждением, частой смене положения в постели. Аускультативно выслушивалось затрудненное дыхание с массой разнокалиберных крепитирующих хрипов, плохой слышимостью дыхания в нижних отделах.

Гемодинамические проявления характеризовались нормальным или незначительно повышенным артериовенозным давлением, сниженным пульсовым давлением, частым пульсом. Тоны сердца в основном были приглушенными с систолическим шумом на верхушке сердца.

Нарушения со стороны пищеварительного тракта проявлялись в виде тошноты, позывами и нередко самой рвотой, отсутствием аппетита, отказом от пищи. Вместе с этим у части больных определялись боли в эпигастральной и околопупочной зонах. Диарея наблюдалась в 18% случаях, из которых у 7 больных зарегистрировано появление крови в кале.

Неврологические изменения соответствовали степени клинических проявлений шока. Интоксикационными проявлениями являлись нарушения в

виде беспокойств, возбуждений, спутанность сознания, а у наиболее тяжелых больных отсутствием сознания.

Развивающиеся гемодинамические и органые нарушения выражались также в нарушениях функции почек и печени, по-видимому, носящие интоксикационный характер.

В гипокинетической (гиподинамической) фазе шока поступило 16 (27,58%) детей септико-пиемической формы сепсиса. Основными проявлениями шока являлись гемодинамические сдвиги в виде снижения артериовенозного и пульсового давления, учащенным пульсом, глухостью сердечных тонов и слабым систолическим шумом. Соответственно гемодинамическим расстройствам выявлено изменение кожных покровов от бледности до серовато-цианотичного оттенка с холодностью конечностей. Дыхательные изменения характеризовались слабыми дыхательными движениями грудной клетки, выраженной одышкой, участием вспомогательной мускулатуры. В легких аускультативная картина рассматривалась как затрудненное дыхание с крепитирующими хрипами.

Неврологические симптомы, изменения деятельности ЖКТ, печени и почек были аналогичны предыдущей фазе.

В септицемической форме сепсиса с развивающейся картиной молниеносного шока поступило 4 (6,89%) больных. Состояние их расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое. Выраженные гемодинамические изменения носили в основном гиподинамический характер с нарастающими явлениями централизации кровообращения, резкими органными расстройствами проявляющимися в виде острой дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночно-почечной недостаточности - ми. Данная форма сепсиса протекала без явных пиемических очагов с очень тяжелым состоянием детей. Кожные покровы исследуемых, при поступлении были бледно-землистого оттенка, с распространенными отеками на конечностях, геморрагическими высыпаниями на туловище. Дети явно отставали в весе (до кахексии), отмечалась мышечная гипотония и

дистрофия. Угнетены были рефлексы, отсутствовало сознание, систолическое давление снижалось до 30 мм.рт.ст.

Клиническое бактериологическое обследование выявило чрезвычайно широкий спектр– 12 видов инфицирующих микроорганизмов, которые были высеяны у 51 детей в различных биологических жидкостях, что составило 87,93% от всех исследуемых. 22 (37,93%) положительных находок составила грамотрицательная флора, среди которой ведущее место занимали факультативные анаэробные палочки семейства Enterobacteriaceae Enterobacter –5 (8,62%), Klebsiella pneumonia –8 (13,79%), E.Coli – 3 (5,17%), Citrobacter - 3 (5,17%), Proteus Mirabilis–2 (3,44%), Ps.Vulgaris - 3 (5,17%). В 2 (3,44%) случаях из крови была высеяна аэробная палочка из семейства Pseudomonaceae - P.aeruginosa. В единичных случаях возбудителем сепсиса являлись грамотрицательные бактерии с неустановленной семейственной принадлежностью: сапрофит кишечника- A. Faecalis а также анаэробные бактерии семейства Bacteroidaceae.

Грамположительная флора составила 17 (29,31%) случаев всех положительных находок. Характерно, что среди возбудителей сепсиса из рода Staphilococcus преобладали его непатогенные штаммы: St. Epidermididis 7 (12,06%), и St. Saprofiticus 10 (17,24%).

Достаточно высокий удельный вес среди установленных нами инфицирующих агентов, относящихся к положительной флоре, заняли факультативные анаэробные кокки семейства Streptococcaceae – 12 (20,68%), среди которых преобладал патогенный стрептококк группы В –Str. Pneumoniae – 8 (13,79%)

В 7 (12,06%) случаях была диагностирована генерализованная грибковая инфекция, вызванная дрожжеподобными одноклеточными организмами Candida albicans. Следует подчеркнуть, что положительные находки грибной флоры в крови относятся и к периоду 1997-1999 гг., что свидетельствует о значительном увеличении грибковой инфекции в этиологической структуре сепсиса и ИТШ у детей раннего возраста.

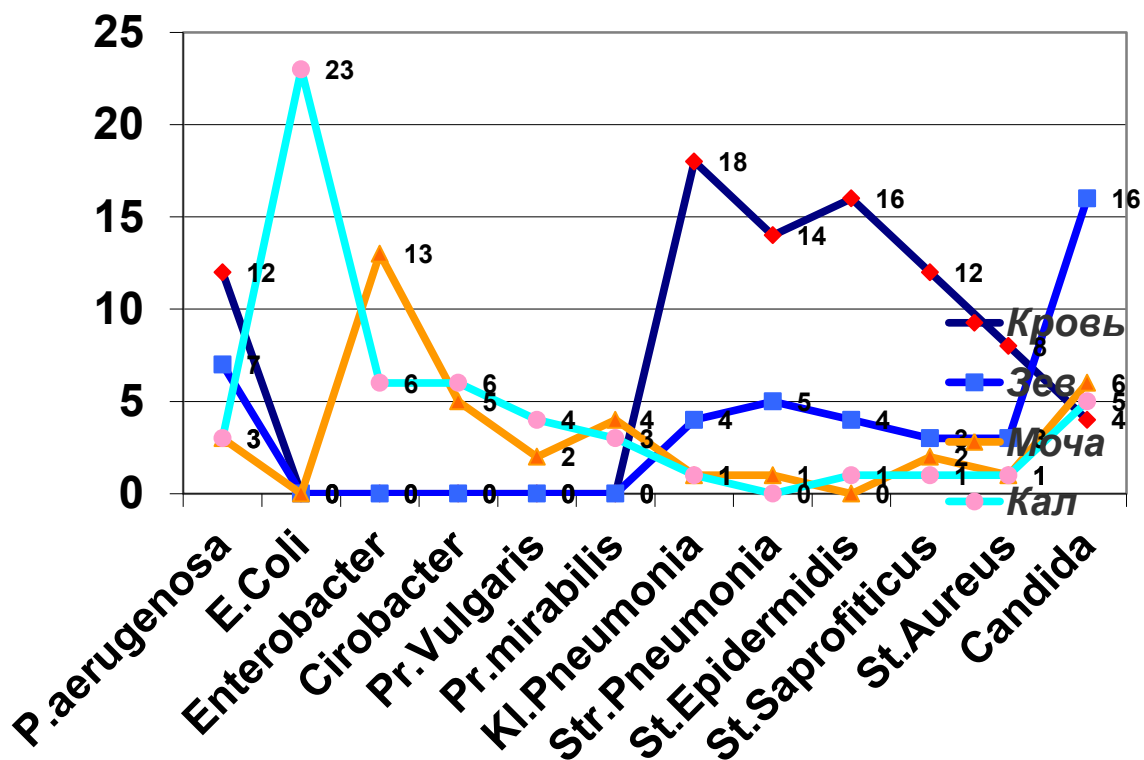


Рисунок 2.1.7. Этиологическая структура инфекционно-токсического шока у обследуемых детей (n=258)

Таблица 2.1.6.

Микробные ассоциации у детей с инфекционно-токсическим шоком

Микроорганизмы	Кровь	Моча	Кал	Зев	Кол-во детей	%
Candida+St.aureus+Kl.pneum	9				9	3,58
Candida + Citrobaacter + St.aureus		6			6	2,39
Ps.aeruginosa + Kl.pneum	2				2	0,79
Citrobacter + St.aureus			2		2	0,79
Candida + St.aureus+Ps.vulg		3			3	1,19
Candida+Enterobacter			2		2	0,79
Candida + Pr.vulgaris		2			2	0,79
Всего	11	11	4		26	9,56

У 7 (12,06%) детей диагностирована микст-инфекция, характеризовавшаяся высевом из крови пациентов до 2-3 микроорганизмов. Наиболее частым участником микробных ассоциаций были грибы рода *Candida* которые сочетались как с грамположительной, так и с грамотрицательной микрофлорой (рис. 2.1.7).

Значительный интерес представляет изучение взаимосвязи микробного спектра со степенью тяжести ИТШ, определенной по программе “Scrinig”. Из данных представленных на рисунке 2.1.8. данных видно, что тяжесть шокового состояния тесно коррелирует с видом ингибирующих микроорганизмов.

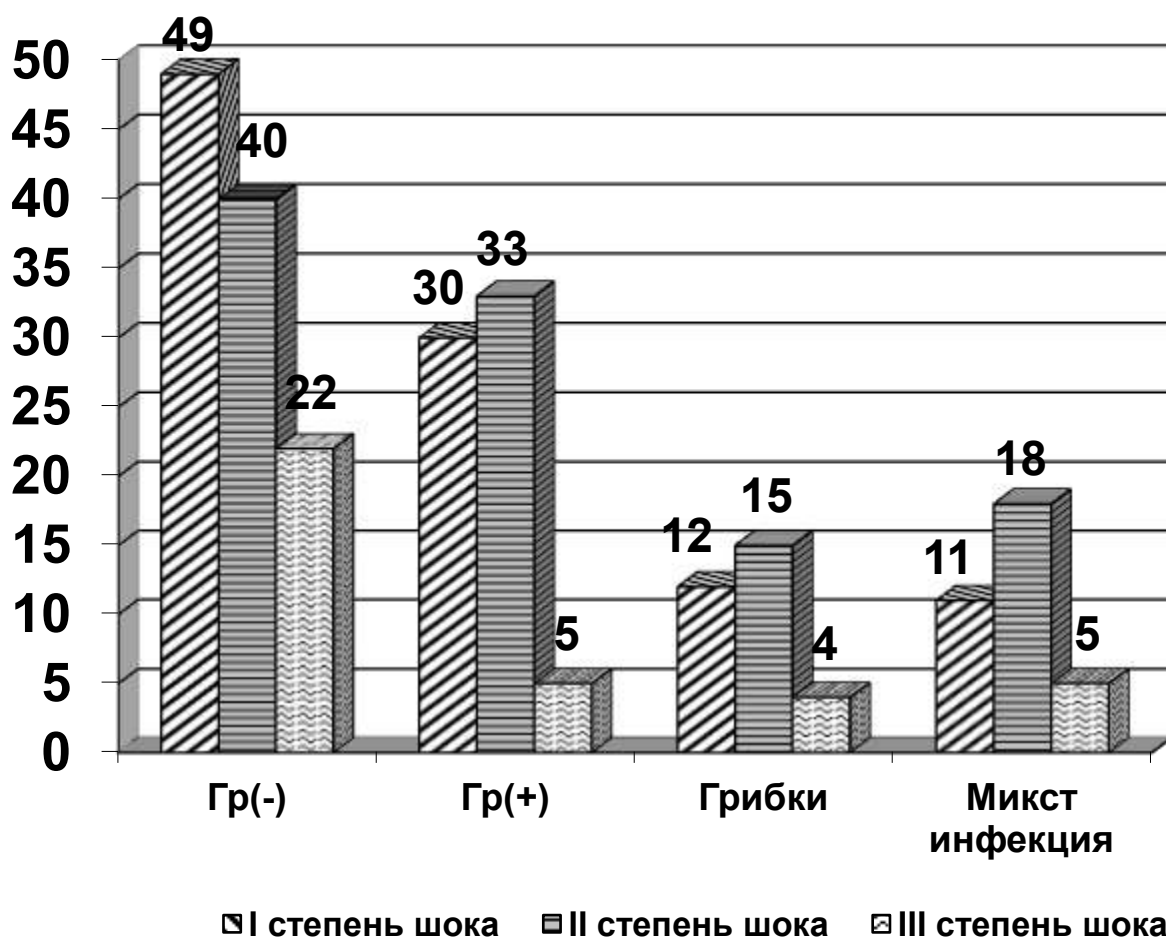


Рисунок 2.1.8. Результаты бактериологического исследования крови у детей с ИТШ в зависимости от тяжести процесса

Преобладание Гр.(-) микрофлоры, микст-инфекции в этиологической структуре у детей с наиболее тяжелыми формами ИТШ, по всей видимости, связано с более глубокими иммунологическими нарушениями вызванные Гр.(-) микробами. В значительном числе исследований [19,22,26,31,38,40], установлено, что грамотрицательный инфекционно - токсический шок сопровождается более значительными изменениями иммунологического статуса, чем шок вызванный грамположительными микробами. Эти изменения характеризуются более резким снижением уровня Т- и В-лимфоцитов, активной фракции субпопуляции Т-лимфоцитов.

Определение антибактериальной устойчивости инфицирующих микроорганизмов показало, что грамотрицательные штаммы, выделенные в крови у больных, резистентны к большинству антибиотиков, применяемых в клинике при лечении ИТШ у детей раннего возраста (рисунок 2.1.8).

Лишь уназин и цефобид, относящиеся к цефалоспорином последнего (4) поколения, внедряемые в клинику, обладают высокой химиотерапевтической активностью в отношении всех грамотрицательных и коагулазонегативных стафилококков (КОС).

Обобщая результаты клинического анализа, следует отметить, что структура и клиническая картина ИТШ в нашем регионе соответствует современным изменениям в характере бактериальных инфекций у детей раннего возраста. В большинстве случаев мы имели дело с ИТШ возникшим на фоне перинатального сепсиса, в возникновении которого существенную роль играли такие факторы как акушерская патология, гестозы, воспалительные заболевания матери, акушерские пособия. Важным моментом, отягощающим преморбитный фон, являлись также неинфекционная перинатальная патология, внутриутробная гипоксия.

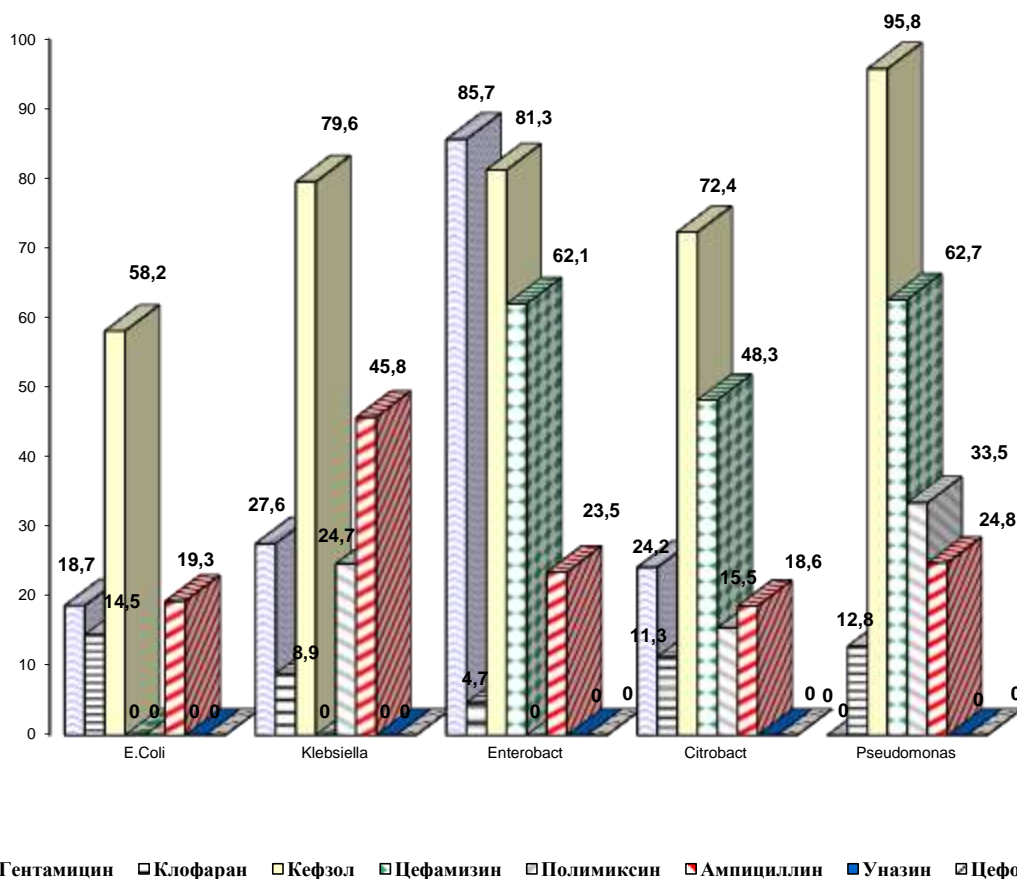


Рисунок 2.1.9. Устойчивость к антибиотикам инфицирующих микроорганизмов выделенных из крови у детей при ИТШ (в % штаммов устойчивых к антибиотикам)

Этиологическая структура сепсиса, и вследствие этого и ИТШ, в обследуемой группе детей характеризовалась чрезвычайно широким спектром инфицирующих микроорганизмов, среди которых преобладала грамотрицательная, условно-патогенная микрофлора, резистентная к большинству применяемых антибиотиков. Среди грамм-положительных микробов, высевавшихся из крови пациентов, определенное значение приобретают непатогенные штаммы стафилококка. Относительно высокий удельный вес среди идентифицированных возбудителей занимала грибковая флора, являющаяся и самостоятельным этиологическим фактором генерализованного кандидоза, и участником микробных ассоциаций. Следует отметить достаточно высокий уровень микс-инфекции.

2. 2. Методы исследования

Исследованы были дети в возрасте от 1 до 3 года с сепсисом находящиеся на лечении в ОРИТ клиники ТашПМИ.

Исследование проводилось в динамике: непосредственно при поступлении, на 3 и 5 сутки.

Больным проводились общеклинические и биохимические традиционные исследования:

- 1) Общий анализ крови, мочи, кала по общепринятой методике [78];
- 2) Электролиты плазмы: калий и натрий определяли на аппарате “Микролит” фирмы “КОНЕ” (Финляндия); кальций – ручным трилонометрическим методом [78].
- 3) Изменения свертывающей системы крови (ССК) определяли [78] [В.П.Балуда,1982] по данным времени свертывания крови – Ли-Уайт (ВСК), тромботесту, ретракции кровяного сгустка (РКС), толерантности к гепарину (ТГ), фибринолитической активности лейкоцитов (ФАЛ), протромбиновому индексу (ПТИ).
- 4) Определение мочевины сыворотки крови уреазным методом, набором реактивов Био-ла-Тест фирмы “La-Chema diagnostics” (Чехословакия) [78];
- 5) Биуретовым методом определяли уровень общего белка сыворотки крови [78];
- 6) Определение изменений средне-молекулярных пептидов (СМП) сыворотки крови [91] на спектрофотометре СФ-46 (ЛОМО, Россия) с расчетом индекса распределения по отношению показателей адсорбции на длинах волн 280 и 254 н.м.;
- 7) Изучение параметров центральной гемодинамики, проводили методом В.А. Короткова [88]: частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (АД сист), диастолическое (АД диаст), с математическим расчетом среднединамического (АД ср. дин.) артериального давлений.

8) Объем циркулирующей крови (ОЦК) рассчитывали по венозному гематокриту с применением табличных значений весовой части ОЦК. Рассчитывали: а) фактическое ОЦК (ФОЦК) делением веса тела на весовую часть ОЦК; б) должное ОЦК (ДОЦК) делением должного веса на весовую часть ОЦК; в) дефицит ОЦК определяли вычитанием должного ОЦК из фактического.

9) Центральное венозное давление (ЦВД) определяли аппаратом Вальдмана в подключичной вене, в положении больного на спине, на уровне средних границ сердца [88].

10) Методикой неинвазивной эхокардиографии, по известным формулам, на основании полученного показателя ударного объема (УО) - на ультразвуковом аппарате «Aloka SSD-260», фирмы Hitachi (Япония) с датчиком 3.5 Гц, располагаемым в четвертом межреберном промежутке по левому краю грудины определяли:

-ударный индекс (УИ – мл/м²) по формуле: $УИ = УО \text{ мл} / ПТ \text{ м}^2$ где ПТ – поверхность тела определяемая по номограмме;

-минутный объем крови (МОК) – л/мин по формуле; $МОК = УО \times ЧСС$
где ЧСС – частота сердечных сокращений;

-сердечный индекс (СИ - л/мин/ м²) по формуле: $СИ = МОК / ПТ$;

-общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС- дин.сек.см³) по формуле: $ОПСС = P_{\text{ср.}} \times 60 \times 1333 / МОК \text{ мл.}$

где $P_{\text{ср}}$ – среднее артериальное давление ($P_{\text{ср}} = АД_{\text{мин.}} + 1/3 \text{ АД}_{\text{пульсовое}}$).

11) Показатели кислотно-щелочного состояния (КЩС) в артериализованной капиллярной крови выявляли на аппарате «Easy Blood Gas» фирмы «Medica» (США): включающие определение водородного показателя (рН), парциального давления углекислого газа (PCO₂), стандартных бикарбонатов (SB), дефицит буферных оснований (BE), парциального давления кислорода (pO₂)

12) Количественную оценку интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови [13,40], путем определения уровня первичных продуктов окисления свободных жирных кислот – диеновых конъюгатов и конечных продуктов - шиффовых оснований - по следующей методике. Стекланный стаканчик с 2,7 мл дистиллированной воды помещали на магнитную мешалку. Затем добавляли 0,5 мл плазмы и через 3 мин быстро приливали 5 мл метанола и 4 мл хлороформа. Через 3 мин перемешивания добавляли 4 мл хлороформа и 4 мл дистиллированной воды. Потом раствор переносили в делительную воронку и оставляли на 1 час при температуре 4⁰С. После разделения сред отбирали хлороформовую часть. 2 мл. хлороформового экстракта высушивали в ротонном испарителе. После этого к сухому остатку добавляли 3 мл смеси метанол-гексан (5:1). Для определения диеновых конъюгатов объект спектрофотометрировали в области 233 нм против смеси метанол-гексан.

Для расчета концентрации ДК использовали величину молекулярного коэффициента экстинции $2,1 \times 10^5 \text{ м}^{-1} \text{ см}^{-1}$. Для выяснения концентрации ШО полученный хлороформный экстракт флуориметрировали на спектрофлуориметре «Шимадзу». Возбуждение осуществляли на длине волны 360 нм, результат снимали на длине волны 430 нм. В качестве стандарта использовали 0,1% раствор хинин сульфата в 0,1 н серной кислоте. Интенсивность флуоресценции хинина принимали за 100%. Конечный результат выражали в процентах флуоресценции на 1 мг липида/г. С целью определения активности процессов ПОЛ определяли хемолюминисценцию (ХЛ) сыворотки крови. ХЛ регистрировали на спектрометре 22028 RFT (ГДР) с ФЭУ-37 [Ashurova et al,1988]. К 2,8 мл фосфатного буфера рН 7,4 добавляли 200 мкл (микролитров) сыворотки крови. После термостатирования и перемешивания ингредиентов снимали фоновые значения, затем через катетер в кювету вводили 0,5 мл 350 мл Н₂О₂. Сумму свечения Е записывали в течении 3 минут, результат выражали в импульсах в минуту.

Повышенная интенсивность процессов ПОЛ рассматривается как одно из нарушений метаболизма липид в коррекции: активация ПОЛ сопровождается рядом изменений либо возникает при воздействии внешних факторов. Основным продуктом реагирующим с ТБК является МДА, образующийся при перокислении ненасыщенных жирных кислот, имеющие 2–3 диеновые связи, 2 молекулы ТБК реагируют с 1 молекулой МДА. К 3 мл сыворотки добавляли 3 л 1% H_3PO_4 и 1 мл 0,6 % ТБК и 0,1 мл раствора сернокислого железа (28 мг. $FeSO_4 \times 7ml H_2O$ в 10 мл. дистиллирован. H_2O), что соответствует 1 мкмоль в пробе. Пробирки ставили в кипящую водяную баню на 1 час. Затем пробирки охлаждали в холодной воде, добавляя 4 мл бутанола, тщательно перемешивали и центрифугировали 10 минут при 3 тыс. об//мин. Измеряется оптическая плотность верхней фазы при длине волны 535 нм против бутанола. Расчет проводили по формуле: $A = E_{оп} \times 10^6 \times 4ml = E_{оп} \times 85,47$. Коэффициент молярной экстинции МДА $= 1,56 \times 10^5 \text{ моль.см}^{-1}$ А-содержание МДА (в мкмоль//л или нмоль//мл) $4ml \text{ объем бутанола} \times 0,3\text{-объем сыворотки}$.

13) Исследования показателей клеточного иммунитета проводились моноклональным тестированием субпопуляций лимфоцитов периферической крови [43]; Т-лимфоциты (СД3), Т-хелперы (СД4), Т-супрессоры (СД8), Т-киллеры (СД16), В-лимфоциты (СД22) по мембранным маркерам методом спонтанного розеткообразования путем прямой иммунофлуоресценции с использованием антилимфоцитарных антител (НИИ иммунологии РФ).; В-лимфоциты, несущие рецепторы к эритроцитам мыши (ЕАС-РОК). Вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ) путем вычитания СД4 из СД8. Оценивали функциональную активность макрофагов в реакции фагоцитоза и вычисляли фагоцитарный индекс.

14) Методом простой радиальной иммунодиффузии в геле определяли гуморальный иммунитет в виде показателей иммуноглобулинов: Ig A, IgM, Ig G с использованием культуры стафилококкового штамма 209 (100А).

15) Для выяснения этиологии сепсиса проводили многопробное комплексное бактериологическое исследование [63] крови, зева, мочи, кала. Забор и посев крови проводили в стерильных условиях в 6 пробирках с сахарным мясопептонным бульоном и регенерированными средами А.Г.Тышко и Блаурокк – для выделения анаэробных микроорганизмов в соотношении 1:100, 1:1000, чтобы уменьшить бактериоцидные свойства крови и действие антибиотиков. Кровь для посева брали из вены при поступлении ребенка, до начала антибактериальной терапии. Параллельно готовили мазки для первичной микроскопии с окраской по Грамму. Посевы инкубировали в термостате при 37⁰С в течении 10 суток с последующим высевом на питательные среды: Эндо, кровяной агар, желточно-солевой агар, среду Сабуро, молочно-ингибиторную среду для энтерококков., среду Алешня для протей и кровяной агар для бактероидов. Последнюю среду помещали в микроанаэростат, откачивали воздух и заполняли трехкомпонентной смесью газов; 80% азота, 10% СО₂, 10% гелия. Идентификацию выделенных аэробных микроорганизмов проводили по А.Г.Тышко [1984] и использованием СИБ. Для расшифровки результатов применяли нумерический код по В.И.Покровскому (1985).

Мочу и мазки из зева для первичной бактериоскопии окрашивали по Граму и микроскопировали. Затем засекали петлей на чашки с кровяным агаром и ЖСА для получения изолированных колоний и инкубировали при 37⁰ С. Через сутки исследовали выросшие колонии. Для окончательного установления вида бактерии колонии пересекали в пробирки со скошенным питательным агаром, для получения чистой культуры. Через 24 часа делали посевы с целью определения их дифференциальных признаков.

Бактериологическое исследование фекалий проведено засеиванием их на среду Эндо для получения изолированных колоний. Посевы инкубировали при 37⁰С на 24 часа, делали мазок, окрашивали по Граму и микроскопировали. Материал из части колоний использовали для постановки реакции агглютинации на стекле со смесью ОВ-сывороток с антителами,

против наиболее распространенных серогрупп энтеропатогенных эшерихий. На 3 сутки проверяли агглютинабельность чистых культур в реакции агглютинации на стекле со смесью ОВ-сывороток, а затем с отдельными ОВ-сыворотками.

16) Антибиотико чувствительность выясняли методом серийных разведений в агаре Хоттингера с помощью штампа-репликатора [61,84].

17) Статистическую обработку полученных результатов [51] проводили на IBM с применением прикладных программ ВОЗ “Statgrap” при 1-ТашМИ. Определяли среднюю арифметическую величину, ее ошибку ($M \pm m$), стандартное и среднеквадратичное отклонение. Достоверность различий (P) выясняли согласно t-критериям Стьюдента, проводили коррелятивный анализ.

Выводы к главе II

Согласно поставленной цели исследований и вытекающим из нее задачам всем поступившим больным были проведены общеклинические и специальные методы исследований, направленные на формирование решений и реализации объективных показателей, свидетельствующие о тяжести септического процесса и нарушениях обменных процессов.

В связи с этим были проведены серии общеклинических, биохимических исследований крови, мочи, кала, смывов из зева. Помимо этого были применены инструментальные методы исследования гемодинамики (центральной и периферической), функций легких (дыхательные и недыхательные). Специальные методы исследований составляли изучение клинического состояния пациентов, гемореологические, гемостезиологические, бактериальное состояние крови и антибиотикограмму.

Все полученные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке по общеизвестной методике.

ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Факторы риска в возникновении ИТШ у детей раннего возраста при БЛЗ.

Среди наиболее важных моментов неонатальных факторов риска возникновения ИТШ у детей раннего возраста необходимо выделить острые и хронические заболевания матерей. На основании анамнестических данных были выявлены экстрагенитальные заболевания (таблица 2.1.4.), среди которых кариес зубов выявлен у 48 (82,75%) женщин, что могло способствовать изменению микрофлоры полости рта. В 15 (25,86%) случаях отмечен хронический пиелонефрит у сельских жителей, по поводу которого женщины получали лечения еще до беременности. У 7 (12,06%) женщин в анамнезе присутствовал ревматизм и они находились на диспансерном учете в среднем более 3 лет. В 6 (10,34%) случаях, по поводу хронических заболеваний ЖКТ матери получали амбулаторное лечение и профилактически – санаторно-курортное лечение. Хронические заболевания верхних дыхательных путей (хронический бронхит, тонзиллит) выявлен у 6 (2,32%) матерей, а 3 (1,16%) женщин находились на диспансерном учете по поводу хронической пневмонии, получая массивную антибактериальную терапию. В 17 (29,31%) случаях отмечена комбинация двух, а в 4 (6,89%) – трех параллельно протекающих заболеваний.

Анализ заболеваемости генитального характера, согласно полученным анамнестическим данным, свидетельствует о 7 (12,06%) случаях хронического аднексита у матерей из которых у 2 (3,44%) женщин он протекал в сочетании с хроническим пиелонефритом. Только в 5 (8,62%) случаях, в основном у матерей до 25 лет, экстрагенитальная и генитальная патология отсутствовала.

Таблица 3.1.1.

**Заболевания матерей до беременности
(экстрагенитальные и генитальные)**

№	Патология	Абс	%
1	Хронический пиелонефрит	17	29,31
2	Хронический кальпит, эндометрит	7	12,06
3	Заболевания сердечно-сосудистой системы	12	20,68
4	Заболевания желудочно-кишечного тракта	5	8,62
5	Заболевания верхних дыхательных путей	9	15,51
6	Кариес	52	89,65
7	Невыявленные	6	10,34

Естественно, что состояние здоровья матери не могло не сказаться на течении беременности. Изменение иммунологической реактивности организма, характерное для беременности, приводило к обострению хронических воспалительных процессов у 14 (24,13%) беременных и развитию острых инфекционных заболеваний у 29 (41,37%) женщин.

Анализ уровня заболеваемости матерей позволил сделать вывод, что наиболее поражаемым контингентом экстра и генитальными заболеваниями являются сельские жители.

Одним из важных признаков развивающегося сепсиса и ИТШ у детей является изменение веса тела ребенка. При поступлении у 48 (82,75%) детей выявлен дефицит возрастного веса (гипотрофия), что было характерно для детей с вяло текущим воспалительным процессом. В 6 (10,34%) случаях у детей выявлен избыточный вес (паратрофия), что в большинстве случаев характеризовало быстро развивающийся септический процесс. Только у 4 (6,89%) детей вес тела соответствовал возрастным нормативам.

Бактериальные факторы риска возникновения ИТШ у исследуемых детей характеризовалось мозаичными бактериальными посевами. Бактериологическое исследование выявило в 118 (45,73%) посевах присутствие Гр.(-) УП флоры, в 72 (27,90%) – Гр.(+), в 31 (12,01%) – Candida, в 34 (13,17%) – микст инфекцию.

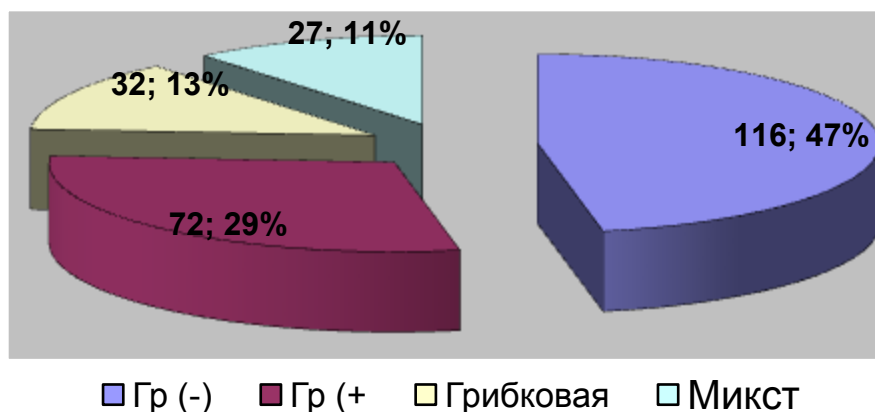


Рисунок 3.1.1. Этиологическая структура ИТШ у детей

Рассматривая распределение инфекции в исследуемых бактериологических материалах нужно отметить, что наибольшее количество патогенных микроорганизмов выделялось из крови (37,20%), со значительным посевом Гр.(+) флоры (19,37%), в то время как в фекалиях значительный перевес имеет Гр.(-) УПФ (18,99%) с минимальным присутствием Гр.(+) инфекта (1,16%). Большой акцент выделяемости инфекта в моче падает на Гр.(-) УПФ (10,85%) и кандидоз (2,32%). Флора высеваемая из зева в большинстве случаев представлена *Candida albicans* (4,83%), микст-инфекцией (6,97%) и Гр.(+) флорой (5,81%).

Сравнительная частота инфицирующих микроорганизмов, представленная в таблице 3.1.1, явствует о значительном выделении Гр.(-)УПФ (45,73%) и в частности *Ps.aeruginosa* (9,68%), *Kl.pneumia* (9,30%), *E.Coli* (10,07%), *Enterobacter* (7,36%)

Среди представителей Гр.(+) флоры (27,90%) наибольшая патогенность определена в 1 (28,70%) и во 2 (32,43%) группах, среди которых частота

высеваемости микроорганизмов рода *Streptococcus* больше встречается в 1 (7,35%) и во 2 (7,74%) группах, а штаммы патогенов из рода *Staphilococcus* выявлена в 4,64% и 6,19% соответственно, с единичными положительными результатами в 3 группе.

Высеваемость *Candida albicans* регистрировалось практически во всех исследуемых группах с большим перевесом во 2 группе (5,42%), но в перерасчете на количество высевов в группе, наибольшая патогенность определена в летальной (44,44%) группе.

Микробные ассоциации высевались в разнообразных сочетаниях, однако наиболее чаще встречались микроорганизмы в сочетаниях *Candida* + *St.aureus* + *Kl.pneumia* (4,26%), *Candida* + *Citrobacter* + *St.aureus* (3,10%), *Candida* + *St.aureus* + *Pr.Vulgaris* (2,71%), что в перерасчете на количество больных в группе превосходило у детей с тяжелым и крайне-тяжелым течением ИТШ. Необходимо отметить, что наиболее частым участником микробных ассоциаций являлись грибы рода *Candida*.

Определение антибиотикоустойчивости, к выявленным микроорганизмам, регистрирует значительную резистентность бактерий к широко применяемым антимикробным препаратам. Наиболее приемлемым, обладающим достаточной химико-терапевтической активностью по отношению в Гр.(-) и Гр.(+) микробам, выявляются цефалоспорины последнего поколения уназин и цефобид, внедренные в лечение многих воспалительных заболеваний.

Сравнивая результаты микробиологических данных, можно отметить отсутствие тенденции к нарастанию доли Гр (+) бактерий. Возрастет роль патенциально-патогенных микроорганизмов, колонизирующих слизистые оболочки ЖКТ, дыхательных и мочеполовых путей, среди которых Гр (-) УПФ занимает одно из ведущих ступеней. Несомненно, что генерализации микроорганизмов способствуют различные факторы, среди которых особая роль принадлежит перенатальным и постнатальным периодам. Эстафетная передача инфекции от матери к плоду и новорожденному зачастую является

решающей в предопределении развития септического состояния и ИТШ, в связи с неподготовленностью детского организма к борьбе с развивающимися непредвиденными обстоятельствами.

3.2. Гемодинамические изменения в развитии ИТШ.

Одновременное и разнонаправленное действие этиологических и патогенетических факторов ИТШ приводит к нарушению распределения кровотока и циркуляторной недостаточности даже на фоне нормального артерио-венозного давления и высокого сердечного выброса, вызывая тем самым гемодинамические изменения.

Исследование этиологического фактора развития ИТШ у детей раннего возраста (табл. 3.1.1) выявляет преимущественную бактериемию в 46% случаев обусловленную лавинообразным воздействием Гр.(-)УПФ во всех группах, составляющих более половины от общего числа всех микроорганизмов.

Для выявления токсического влияния микроорганизмов на гомеостаз исследование включало изучение гемодинамических расстройств с определением изменений общего и периферического кровообращения. При анализе изменений циркуляторного гомеостаза выявлено исходное повышение ЧСС во всех группах детей с понижением венозного давления относительно контрольных значений (табл.3.2.1). Если в I группе учащение сердечных сокращений составило более 1,47%, то во II группе он повысился на 4,16% ($P>0,01$). Одновременно с этим, понижение АД систол. составило 0,73% в I группе и 3,61% - во II группе ($P>0,05$).

Для более расширенной характеристики определены значения АД диастол и АД ср. динам. Если в I группе детей показатели АД диастол. снижены на 3,82% от контрольных значений, то данные АД ср. динам. - на 1,44% ($P>0,05$). Во II группе аналогичные показатели снижены на 21,0% и 15,44% соответственно ($P>0,01$).

Таблица 3.2.1. Гемодинамические показатели у детей (M±m)

№	Показатель	Контроль n=21	1 Группа n= 87	2 Группа n= 111	3 Группа n= 39
1	ЧСС уд . в 1 минуту	127,05±0,85	128,21±0,35	131,77±0,16	140,46±0,91
2	АД сист. мм.рт.ст	79,8±0,4	79,73±0,16	72,66±0,15	63,57±0,92
3	АД диас. мм. рт.ст	41,9±0,65	42,18±0,27	33,70±0,21	31,84±0,30
4	АД ср. динам. мм. рт. ст	54,81±0,47	54,63±0,21	46,75±0,12	42,78±0,39
5	ОЦК мл	408,9±32,95	427,8±15,87	425,47±13,41	407,05±22,2
6	ОЦП мл	240,3±21,82	244,9±8,9	245,27±7,93	248,7±14,9
7	ОЦЭ мл	178,2±11,99	182,1±7,6	179,23±5,66	158,0±9,6
8	УО мл	9,61±0,45	9,46±0,30	9,61±0,25	9,78±0,44
9	УИ мл/м ²	28,69±0,62	29,1±0,79	29,76±0,55	29,7±1,01
10	СИ л/мин..м ²	3,65±0,14	3,84±0,07	3,96±0,07	4,28±0,13
11	МОС л/мин.	1124,17±94,0	1190,9±42,91	1316,9±69,16	1335,7±65,0
12	ОПСС дин.сек/см ³	3821,14±210,0	4370,8±380,44	3358,39±230,3	2703,4±166,1
13	ШИ ед	1,35±0,01	1,55±0,009	1,93±0,11	2,18±0,02
14	ПД	38,35±0,79	37,91±0,37	37,91±0,57	32,58±0,5
15	ФИ %	0,672±0,01	0,71±0,012	0,70±0,013	0,69±0,01

Определение ОЦК, для оценки состояния циркуляторного гомеостаза при ИТШ имеет гораздо меньшее значение чем при других видах (травматический, геморрагический) шока [151]. Во-первых потому, что в условиях измененного сосудистого тонуса даже нормальное ОЦК может не соответствовать емкости сосудистого русла в ранние стадии ИТШ. Кроме того, нарушение равномерности кровотока и потеря плазмы через капиллярную мембрану, на фоне повышенной сосудистой проницаемости, проявляется малоизмененными или повышенными значениями ОЦК.

Данное предположение нашло отражение в развернутой характеристике ОЦК с выявлением его составляющих – ОЦП и ЭЦЭ. Исходные значения данных ОЦК в I группе больных были повышены на 13,90%; ОЦП – на 7,72%; ОЦЭ – на 16,74%, в то время как во II группе соотношение данных показателей составило 9,15%; 6,31%; 11,49% соответственно от контрольных значений ($P>0,05$).

Отличительными являются полученные результаты циркуляторного гомеостаза в III группе больных. Так данные ЧСС исходно повышены на 11,03% в отличие от контрольных значений. Однако значения АД систол. снижены на 21,32% с эквивалентными соотношениями АД диастол. – на 24,66% и АД ср. динам. – на 23,13% ($P>0,01$). Подтверждением резкого нарушения циркуляторных потенциалов в III группе служат сниженные исходные данные ОЦК – на 5,7%, ОЦП – на 9,03%, ОЦЭ – на 15,5% ($P>0,05$). На первый план при ИТШ выступают нарушения микроциркуляции, а артериальная гипотензия является поздним симптомом этой формы шока.

Анализ полученных данных у 9 детей (летальная группа) поступивших в шоковом состоянии 3 степени выявил глубокие изменения гемодинамики. Отмечено повышение ЧСС на 6,015%, АД диастол. – на 28,12%, АД ср. динам. – на 21,40% с одновременным повышением АД систол. на 19,50% от контроля ($P<0,005$).

При анализе данных ЭхоКГ, характеризующих исходное гемодинамическое состояние, были выявлены значительные изменения.

Параллельное повышение исходных значений УО, ФИ, МОС, ОПСС во всех группах исследуемых протекало на фоне снижения УИ, ПД, СИ, что свидетельствовало о гипердинамическом синдроме расстройства кровообращения.

В 1 группе больных выявлено повышение УО на 2,59%, ФИ – на 2,89%, МОС – на 8,08%, ОПСС – на 7,08% УИ на 3,87%, СИ – на 5,20% сопровождающееся снижением ПД – на 1,99% , характеризующее изменения в малом круге кровообращения со значительным повышением сосудистого сопротивления и проявлениями шокового состояния 1 степени (ШИ- $1,55 \pm 0,009$).

Во 2 группе выявлено повышение УО на 3,89%, ФИ – на 1,44%, МОС – на 19,18%, УИ – на 5,9%, СИ – на 8,49% с одновременным снижением ОПСС на 17,27%, ПД – на 4,93%, обуславливающих более существенное увеличение сосудистого сопротивления с повышением сердечного выброса и работы сердца, особенно левого желудочка. Шоковый индекс определен повышением на 26,14% от контроля, свидетельствующее о тяжелом течении.

В 3 группе детей зарегистрировано повышение УО на 10,23%, МОС – на 26,97%, УИ – на 6,08%, СИ- на 17,26% с параллельным снижением ФИ на 2,89%, ПД – на 17,40%, ОПСС – на 37,85% символизирующие глубокие изменения кровообращения в малом круге с резким повышением легочного сосудистого сопротивления с одновременным не стабильным увеличением сердечного выброса и сердечной деятельности. Шоковый индекс был повышен на 42,48% от контроля, что определило крайне-тяжелое течение шока в данной группе больных.

В группе детей с летальным исходом, при поступлении выявлено повышение УИ на 4,87%, МОС – на 0,32%, ФИ – на 8,69% со снижением УО – на 10,37%, ОПСС – на 20,25%, ПД – на 10,06%. Шоковый индекс определен повышением на 33,98%, расцененный как показатель крайне-тяжелого, декомпенсированного шока.

Анализ сопоставления общего и периферического кровообращения выявил определенную закономерность исходных изменений отражающих развитие гемодинамических расстройств при ИТШ.

Наиболее резкие изменения отмечены в малом круге кровообращения со значительным повышением легочного сосудистого сопротивления. Легочная гипотензия становится дополнительным фактором прогрессирования миокардиальной недостаточности. Четко очерченный стадийных характер развития циркуляторных расстройств, подтвержденные данными ЭхоКГ, находятся в прямо-пропорциональной зависимости от величин центральной гемодинамики.

Определенной зависимости вида или спектра микроорганизмов на развитие гемодинамических сдвигов у детей при ИТШ не прослежена. Гипердинамический синдром наблюдается практически во всех группах.

Более глубокие гемодинамические изменения выявляются у детей 2, 3 и летальной групп с преобладанием микроциркуляторных нарушений, резкими повышениями сосудистого и снижением легочного сопротивления со смежным повышением сердечной деятельности.

3.3. Метаболические изменения в развитии ИТШ.

Проведенные исследования выявили различия исходных результатов содержания основных электролитов в плазме крови, констатирующие подверженность к значительным колебаниям в различных группах больных.

Результаты исследований (табл. 3.4.1.) выявляют в 1 группе больных исходное повышение уровня калия в плазме крови на 1,87%, натрия – на 0,14% со снижением содержания кальция – на 1,16% от контрольных значений.

Несколько иначе выглядит картина исходных значений во 2 группе больных, представленные снижением калия в крови на 1,50%, натрия – на 0,84% и кальция – на 1,09% от контрольной группы.

В 3 группе больных отмечено повышенное значение уровня калия в крови, составившее 3,38%, кальция – 4,09% с одновременным снижением натрия – на 6,03% от контроля.

Результаты полученных данных в летальной группе свидетельствовали о исходном снижении калия на 12,40%, натрия – на 6,32% и кальция – на 0,58% от контрольных результатов.

Несомненно, что характер микрофлоры, уровень догоспитальной помощи и преморбитное состояние сыграли определенную роль в изменении баланса электролитов при развитии ИТШ.

Развивающаяся гипоксия у детей при ИТШ, на фоне БЛЗ, приводит к грубым метаболическим, электролитным нарушениям, которые могут оказывать влияние на процессы диффузии и ионный обмен, между клеточной и внеклеточной средами. В основе обеспечения барьерной и транспортной функции клетки лежит структурная организация биомембран.

Для подтверждения данной гипотезы был определен трансмембранный градиент основных показателей КЩС (табл. 3.2.1) в системе плазма-эритроцит у детей с различной степенью течения ИТШ при поступлении.

Рассматривая полученные исходные данные pO_2 в 1 группе больных нужно отметить лишь незначительное снижение показателя (на 0,030%), однако pCO_2 повышен на 2,06%, что в сумме повышенного значения ВЕ (на 2,89%), SB (на 1,9%) указывает на преобладание компенсированного респираторного ацидоза.

Несколько отличительны указанные исходные значения во 2 группе, где pO_2 понижается на 0,46%, pCO_2 – на 1,31% с повышенными результатами ВЕ (на 35,07%) и SB (на 3,86%) от контроля.

В 3 группе детей исходные данные представлены снижением pO_2 на 1,08% в то время как уровень повышения pCO_2 достигает 2,43% уровня с аналогичным повышением ВЕ (на 54,78%) и SB (на 2,17%) от контрольной группы, что можно расценить как проявления метаболического ацидоза.

Указанные результаты претерпевают более значительные исходные изменения в летальной группе больных где pO_2 снижен на 1,03%, pCO_2 на 11,61% с высокими данными ВЕ (на 69,85%) и SB (на 5,61%), регламентирующие субкомпенсированную форму метаболического ацидотического состояния.

Таблица 3.3.1.

**Исходные изменения уровня электролитов и КЩС
при ИТШ у детей ($M \pm m$)**

№	Показатель	Контроль n=21	1 Группа n= 87	2 Группа n= 111	3 Группа n= 39
1	Калий в крови ммоль/л	2,7±0,04	2,66±0,05	2,62±0,01	2,66±0,05
2	Натрий в крови ммоль/л	137,0±0,48	128,3±2,7	135,4±0,2	147,6±1,3
3	Кальций в крови м моль/л	1,69±0,02	1,76±0,01	1,64±0,01	1,7±0,01
4	pO_2 кПа	97,36±0,21	96,53±0,24	96,97±0,07	96,5±0,2
5	pCO_2 кПа	40,6±0,3	39,8±3,7	39,51±0,19	39,8±3,7
6	ВЕ ммоль/л	-3,46±0,07	-5,45±0,06	-4,66±0,014	-5,45±0,06
7	SB ммоль/л	16,6±0,24	17,03±0,1	17,19±0,07	17,03±0,1
8	Ht	0,41±0,03	0,42±0,001	0,42±0,009	0,42±0,001

Выявленные исходные изменения состояния КЩС у исследуемых больных свидетельствуют о большом разнообразии ее форм, что в известной степени связано с тяжестью гипоксического синдрома, преморбитным фоном, смежными изменениями обменных процессов, уровнем эндотоксикоза. Независимо от этого прослеживается коррелятивная связь между pO_2 , pCO_2 , ВЕ, SB и степенью тяжести ИТШ. Несомненно, что выраженные электролитные изменения и нарушения КЩС не могли не отразиться на гемокоагуляционных свойствах крови. Обладая высокой пластичностью и надежностью, система гемостаза не только успешно адаптируется ко многим физиологическим и патологическим изменениям, но и в широких пределах может коррелировать нарушения

жизнедеятельности организма, обусловленные патологией микроциркуляции связанной с внутрисосудистой активацией системы гемостаза.

Сдвиги защитного характера в функциональном состоянии системы гемостаза, при действии на организм различных факторов, обычно скоротечны, но иногда они перерастают в глубоко прогрессирующие патологические нарушения и становятся сами причиной или одним из важнейших звеньев патогенеза, подчас несовместимых с жизнью. Рассматривая исходные показатели (табл. 3.3.1) ВСК в 1 группе больных выявлено лишь незначительное его снижение (на 0,16%) с одновременным понижением данных ретракции кровяного сгустка (на 0,58%), не изменена реакция толерантности к гепарину. Однако на 1,32% повышено время рекальцификации плазмы, на 0,01% - ПТИ, на 2,08% - величина фибриногена А и на 1,37% - общего фибриногена.

Несколько иначе выглядит коагулограмма во 2 группе больных, где исходно ВСК повышен на 3,58%, толерантность плазмы к гепарину – на 5,36%, время рекальцификации плазмы – на 4,63%, ПТИ – на 0,074%, фибриногена А – на 14,62% с одновременным снижением ретракции сгустка на 4,59% и общего фибриногена – на 4,13% от контроля.

В 3 группе больных исходно определено достаточно веское изменение гемостаза проявляющееся в повышении ВСК на 15,63%, толерантности плазмы к гепарину – на 11,28%, время рекальцификации плазмы – на 36,42%, ПТИ – на 0,50%, фибриногена А – на 12,53% со сниженными данными ретракции сгустка на 12,4% и общего фибриногена – на 17,24% от результатов контрольной группы.

Показатели летальной группы отмечены исходным повышением ВСК на 10,34%, толерантности плазмы к гепарину – на 18,38%, время рекальцификации плазмы – на 4,30%, ПТИ – на 0,88%, фибриногена А – на 5,98% со снижением уровня ретракции сгустка на 10,09% и общего фибриногена – на 29,05% от данных в контрольной группе.

Результаты параметров гемостаза у детей при ИТШ свидетельствуют о гипокоагуляционной направленности системы с повышением агрегационной

активности. Наибольшие изменения гемостатических потенциалов исходно прослеживаются у детей с тяжелым и крайне-тяжелым течением ИТШ, сопровождающееся глубокими электролитными, иммунологическими и гемостатическими нарушениями. Несомненно, что большее влияние на систему гемостаза оказывает инфекционный фактор, подтверждающийся исходно грубыми изменениями у детей с субкомпенсированной и декомпенсированной стадией шока, и может рассматриваться как особый вид критического состояния сопровождающееся клиническими синдромами нарушения витальных функций.

Таблица 3.3.2.

Исходные изменения ССК при ИТШ у детей 1 группы (M±m)

№	Показатель	Контроль n=21	1 Группа n= 87	2 Группа n= 111	3 Группа n= 39
1	ВСК мин.	12,3±0,13	12,24±0,06	12,7±0,07	14,05±0,1
2	Ретракция кр. сгустка %	29,0±0,35	28,78±0,10	27,5±0,11	25,4±0,5
3	Толерантность к гепарину мин.	12,61±0,18	12,6±0,09	13,35±0,14	14,2±0,8
4	ВРП мин.	3,03±0,04	3,08±0,01	3,16±0,009	3,91±0,7
5	ПТИ %	94,45±0,2	94,39±0,08	94,46±0,06	94,6±0,1
6	Фибриноген А %	17,92±0,2	18,02±0,12	20,3±0,06	19,7±0,8
7	Фибриноген общий г/л	1,46±0,02	1,47±0,01	1,39±0,01	1,16±0,02

Проведенные исследования реализовали изучение интенсивности свободно радикальных реакций путем определения в плазме ДК, ШО, МДА, ХЛ образующихся при свободно-радикальной атаке полиненасыщенных жирных кислот сопровождающихся перегруппировкой метилен-разделенных двойных связей в сопряженную диеновую структуру.

Клиническая интерпретация полученных результатов ПОЛ и СМП, отражающих сложные метаболические процессы свидетельствует о повышении показателей, развивающейся интоксикации.

Рассматривая полученные исходные (табл. 3.3.3) показатели СМП в 1 группе больных необходимо отметить повышенный уровень данных на 2,77% с одновременными высокими значениями мочевины (на 2,13%), в то время как параметры общего белка снижаются на 0,84%. Система ПОЛ характеризовалась к данному сроку повышением МДА на 1,55%, ШО – на 0,03%, ХЛ – на 4,07%, ДК – на 3,63% от контрольных значений.

Отличительными явились исходные данные, выявленные во 2 группе с повышением СМП на 25,0%, мочевины – на 4,39% и снижением общего белка на 5,77% от контроля. В свою очередь показатели ПОЛ отмечены возрастанием МДА на 22,22%, ШО – на 5,65%, ХЛ – на 7,17%, ДК – на 7,47% от контрольных данных.

Наиболее существенные отклонения показателей выявлены в 3 группе, где уровень СМП повышен на 41,6%, мочевины – на 7,58% со снижением белка крови на 9,08% от контроля. К данному сроку показатели МДА отмечены с 37,77% повышением, ШО – с 10,7%, ХЛ – с 25,04%, ДК – с 29,30%, от данных контрольной группы.

Глубокие изменения указанных показателей определены в летальной группе детей, где СМП повышен до 44,4%, мочевины на 53,92%, со снижением общего белка крови на 8,60%. Регистрируемые конечные продукты ПОЛ были наиболее повышены в данной группе и уровень МДА достигал 38,66% рубежа, ШО – 12,28%, ХЛ – 28,71%, ДК – 30,38% от контроля.

Полученные исходные данные указывают на высокую интенсивность процессов ПОЛ у детей с ИТШ с параллельным увеличением уровня СМП, что одновременно с повышением мочевины в крови отражает возрастание эндотоксикоза, не зависимо от характера течения шока. Выявлена прямо-пропорциональная зависимость повышения СМП и интенсивности реакции ПОЛ от уровня мочевины и коррелятивная связь их от степени шока.

При анализе влияния инфекционного фактора на степень изменений выше приведенных показателей особая подчеркнутость выявлена у детей при тяжелом и крайне-тяжелом ИТШ с превалированием Гр.(-) УПФ (Kl.Pneumonia, E. Coli, Citrobacter).

Таблица 3.3.2.

**Исходные показатели развивающейся интоксикации
при ИТШ у детей 1 группы (M±m)**

№	Показатель	Контроль n=21	1 Группа n= 87	2 группа n=111	3 группа n=39
1	СМП мг/мл	0,369±0,005	0,37±0,001	0,45±0,0015	0,53±0,002
2	МДА ммоль/л	4,42±0,05	4,55±0,02	5,5±0,017	6,22±0,03
3	ШО %	153,95±0,65	153,7±0,22	162,5±0,9	170,8±0,57
4	ХЛ имп/мин	6179,3±98,0	6378,12±47,3	6594,1±45,7	77,38±28,7
5	ДК мкмоль/л	10,14±0,1	9,81±0,4	10,93±0,04	13,1±0,03
6	Общий белок г/л	52,33±0,67	51,68±0,39	48,95±0,2	47,31±0,33
7	Мочевина ммоль/л	7,51±0,07	7,65±0,01	7,84±0,01	9,38±0,31

3.4.. Комплексное лечение ИТШ у детей

В главе 1.3 были освещены вопросы интенсивной терапии ИТШ и помимо традиционных методов лечения представлена схема метаболической реанимации. Внедрение эффективных методов детоксикации, оптимизация антибиотикотерапии, коррекция метаболических нарушений и гипоксии позволит реально улучшить результаты лечения детей даже при критических состояниях, снизить частоту осложнений и летальность.

Учитывая чрезвычайно короткий срок, в течении которого можно надеяться на успех при лечении детей с ИТШ, применялись методы эффективного восстановления гомеостатических потенциалов. Для реализации данной методики были предусмотрены схемы терапии при гипердинамическом и гиподинамическом течении шока согласно степени тяжести.

Во всех группах больных применялись методы метаболической реанимации включающие инфузионную терапию с коррекцией водно-электролитного обмена, КЩС, энергетических сдвигов. Одновременно с этим вводились антибиотики 3 поколения цефалоспоринов – уназин, цефобид.

Для устранения развивающейся гипоксии всем детям в зависимости от степени тяжести ИТШ, на фоне относительной стабилизации гемодинамики на 24-32 часы от момента поступления, проводились от 3-10 сеансов ГБО по 1,4 Ати в изопрессии, в барокамере Ока-МТ.

Рассматривая полученные данные (табл.3.4.1) о количестве проведенных сеансов ГБО нужно отметить, что чаще всего осуществлялись 7 (26,74%) и 8 (30,62%) сеансовые курсы, составляющие 57,3% от всех данных процедур гипероксии.

Более детальный анализ количества проведенных методов гипероксии демонстрирует большую частоту их, осуществленных детям с тяжелым и крайне-тяжелым течением ИТШ.

Таблица 3.4.1.

**Количество проведенных сеансов ГБО
и ЭС при ИТШ у детей раннего возраста (абс)**

Количество сеансов	1 группа n=20		2 группа n= 21		3 группа n= 14		Летальная группа (3)		Всего n=58	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
ГБО	20	34,48	21	36,2	14	24,1	3	5,17	58	100
3-5	4	1,55	5	1,9	1	0,38	1	0,38	11	4,26
6	11	4,26	11	4,26	2	0,77	1	0,38	25	9,68
7	30	11,62	28	10,2	10	3,87	1	0,38	69	26,7
8	29	11,24	42	16,2	3	1,93	5	1,93	79	30,6
9	26	10,0	16	6,20	9	3,48	1	0,38	52	20,1
10	8	3,10	10	3,87	5	1,9	-	-	23	8,91
ЭС	20	34,48	21	36,2	14	24,1	3	5,17	58	100
7-10	3	1,16	2	0,77	-	-	1	0,38	6	2,32
11-15	24	9,3	25	9,68	3	1,16	2	0,77	54	20,95
16-20	57	22,09	57	22,0	12	4,65	6	2,32	132	51,1
21-25	22	8,52	24	9,30	12	4,65	-	-	58	22,4
26-45	2	0,7	3	1,16	3	1,16	-	-	8	3,10

Тяжесть состояния больных, выраженность эндотоксикоза требовала эффективных методов удаления токсических веществ, вследствие чего пациентам всех исследуемых групп проводились сеансы ЭС перорально введением карболена, а в особо тяжелых случаях - селективного гемосорбента СКН-2М. В табл. 3.4.1 представлены данные о частоте ЭС при ИТШ и наиболее оптимальным явились 16-20 кратные (51,16%) сеансы. Однако более длительно ЭС проведена (от 21-45 сеансов) детям тяжелой и крайне-тяжелой групп.

Рассмотренные в главе 2.2 и демонстрируемые в таблице 2.2.7 бактериологические исследования и антибиотикограммы выявляют наибольшую чувствительность высеваемых микробов к цефалоспорином 3 поколения

антибиотиков (уназин, цефобид). В соответствии с полученными данными экспресс метода, в комплексное лечение пациентов включены были препараты уназин или цефобид. Однако данные антибиотики применялись у детей зачастую на фоне других (гентамицин, кефзол, пенициллин, ампициллин, цефтриаксон).

Наиболее важным компонентом метаболической реанимации явилась иммунотерапия. В наших исследованиях применен высокоэффективный препарат – иммуноглобулин для внутривенного введения, вводимый на 24-32 часа от момента поступления в дозе 0,3 мл на кг массы тела однократно.

Результатом проведенного комплексного лечения с применением элементов МР явилась тенденция к стабилизации гемодинамики у исследуемых больных (табл. 3.4.2) к 3 суткам обследования, свидетельствующие об относительном снижении ЧСС во всех группах обследованных больных и одновременном повышении АД сист., АД диастол., АД ср. динам.

В 1 группе отмечалось снижение ЧСС к данному сроку на 4,98% с одновременным повышением АД сист. на 0,42%, АД диаст. – на 22,39%, АД ср. динам. – на 12,40% относительно контрольных значений. Однако к 5 суткам исследований отмечено более значительное снижение ЧСС (на 11,30%) и повышение АД сист. (на 2,3%), АД диаст. (на 22,39%), АД ср. динам (на 12,40%) ($p < 0,05$).

Гемодинамические показатели 2 группы больных свидетельствовали о снижении к 3 суткам данных ЧСС на 3,71% и повышении АД сист. на 4,84%, АД диастол. на 1,26%, АД ср. динам. – на 2,06% от контроля. Но более рациональные изменения достигнуты к 5 суткам, со снижением ЧСС до 6,95%, повышении АД сист. – на 17,06%, АД диаст. – на 39,55%, АД ср. динам. – на 27,83% ($p < 0,05$).

Данные гемодинамических показателей в 3 группе больных характеризовались к 3 суткам снижением ЧСС на 0,86%, повышении АД сист. – на 8,71%, АД диаст. – на 3,05%, АД ср. динам. – на 5,44% относительно контроля. Более значительное улучшение гемодинамики прослежено к 5 суткам, со снижением ЧСС на 7,19%, повышении АД сист. – на 18,30%, АД диаст. – на 24,41%, АД ср. динам. – на 21,40% от контроля.

Таблица 3.4.2.

**Показатели гемодинамики при лечении ИТШ у детей раннего возраста
(M±m)**

Показатель	контроль	1 группа	2 группа	3 группа
ЧСС уд в 1 мин	126,5±0,83	112,2±2,01	117,7±0,19	117,4±0,42
АДс мм.рт.ст	80,33±0,54	94,46±0,17	94,0±0,22	95,0±0,66
АДд мм.рт.ст	42,66±0,55	62,0±0,39	59,46±0,61	53,0±0,77
АД ср. дин мм.рт.ст	55,32±0,51	72,83±0,28	70,72±0,44	67,16±0,5
ОЦК мл	389,79±35,36	379,1±18,63	379,5±12,9	459,6±42,5
ОЦП мл	230,70±20,87	239,04±11,01	253,7±9,07	282,6±28,0
ОЦЭ мл	160,75±40,52	141,15±9,22	129,3±4,6	133,61±11,9
УО	9,25±0,53	9,16±0,37	9,51±0,25	9,83±0,86
УИ мл/м ²	28,10±0,84	28,56±0,89	29,72±0,66	29,77±1,28
СИ л/мин.м ²	3,65±0,14	3,79±0,11	3,99±0,1	4,25±0,18
МОС л/мин	1104,9±109,7	1120,1±55,4	1227,6±36,7	1407,0±123
ОПСС дин сек/см ²	4059,8±291,4	4142,8±232,4	3611,4±786	2326,2±240

Характер гемодинамических показателей в летальной группе больных также имел относительную тенденцию к улучшению. Так, если к 3 суткам выявлено снижение ЧСС на 0,71%, то к 5 суткам оно достигало показания 6,32% от контроля. Повышение АД сист. к суткам достигало 4,66%, АД диаст. – 3,52%, АД ср. динам.- 2,02% а к 5 суткам выраженность повышения АД сист. проявилось 15,56%, АД диаст. – 15,79%, АД ср. динам – 14,80% показателями (p<0,05).

Проводимые мероприятия ознаменовались также восстановлением ОЦК и его составляющих. В 1 группе больных к 5 суткам величина ОЦК снизилась на 2,72%, ОЦЭ – на 12,19%, ОЦП – повысилось на 3,81% от контроля. К данному сроку, во 2 группе, отмечено снижение ОЦК на 2,61%, ОЦЭ – на 19.56%, с одновременным повышением ОЦП – на 9,96% от контроля. Однако к 5 суткам в

3 группе выявлено повышение ОЦК на 17,93%, ОЦП – на 22,4% не смотря на снижение данных ОЦЭ – на 16,88% ($p < 0,05$).

Детям с декомпенсированной формой ИТШ (летальная группа) методы МР проводились вместе с ЭКД, в связи с чем полученные результаты будут описаны ниже.

Проведение методов МР в ранние периоды шокового состояния приближало указанные показатели к уровню контрольных значений уже к 5 суткам наблюдений, с улучшением уровня систолического, диастолического давлений на фоне снижения ЧСС и относительного нивелирования уровня ОЦК, за счет плазменного компонента.

Применение иммуноглобулина в комплексном лечении ИТШ позволило определиться с его влиянием на гуморальное и клеточное звенья иммунитета (табл. 3.4.3). Независимо от клинического течения ИТШ иммуноглобулин вводился однократно, внутривенно с последующим определением изменений иммунограммы. Рассматривая полученные результаты на 3 сутки проводимых исследований, выявлено повышение в 1 группе детей уровня СД3 – на 13,13%, СД4 – на 31,3%, ИРИ – на 26,27% с одновременным снижением СД8 – на 9,06%, СД16 – на 19,72%, СД22 – на 29,0% от контрольных значений. К данному сроку во 2 группе больных отмечена аналогичная картина изменений с повышением СД3 – на 11,22%, СД4 – на 31,35%, ИРИ – на 24,0% и снижением СД8 – на 9,20%, СД16 – на 21,68%, СД22 – на 26,22% от контроля. Лишь незначительно отличались показатели в 3 группе к данному сроку лечения, регистрируемые повышением СД3 – на 13,91%, СД4 – на 36,97%, ИРИ – на 25,54% и снижением СД8 – на 4,63%, СД16 – на 18,5%, СД22 – на 23,61% от контрольных данных ($p < 0,05$).

Анализ особенностей гуморального иммунитета и реакции фагоцитоза, при проведении данного вида лечения, позволили выявить к 3 суткам повышение в 1 группе Ig A - на 9,3%, Ig M – на 20,0%, Ig G – на 16,6%, фагоцитоза – на 44,4%, фагоцитарного индекса – на 13,03% с одновременным снижением уровня ЦИК – на 27,94% от контроля. Несколько медленнее

восстановление данных показателей прослежено во 2 группе, где к данному сроку уровень повышения Ig M составило 15,58%, Ig G – 11,11%, фагоцитоза – 44,8%, фагоцитарного числа – 23,34% со снижением ЦИК – на 20,8% и Ig A – на 8,13% от контрольных значений ($p<0,05$).

Таблица 3.4.1.3.

**Показатели иммунитета при лечении ИТШ у детей раннего возраста
($M\pm m$)**

	Показатель	контроль	1 группа	2 группа	3 группа
1	СД3 %	30,9±0,56	43,08±0,22	42,47±0,1	42,77±0,2
2	СД4 %	33,20±0,64	53,67±0,29	53,55±0,3	55,0±0,38
3	СД8 %	21,4±0,11	17,47±0,02	18,4±0,04	19,43±0,1
4	СД 16 %	18,91±0,22	12,51±0,11	12,5±0,08	12,46±0,2
5	СД 22 %	19,14±0,62	10,03±0,1	10,2±0,07	10,9±0,15
6	ИРИ	1,37±0,03	2,4±0,007	2,27±0,01	2,21±0,01
7	Ig A г/л	0,86±0,08	0,73±0,007	0,79±0,01	0,75±0,02
8	IgM г/л	4,3±0,03	5,16±0,01	4,97±0,02	4,64±0,06
9	Ig G г/л	0,36±0,003	0,36±0,001	0,38±0,003	0,38±0,03
10	ЦИК	74,08±0,78	53,38±0,43	58,6±0,57	68,1±0,6
11	Фагоцитоз	54,0±0,76	53,76±0,29	78,24±0,3	75,6±0,49
12	Фаг индекс	11,35±0,15	11,29±0,07	11,59±0,05	11,8±0,04

Рассматривая влияние методов МР, на уровень электролитных сдвигов к 3 суткам исследований, можно отметить относительное повышение калия, натрия и кальция в крови. Так, в 1 группе, к данному сроку показатель калия повышался на 22,38%, натрия – на 3,54%, кальция – на 28,82% от контроля. Однако к 5 суткам величина указанных электролитов более возросла: калия – на 38,05%, натрия – на 18,75%, кальция – на 50,0% ($p<0,05$).

Во 2 группе, показатель калия к 3 суткам повысился на 27,23%, натрия – на 2,70%, кальция – на 33,52%, в то время как к 5 суткам возрастание данных

электролитов более значительно: калия – на 37,68%, натрия – на 14,687%, кальция – на 52,94% от контроля ($p < 0,05$).

Несомненно, что корригирующая интенсивная терапия способствовала регуляции электролитных сдвигов, но и МР внесла свою лепту в нивелировании обменных процессов.

Проявлением стабилизации метаболических процессов явилось также устранение ацидотического состояния (табл. 3.4.4). Нивелирование КЩС было заметно уже к 3 суткам исследований, когда pO_2 в 1 группе больных повысился на 1,07%, SB – на 15,59% с одновременным снижением pCO_2 – на 10,52%, BE – на 17,37%, Ht – на 7,3% от контроля.

Результаты данных от 3 суток в 2 группе свидетельствовали о повышении pO_2 – на 0,4%, SB – на 20,86%, в то время как определилось повышение pCO_2 – на 12,59%, BE – на 6,5%, Ht – на 9,75% с дальнейшим снижением pCO_2 – на 24,67%, BE – на 21,65%, Ht – на 17,07% от контрольных значений.

Таблица 3.4.4.

Показатели уровня электролитов и КЩС при лечении ИТШ у детей раннего возраста (M±m)

Показатель	Контроль	1 группа	2 группа	3 группа
Калий моль/л	2,66±0,22	3,7±0,26	3,69±0,02	4,13±0,06
Натрий моль/л	136,64±0,46	162,4±0,4	156,8±0,33	161,7±0,4
Кальций моль/л	1,71±0,022	2,55±0,018	2,60±0,019	2,66±0,03
pO_2 к ПА	12,99±0,18	13,22±0,064	13,20±0,04	13,17±0,1
pCO_2 кПА	40,07±0,31	4,35±0,21	4,02±0,2	3,83±0,46
BE	-3,45±0,08	2,07±0,16	-2,75±0,01	-3,14±0,03
SB	16,54±0,23	23,13±0,15	22,33±0,37	22,85±0,2
Ht	0,41±0,003	0,35±0,02	0,34±0,001	0,3±0,001

Длительность сеансов ЭС повлияло на состояние КЩС в 3 группе больных, когда не смотря на тяжесть состояния уровень pO_2 к 3 суткам

повысился на 0,22%, SB – на 21,4% с одновременным снижением pCO₂ – на 19,16%, BE – на 20,22%, Ht – на 9,75%. К 5 суткам выявлено более существенное повышение pO₂ – на 1,38%; SB – на 38,14% с одновременным снижением pCO₂ – на 28,14%; BE – на 10,54% от контроля.

Одним из наиболее частых осложнений ИТШ считается нарушение гемостаза. В наших исследованиях выявлено довольно значительное нарушение коагуляционной функции крови. Вместе с тем, своевременно предпринятые мероприятия и методы МР позволили активизировать коагуляционные и плазменные звенья системы гемостаза, за счет устранения гипоксического и гипоксемического синдромов, уменьшения токсического влияния микроорганизмов (табл.3. 4.5.)

При анализе системы гемостаза, на 3 сутки исследований в 1 группе отмечено снижение ВСК на 13,21%; толерантности крови к гепарину – на 24,32%; время рекальцификации плазмы – на 29,13%; фибриногена А – на 12,45%, в то время как выявлено повышение общего фибриногена – на 29,45% от контроля.

Таблица 3.4.5.

**Показатели гемостаза при лечении ИТШ у детей раннего возраста
(M±m)**

Показатель	Контроль	1 группа	2 группа	3 группа
ВСК мин	12,3±0,14	7,1±0,14	6,87±0,1	7,2±0,35
Ретракция кр. сгустка %	28,83±0,42	41,7±0,21	42,2±0,18	40,3±0,89
Толер. к гепарину мин	12,5±0,19	7,68±0,08	8,89±0,1	9,1±0,23
ВРП мин. сек	3,02±0,052	2,25±0,007	2,25±0,01	2,26±0,01
ПТИ %	94,5±0,23	97,8±0,05	97,08±0,2	97,9±0,1
Фибриноген А %	17,75±0,27	14,88±0,13	14,0±0,17	13,6±0,16
Фибриноген общ г/л	1,46±0,025	2,37±0,018	2,22±0,032	2,22±0,03

Продолжение проведение методов МР определило положительную тенденцию гемостатических потенциалов, со снижением ВСК к 5 суткам на 42,41%; толерантности крови к гепарину – на 38,56%; время рекальцификации плазмы – на 25,49%; фибриногена А – на 25,0% с повышением ретракции кровяного сгустка – на 44,77%; ПТИ – на 3,49%; общего фибриногена – на 62,32% от контроля.

Более длительные сеансы ЭС и интенсивность методов МР определили определенную тенденцию в группе с тяжелым и крайне-тяжелым течением ИТШ.

Во 2 группе больных ВСК к 3 суткам снизилось на 14,51%; толерантность крови к гепарину – на 9,2%; время рекальцификации плазмы – на 21,52%; фибриногена А – на 3,83% с повышением ретракции кровяного сгустка – на 19,56%; ПТИ – на 2,19% и общего фибриногена – на 18,49% от контроля. К 5 суткам исследований реакция системы гемостаза активизировалась, что выразилось в снижении ВСК на 44,28%; толерантности крови к гепарину – на 28,88%; время рекальцификации плазмы – на 25,49%; фибриногена А – на 20,0% с одновременным повышением ретракции кровяного сгустка – на 46,65%; ПТИ – на 3,38%; общего фибриногена – на 58,90% от контрольных значений.

Не зависимо от крайне тяжелого состояния больных в 3 группе, проведение МР способствовало улучшению системы гемостаза, со снижением потенциала гиперкоагуляции. Сказанное подтверждается снижением к 3 суткам ВСК на 8,35%; толерантности крови к гепарину – на 8,8%; время рекальцификации плазмы – на 50,66%; фибриногена А – на 5,35% с утвердительным повышением ретракции кровяного сгустка – на 13,77%; ПТИ – на 2,27%; общего фибриногена – на 4,10% от контроля.

В данной группе, к 5 суткам отмечена определенная направленность к восстановлению гемостаза, хотя и в меньшей степени, чем в 1 и 2 группах.

Потенциал свертывания крови к данному сроку снизился на 41,60%; толерантности крови к гепарину – на 27,2%; время рекальцификации плазмы – на 25,16%; фибриногена А – на 23,38% с повышением ретракции кровяного

сгустка – на 39,78%; ПТИ – на 3,69%; общего фибриногена – на 52,05% от контроля.

Таким образом, сравнительный анализ исследования системы гемостаза у детей показывает, что в динамике проведения методов МР потенциал гиперкоагуляции снижается, возрастает функциональная активность тромбоцитарного звена и плазменных факторов.

Данное положение нашло свое отражение в результатах СМП мочевины и инградиентов ПОЛ. К 3 суткам исследований, на фоне проводимых активных лечебных мероприятий МР, в 1 группе отмечено снижение СМП на 13,88%; мочевины – на 4,67% с аналогичным уменьшением активности процессов перекисления, со снижением его инградиентов: МДА – на 13,55%; ШО – на 12,18%; ДК – на 10,16%; ХЛ – на 29,30% от контроля. К 5 суткам достигнут более положительный результат, отмечено снижение СМП на 27,7%; мочевины – на 10,62%; МДА – на 26,44%; ШО – на 52,09%; ДК – на 19,24%; ХЛ – на 44,10% от контрольных значений.

Клиническое течение тяжелой степени шока у детей характеризовалось более выраженными симптомами интоксикации и глубокими изменениями метаболических нарушений. В процессе лечения, методы МР оказали определенный положительный эффект в купировании эндотоксемии, что выявило к 3 суткам во 2 группе больных снижение СМП на 11,11%; мочевины – на 3,85%; МДА – на 5,55%; ШО – на 4,29%; ДК – на 5,52%; ХЛ – на 18,9% от контрольных значений. К 5 суткам значения указанных показателей значительно снизились, так СМП – на 19,44%; мочевины – на 3,05%; МДА – на 23,77%; ШО – на 44,11%; ДК – на 19,05%; ХЛ – на 34,32% от контроля.

Самый низкий уровень положительных результатов зафиксирован в 3 группе обследованных, когда к 3 суткам уровень СМП снизился на 31,15% от исходного; показатели мочевины также уменьшились на 7,03%; МДА – на 8,22%; ШО – на 2,47%; ДК – на 10,26%; ХЛ – на 5,47%; от контроля. Дальнейшее проведение методов МР способствовало снижению СМП к 5 суткам на 22,2%; мочевины – на 12,08%; МДА – на 19,77%; ШО – на 39,26%; ДК – на

7,9%; ХЛ – на 29,61% от контроля, что отражает положительную динамику течения шокового периода, не смотря на выраженность клинических симптомов.

Таким образом, развитие ИТШ и степень выраженности интоксикации было связано с тяжелым течением БЛЗ и осложнений от проведенной терапии на догоспитальном этапе, что предопределило программу дальнейших мероприятий. Установленная более тесная корреляция показала, что выраженный токсический синдром, в клинической картине ИТШ в большей степени зависит от метаболических сдвигов, как результат генерализации инфекции. Анализ эффективности лечения методом МР выявил определенную тенденцию к улучшению гомеостатических потенциалов и их причинную взаимосвязь, основанную на эффективном купировании объемно- жидкостного фактора активности детоксикационного процесса. Данный механизм обусловлен эффективным удалением токсинов, устранением проявлений гипоксического синдрома, повышении сенсбилизации организма под влиянием компонентов МР.

Таким образом, подтверждается очень важный тезис, что полноценный и своевременный контроль гемодинамических и метаболических показателей обеспечивает проведение целенаправленной корригирующей терапии, с эффективностью течения клинической картины шока.

При проведении МР удалось получить достоверно более высокий ($p < 0,05$) уровень положительных результатов при купировании проявлений шока в 1 и 2 группах, чем у пациентов 3 и летальной групп. Увеличение доли отрицательных результатов в 3 и летальной группах предопределили такие грозные неотложные состояния как ОПН, ОДН, ОССН при которых летальность достигла 15,1%. В связи с этим, прогностически неблагоприятными являются такие факторы риска, как перинатальный сепсис, обусловленный ГР.(-) УПФ с длительным амбулаторным лечением у детей первых трех месяцев от рождения.

Выводы к главе III.

В данном разделе вынесены на обсуждение результаты проведенных исследований у детей раннего возраста с ИТШ. Все изучаемые параметры, согласно плану исследований, проводились во всех группах в идентичные сроки наблюдений (1,3,5,7, сутки) с обозначением наиболее рациональных и показательных лабораторно-биохимических результатов.

Выделение исходных показателей гемодинамики, времени свертывания крови, КУЩС, иммунологических параметров, процессов ПОЛ определило тяжесть состояния пациентов в отдельно взятых группах. Несомненно, что наиболее тяжелые пациенты выделялись достаточно критическими данными лабораторных данных. Выявлены лабильность как центральной, так и периферической гемодинамики, что соответствует тяжести ИТШ. Доказательством глубины тяжелого процесса изменений гомеостаза служили показатели свертывающей системы, среди которых уровень ПТИ, ВРП, ВСК явно склонялись к гипокоагуляционным параметрам. Электролитные сдвиги продемонстрированы в виде гиперкалиемии, гипернатриемии, гипокальциемии, обусловленные гиповолемией, гипопротеинемией. Иммунологические показатели свидетельствовали о серьезных сдвигах клеточного звена и относительных изменениях гуморального отдела в начальных периодах ИТШ.

В лечении шока прослежены определенные этапы, каждому из которых соответствуют определенные позиции изменений гомеостаза. С целью коррекции возникающих изменений и нивелирования сдвигов разработана тактика лечебной программы, включающая методику «метаболической реанимации». Данная схема лечебных мероприятий включает в себя детоксикационные методы в виде энтеросорбции «карболеном», инфузионной терапии, антибактериальной, стимулирующей, витаминотерапии.

Как результат проведения лечебного процесса, прослежены и сопоставлены результаты на 3,5,7, сутки госпитализации и в табличном варианте представлены полученные данные центральной и периферической

гемодинамики, электролитных сдвигов, КЩС, иммунологических параметров. Проведенный анализ выявил преимущественное и эффективное воздействие предложенной методики лечения с рекомендациями и поэтапным воздействием на гомеостаз детского организма при ИТШ.

Определенное значение выделено относительно выявленного пейзажа бактериальной флоры, преимущественное значение приобретает Гр(-) УПФ распространение которой вызывало серьезные нарушения деятельности внутренних органов. Применение 4 поколения цефалоспоринов, согласно антибиотикограммам, установило преимущество статического и бактериоцидного действия уназина и цефамизина.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важности информации заведомо продуцированных изменениях в организме детей раннего возраста при ИТШ. Раннее начало терапии, включающие разнонаправленные элементы лечебного процесса позволяют сократить сроки лечения и эффективно влиять на состояние пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значение септической инфекции в общем контексте проблемы заболеваемости и смертности детей раннего возраста определяется не только особенностями современного неонатального и перинатального сепсиса, но и реальными перспективами влияния на здоровье будущего поколения. Ретроспективный анализ клинических, эпидемиологических особенностей бактериальных инфекций у детей раннего возраста, проводимый исследователями в различных регионах мира, позволяет сделать неутешительный вывод о том, что несмотря на значительное улучшение противоэпидемических мер, удельный вес сепсиса и ИТШ в структуре заболеваемости и смертности остается стабильной величиной, при этом клиницисты периодически сталкиваются с увеличением заболеваемости сепсисом у детей раннего возраста.

Изучение биологических закономерностей, лежащих в основе постоянно меняющейся природы бактериальных инфекций у детей раннего возраста, возможно приведет к появлению принципиально новых методов профилактики септических инфекций.

Для реализации поставленной цели решались следующие задачи:

1. Установить этиологические факторы формирования ИТШ у детей при септическом процессе развивающихся на фоне БЛЗ и разработать принципы адекватной терапии
2. Усовершенствовать методы распознавания и исходы различных клинических вариантов тяжести течения ИТШ у детей раннего возраста.
3. Определить значимость мембранодеструктивных процессов в формировании ИТШ у детей с септической агрессией.
4. Выявить характер метаболических, функциональных и иммунных нарушений с учетом особенностей тяжести течения ИТШ.

5. Определить эффективность наиболее оптимальных режимов проведения методов эфферентной терапии в зависимости от клинических проявлений септического процесса и ИТШ.

В первую категорию больных необходимо отнести детей у которых факторы риска связаны со здоровьем матери, течением беременности и родов. Именно возраст матери, ее соматический, гинекологический, иммунологический, акушерский анамнез зачастую является решающим в возникновении септического состояния и развития ИТШ у детей раннего возраста.

Вторую категорию больных представляют недоношенные и глубоко недоношенные дети особенно с перинатальной неинфекционной патологией с гипоксическим, травматическим поражением ЦНС, которым в раннем неонатальном периоде применялись методы реанимации и интенсивной терапии. Сюда же относятся дети раннего возраста (старше 1 месяца), септическое состояние которых обусловлено гипо или паратрофией, рахитом, искусственным вскармливанием, наличием локализованных форм гнойно-воспалительных заболеваний. При этом, если значение экзогенного инфицирования, связанного с диагностическими и лечебными манипуляциями будет уменьшаться, в результате совершенствования противоэпидемических мероприятий, вряд ли следует ожидать снижения популяций детей со значительными изменениями иммунного статуса и биоценоза, у которых существует высокая вероятность развития эндогенного инфицирования симбиотической микрофлорой.

Последняя группа детей весьма значительна и занимает большое место как среди новорожденных, так и среди детей раннего возраста, подверженных генерализации септического процесса, о чем свидетельствуют данные этиологической структуре современного неонатального и педиатрического сепсиса.

Симбиотический бактериальный «пейзаж» представлен 19 видами инфицирующих микроорганизмов как моно- так и микст инфекцией. Наибольший акцент высеваемости определялся грамотрицательной флорой (48,6%) с ведущей ролью пневмококка, как возбудителя пневмонии у детей.

Грамположительная флора составила 27,9% случаев положительных находок с возрастанием роли резистентных бактерий. Генерализация грибковой инфекции в последние годы расценивается авторами фундаментальных исследований как довольно неблагоприятный и тенденциозный признак, и в наших исследованиях выявляется довольно высокий рост микоплазменной флоры (12,74%). Микст инфекция (10,75%) представлена участниками 2-3 микробных ассоциаций, в большинстве случаев из которых выявлялись сочетания грибковой флоры как с грамотрицательными так и грамположительными микроорганизмами.

Рассматривая инфицированные штаммы основных инфицирующих микроорганизмов необходимо отметить, что грамотрицательная, грибковая флора, коагулазонегативные виды стафилококка в большинстве случаев содержатся в норме в желудочно-кишечном тракте и мочеполовой системе, на коже, слизистых и являются симбиотической флорой представляющие собой микробы аутофлоры макроорганизма.

Данное обстоятельство, а также постоянно меняющийся спектр инфицирующих микроорганизмов, характеризующийся превалированием штаммов полирезистентных к большинству антибиотиков, применяющихся в клинике, постулирует непреходящее значение методов интенсивной терапии сепсиса и ИТШ, разработка которых должна строиться на изучении патогенетических механизмах септической агрессии.

Развивающиеся в последние годы представления об универсальном значении в общей патологии мембранодеструктивных процессов патологической модификации макромолекул выступают наиболее плодотворными в расшифровке молекулярно-биохимических нарушений и разработке методов их коррекции при септической инфекции у детей раннего возраста. Однако клиническая ценность результатов, полученных пусть даже с помощью современных биохимических и биофизических методов, но характеризующих лишь отдельные звенья в цепи процессов клеточной альтерации сомнительна.

Изучение процессов ПОЛ в плазме крови у детей раннего возраста с септическим процессом и ИТШ позволяет понять механизмы

мембранодеструктивных процессов при септической агрессии у детей. Наблюдающаяся при ИТШ активация ПОЛ, причина которой связана с изменением гомеостаза в ходе реализации компенсаторно-приспособительных реакций организма в ответ на септическую агрессию, является основой повреждающих эффектов в мембране клеток. Цель мембрано-деструктивных процессов в клетке начинается с окисления ненасыщенных жирно-кислотных остатков, накопления гидроперекисей липидов и повышения микровязкости липидного слоя мембраны клеток. Функциональное значение повышения микровязкости мембран клеток заключается в ограничении конформационной подвижности интегральных белков, нарушения процессов электролитной проводимости через анионные каналы, сформированные этими белками.

Изменения структуры и функции биомембран и макромолекул является молекулярной основой нарушения гомеостаза, которые возникают при септической агрессии. Однако в прикладном аспекте для клинической практики важнейшее значение имеет определение информационного соответствия этих нарушений степени тяжести ИТШ. Формализованная с помощью математических методов оценка конstellляции клинико-биохимических признаков ИТШ позволяет не только объективно судить о тяжести состояния детей раннего возраста, но и понять трагическую логику патофизиологических процессов, которые начинаются с активизации защитных сил организма и заканчиваются гибелью клетки и организма в целом.

В заключении следует подчеркнуть, что несмотря на совершенствование противоэпидемических мер, в ближайшее время роль грамотицательного сепсиса и ИТШ остается краеугольным камнем реаниматологии. В то же время, использование мультидисциплинарного подхода позволит получить знания, на основании которого будут разработаны принципиально новые функционально-биологические методы профилактики и интенсивной терапии ИТШ, что позволит не только значительно уменьшить количество детей с сепсисом и снизить летальность при шоковых проявлениях, но и внести существенный вклад в учение об общей патологии человека.

ВЫВОДЫ

1. В настоящее время в этиологической структуре септической агрессии значительное место занимает грибковая флора (12,74%), как в качестве самостоятельного возбудителя, так и в составе микробных ассоциаций. Грамотрицательный и кандидозный микст-сепсис (10,75%) характеризуется более тяжелым течением, серьезными осложнениями в виде ИТШ и рефрактерностью к антибактериальной терапии.
2. В патогенезе септической агрессии важное место занимают процессы клеточной альтерации, модулированные перекисным окислением липидов. Тяжесть клинических проявлений ИТШ у детей раннего возраста коррелирует и зависит от активности процессов ПОЛ.
3. Модифицирующие эффекты липидной пероксидации проявляются изменениями электролитного, КЩС обменов, ВСК крови, коррелирующие с тяжестью процесса и наиболее выражены у детей с 3 степенью тяжести ИТШ.
4. В развитии мембранодеструктивных процессов при ИТШ существенной значение имеет гипоксия и проявления метаболического ацидоза. Наиболее высокий уровень мембранодеструктивных процессов зарегистрирован у детей с крайне тяжелым течением ИТШ.
5. Установленная тесная корреляционная зависимость возникновения ИТШ и дыхательной недостаточности в большей степени зависела от уровня интоксикации и метаболических расстройств, чем от бактериальной интоксикации.
6. Наиболее эффективным методом купирования метаболических расстройств, нивелирования иммунологических сдвигов у детей с тяжелым течением ИТШ определилось в сочетании “метаболической реанимации” и ГБО, коррелирующее с тяжестью течения септического процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности бактериологической диагностики ИТШ необходимо проводить серийное обследование возможных очагов микробного обсеменения.
2. Комплекс “метаболической реанимации” должен полностью нивелировать возможные изменения метаболизма и иммунологические расстройства.
3. Проведение ЭС сорбентами карболен и СКН показано при любых формах ИТШ, из расчета 10 мг/кг сухого вещества на 20,0 мл 5% раствора глюкозы, через зонд 4-7 раз в сутки за 1 час до еды.
4. Показанием к проведению ГБО является явно выраженная картина тканевой гипоксии, метаболических расстройств, в виде усиления процессов ПОЛ, дезагрегации ВСК, проявления метаболического ацидоза компенсированного характера.
5. Коррекция иммунологических сдвигов возможна внутривенным введением иммуноглобулина, как иммунокорректора влияющего на клеточный и гуморальный звенья иммунитета.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Тезис. Нурмухамедов Х.К., Матазимова Ш.И. Диагностические критерии при инфекционно-токсическом шоке у детей// «Илмий кашфиётлар йўлида» Ёш олимлар илмий-амалий анжумани, ТошПТИ, Т., 2014г,-С. 271
2. Тезис. Нурмухамедов Х.К., Матазимова Ш.И. Кислородный баланс в терапии синдрома шокового легкого в ранние сроки инфекционно-токсического шока у детей// Педиатриянинг долзарб муоммолари. Республика илмий-амалий конференцияси Ташкент, 2013,-С.146

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Произведения Президента Республики Узбекистан И.А.Каримова

1. Доклад Президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященной 22-й годовщине принятия Конституции Республики Узбекистан. («Народное слово» 6.12.2014г)

Основная литература

2. Абдуллаходжаева М.С. Современное представление о патогенезе сепсиса и синдрома системной воспалительной реакции. //Педиатрия (Ташкент), 2000, № 1, С. 124-128.
3. Абдуллаходжаева М.С., Турсунов Х.З. Этиология и патологическая анатомия сепсиса у детей. //Вестник врача общей практики. 1999, № 4, С.12-13.
4. Бочорашвили В.Г., Джавахадзе М.В. Принципы лечения острого сепсиса. /Мат. научно-практич. конф. «Сепсис: патогенез, диагностика и терапия» Харьков, 2004, с. 32-35.

Дополнительная литература

5. Абдусалямова А.А., Тухватуллина Р.Р. Перспективы улучшения педиатрической службы Узбекистана. //Педиатрия (Ташкент), 2000, Спец.выпуск. С.11-12.
6. Абидова С.С., Овчинников И.В., Махмудов М.М., Исмоилов Г.Б. Эффект антиоксидантной терапии в сочетании с ГБО на содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови больных. //Педиатрия (Ташкент) 1999, № 3, С. 36-38.

7. Авазов А.К., Норкулов Х.Х., Филипушенко И.А., Кобилова Б.Х. Некоторые медико-социальные аспекты младенческой смертности в Республике Таджикистан в переходной экономике и пути ее решения. //Педиатрия (Ташкент), 2000, Спец.выпуск, С.15-16.
8. Азимжанова М.М., Мухамеджанова Д.К., Бегматов Б.Э. Частота возникновения и особенности течения гнойно-септической инфекции у новорожденных в зависимости от состояния здоровья матерей. //Вестник врача общей практики. 1999, № 4, С.8-10.
9. Азимжанова М.М., Халилова Г.М., Табибова М.А., Азимова В.Д. Коррекция гормонально-метаболических нарушений у новорожденных детей при сепсисе. //Педиатрия (Ташкент), 2000, спец. выпуск, С. 32-34.
10. Алиев А.А., Зуфаров А.А., Файзиев Х.Н. Зотилжам билан огриган илк ешдаги бемор болаларда клиник тавсифи. //Педиатрия (Ташкент), 1999, № 1, С.39-43.
11. Алиев А.Л. Илк ешдаги болаларда касалхонада зотилжамнинг узига хос кечиши. //Педиатрия (Ташкент) 1999, № 2, С.29-31.
12. Алимов А.В., Алимova М.Х., Сандыбаев А.Г. Клинико-патоморфологическая характеристика токсико-септических заболеваний у новорожденных. //Педиатрия (Ташкент), 1996, № 1, С. 30-38.
13. Алимов А.В. Характеристика функционального состояния клеточных мембран у новорожденных с тяжелыми пневмониями. //Педиатрия (Г.Н. Сперанского), 2003, № 3, С. 117-118.
14. Андреев Д.А., Орлов Д.В. Нарушение системы гемостаза у детей с острой гнойной деструктивной пневмонией. //Мат. 2 Росс. Конгресса: «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». - М., 2003, С. 71-73
15. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с ТБК. //Лаб. дело, 1988, -М., № 11, С. 41-44.
16. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Бубнова Н.И. Внутриутробные инфекции. Методич. рекоменд. -М., 1997, -20 С.

17. Аскарова Д.А., Муллаева Л.Д. Факторы, влияющие на формирование септического процесса у новорожденных детей. //Педиатрия (Ташкент), 2008, № 2-3, С. 45-47.
18. Ахмадеева Э.Н., Внутриутробные инфекции. //Здравоохран. Башкортостана. 2009, № 2-3, С.75-82.
19. Ахмедова Д.И., Курбанов Д.Д., Азимжанова М.М. Пути снижения перинатальной смертности в Республике Узбекистан. //Педиатрия (Ташкент), 1999, спец.выпуск, С.30-32.
20. Ахмина Н.И. Программа первичной профилактики заболеваемости детей раннего возраста. //Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 2008, № 5, С.104-110.
21. Баранов А.А. Детские инфекции как причина младенческой и детской смертности. //Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 2008, № 6, С.5-6.
22. Баранов А.А. Здоровье детей России (состояние и проблемы). - М., 2009, -273 С.
23. Белобородов В.Ю., Джексенбаев О.Ш. Эндотоксины грамотрицательных бактерий, цитокины и концепция септического шока, современное состояние проблемы. //Анестез. и реаниматол.,2011, № 4, С.41-44
24. Белоусова С.И., Левина, И.А., Мухаметшин Ф.Г., Пруткин М.Е. Предложения по внедрению программ инфекционного контроля в отделении интенсивной терапии недоношенных. //Мат. 2 Росс. Конгресса: «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» - М., 2013, С. 77-79.
25. Беляков Н.А., Соломенников А.В. Энтеросорбция (введение в проблему). - Л.-ГИДУВ.-1990.-135 С.
26. Вельтищев Ю.Е., Балева Л.С. Научные и организационные принципы современной педиатрии. //Росс. вестн. перинат и педиатрии. 1997, № 5, С.6-15.
27. Володин Н.Н., Антонов А.Г., Байбарин Е.Н., Дягтерев Д.Н., Соколовская Ю.В. Сепсис новорожденных и доказательная медицинская практика – новый

- подход к повышению качества медицинской помощи. // Педиатрия (Г.Н.Сперанского). М., 2003, № 5, С. 56-61.
28. Воробьева В.А., Шиленок И.Г. Прогнозирование и лечение гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей. //Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 2010, № 10,С. 45-49.
29. Габарев Н.А., Тикилова М.И. Диагностика и коррекция нарушений микроциркуляции при гнойно-септической патологии. //Тез. конф. Педиатров: «Неонатальные состояния у детей». - М., 2000, С.85-88.
30. Гаврилов В.Б., Машкорудная М.И., Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. //Лаб. дело. 1984, № 3, С. 138-140.
31. Галавский С.А., Чернышев А.К. Антибиотикотерапия у детей в отделении реанимации и интенсивной терапии. //Мат. 4 Росс. Конгресса: «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». - М., 2013, С. 130-131.
32. Георгиянц М.А., Одинец И.Ю., Корсунов В.А., Кухарь Д.И., Столяров К.Е. Современные подходы к некоторым направлениям интенсивной терапии септического шока у детей. /Мат. научно-практич. конф. «Сепсис: патогенез, диагностика и терапия» Харьков, 2014, с. 62-62.
33. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Лифшиц И.Ю., Гельфанд Е.Б., Белоцерковский Б.З. Нозокомиальная инфекция в интенсивной терапии. //Анестез. и реаниматолог. 1997, № 3, С. 4-8
34. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Юсуфов О.Т., Подагин П.В., Насибов С.М., Кулаев Д.В. Энтеросорбция при синдроме кишечной недостаточности. //Анестез. и и реанимат., 1997, № 3, С.34-36.
35. Гребнева Г.В., Мирзиева Г.Ф. Манифестация септического процесса при суперинфекции. /Мат. научно-практич. конф. «Сепсис: патогенез, диагностика и терапия» Харьков, 2004, с. 79-80.
36. Гублер Е.В. Основы клинической информатики и ее применение при угрожающих состояниях у детей. Л., 1989, - 80 с.

37. Дундарев З.А. Морфологические аспекты «катетерного» сепсиса. /Мат. научно-практич. конф. «Сепсис: патогенез, диагностика и терапия» Харьков, 2004, с. 96-97.
38. Жилков К.П., Клечиков В.З., Богатырь М.Н. Опыт лечения тяжелых форм сепсиса методами экстракорпоральной терапии и гипербарооксигенации. //Анестез. и реаниматол., 1997, № 3, С. 49-52.
39. Ефанова Е.А., Эстрин В.В., Лелик М.П., Пухтинская М.Г. Доклиническая диагностика сепсиса у новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии. //Мат. 2 Росс. Конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». - М., 2003, С. 146-147.
40. Ивановская Т.Е., Каск Л.М., Покровская Л.Я. Проблема септицемии, бактериального шока и генерализованной вирусно-бактериальной инфекции в детском возрасте. //Арх. патологии, 1992, № 11, С.39-41.
41. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. - М., Издатель Мокеев, 2001, С. 369.
42. Кадыров Л.Ю., Сайдиганиев Ш.С., Талипова А.А. Клиника и диагностика сепсиса у детей. //Вестник врача общей практики, 1999, 4,С.18-20.
43. Каенова Н.А., Боровик Т.Э., Студеникин В.М. Динамика содержания малонового диальдегида в плазме у недоношенных новорожденных. //Педиатрия (Ташкент), 2000, спец. выпуск, С.30-30.
44. Колесниченко А.П. Особенности нарушений гемостаза при септическом шоке у детей. //Анестез. и реаниматол., 2010, № 3, С. 53-56.
45. Коровина Н.А., Чебуркин А.В. Заплатников А.Л. Современные дискуссионные вопросы сепсиса. // Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 2003, № 3, С. 4-6.
46. Кривцова Л.А., Саботюк Н.В.,Ситко Л.А., Белослюдцева Л.Н., Синюгина В.А., Дроздова С.Г., Маренко М.Г., Чернышев А.К., Стасенко В.А. Сепсис у новорожденных – актуальная проблема нового тысячелетия. // Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 2003, № 3, С. 52-54.

47. Куш Н.Л., Щербинин А.В., Джансиз Н.Н., Сопов Г.А., Папидо А.Л., Филинова Е.П. Некоторые клинко-иммунологические и биохимические показатели при гнойно-септических заболеваниях у детей раннего возраста. //Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 1990, № 1 С. 49-52.
48. Лабораторные методы исследования в клинике (под ред. В.В. Миньшикова). –Москва. –Медицина. –1987. –365 С.
49. Леонов А.Н. Гипербарическая оксигенация как метод интенсивной терапии. //Анест. и реанимат. 1996, № 5, С. 14—17.
50. Ломаченко, И.Н., Подгорный Л.Н., Васильев Л.М. Интенсивная терапия септической инфекции у детей. //Тез.докл. 6 Конгр. педиатров «Неотложные состояния у детей». -М., 2000, С. 175-176.
51. Лыткин М.И., Костин Э.Д., Терещин А.М., Септический шок. Л., Медицина, 1980, -234. С.
52. Лычев В.Г., Елыкомов В.А., Усынин В.В., Андриенко А.В., Проскурин С.Н. Инфузионная коррекция реологии крови при инфекционно-септическом и неинфекционном ДВС-синдроме. /Мат. научно-практич. конф.: «Сепсис: патогенез, диагностика и терапия» Харьков, 2004, с. 138-139.
53. Малахова М.Я., Соломенников А.В., Беляков Н.А., Владыка А.С. Определение фракции средних молекул в сыворотке крови осаждением белков ТХУ и ультрафильтрацией. //Лаб. дело, 1987, № 3, С.224-227.
54. Малаховский Ю.Е. Комментарии к статье Г.А.Самсыгиной «Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии». //Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 2003, № 3, С. 45-51.
55. Мальцев С.В., Шакирова Э.М. К дискуссии о сепсисе. // Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 2003, № 3, С. 57-58.
56. Мамыкина В.М., Павелкина В.Ф., Игнатьев В.Н., Амплеева Н.П., Альмяшева Р.З., Петров О.И. Активность фагоцитоза при генерализованной стафилококковой инфекции в условиях различных видов терапии сепсиса. /Мат. научно-практич. конф. «Сепсис: патогенез, диагностика и терапия» Харьков, 2004, с. 147-147.

57. Маротин П.В., Учваткин В.Г., Рыбин Е.П., Гракх С.И., Сокирский Е.К. Общая и местная антибиотикотерапия цефтриксоном гнойно-септических заболеваний и осложнений. //Анестез и реаниматол., 1997, № 3, С.14-18.
58. Махмудов О.С. Болаларда сепсис касаллигининг кечиши, ташхиси ва уни даволаш. (Услубий кулланма). ТашИТИ, Т., 2000, 13 б.
59. Махмудов О.С. Махмудова Д.И., Аскарлов Д.А. Повышение эффективности иммунопрофилактики регулируемых инфекций у детей. //Вестник врача общей практики. 1999, № 1, С.47-48.
60. Махмудов О.С., Турсунов Ш.Д. Актуальные вопросы сепсиса у детей. //Вестник врача общей практики, 1999, № 4, С.25-27.
61. Миронов П.И., Мардганиева Э.А., Марданов А.З., Гумеров А.А. Выбор оптимальной шкалы оценки тяжести состояния при сепсисе у детей. //Анестез. и реаниматол., 2001, № 1, С. 51-53.
62. Мишарев О.С., Дмитриев В.В., Курек В.В., Дардынский А.В. Способ оценки тяжести состояния детей в отделениях интенсивной терапии и реанимации. //Анестез и реаниматол., - М., 1990, № 2 , 42-44.
63. Оспанова Д.А. Системный анализ младенческой смертности. //Педиатрия (Ташкент), 2000, спец. выпуск, С.16-16.
64. Павлова Е.Г., Черкасская Р.С., Сотникова К.А. Клинико- бактериологические и иммунологические критерии формирования гнойно-воспалительной патологии у новорожденных детей. //Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 1990, № 4, С.52-56.
65. Пакуза О.И., Мерфогель М.С., Муслимов И.Х. Молекулы средней массы и их индикаторная роль при острой пневмонии у детей раннего возраста. //Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 1991, № 10, С. 13-15.
66. Палагина Н.В., Алимов А.В., Мирходжаева Н.П. Сепсис- некоторые трудности клинической диагностики в педиатрической практике. /Мат. научно-практич. конф. «Сепсис: патогенез, диагностика и терапия» Харьков, 2004, с. 174-175.

67. Пермяков Н.К. Патологическая анатомия и патогенез сепсиса. //Арх. патологии. 1992, №1, С.9-13.
- 68.Поляк М.С. Антимикробные препараты в лечении сепсиса. //Антибиотики и химиотерапия. 1993, № 4-5, С. 43-48.
69. Приходько В.С., Фекман В.А., Муратов Г.Р., Яблонская Н.Н., Николаева О.В. Состояние венозного отдела кровообращения при ИТШ у детей раннего возраста, больных острой пневмонией. //Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 1990, № 11, С. 15-18.
70. Рахимова К.В. Диагностика и лечение сепсиса новорожденных детей. Алматы, 1998, -136с.
71. Ребенок Ж.А. Сепсис - инфекционная болезнь в иммунонедостаточном организме. /Мат. научно-практич. конф. «Сепсис: патогенез, диагностика и терапия». Харьков, 2004, с. 19-26.
- 72.Ребенок Ж.А. Септические заболевания – сепсис: кризис синдромальной концепции. /Мат. научно-практич. конф. «Сепсис: патогенез, диагностика и терапия». Харьков, 2004, с. 26-32.
73. Римжа М.И. Адекватность стартовой антибиотикотерапии гнойно-септических инфекций у новорожденных. /Мат. научно-практич. конф.: «Сепсис: патогенез, диагностика и терапия» Харьков, 2004, с. 188-189.
- 74.Романов М.Г., Манеров Ф.К., Боршиков Г.И. Диагностика и лечение шока у детей. //Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 1999, № 4, С.49-50
- 75.Романенко В.А. Синдром генерализованного воспалительного ответа у новорожденных детей при гнойно-воспалительных заболеваниях. // Мат. 2 Росс. Конгресса: «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». - М., 2003, С.262-263.
- 76.Руденская И.Н., Ульянова Г.И., Колотухин А.И., Симонов А.В., Громова Р.В., Нажмиддинова С.Г., Пыкова Г.И. Инфекционно-токсический шок при сепсисе у детей. //Вопр. охран. мат. и детс. 1987, № 9, 51-54.
77. Салимова Д.Р., Гулямова Ф. Взаимоотношения матери и ребенка при криптогенном сепсисе. //Педиатрия (Ташкент), 1999, спец. выпуск, - 107с.

78. Самсыгина Г.А. Дифференциальная диагностика сепсиса и локализованных гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей. //Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 1990, № 10, С.41-45.
- 79.Самсыгина Г.А. Современные проблемы внутриутробных инфекций. //Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 1997, № 5 С.34-39.
80. Самсыгина Г.А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии. //Педиатрия (Г.Н.Сперанского), 2003, № 3, С. 35-45.
- 81.Селиванов В.П., Иванов Д.О., Шабалов А.М. Характеристика течения неонатальной пневмонии и сепсиса. //Мат. 2 Росс. Конгресса: «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». - М., 2003, С.275-276.
82. Смирнов А.В., Кроворучко Б.И. Гипоксия и её фармакологическая коррекция – одна из ключевых проблем анестезиологии и интенсивной терапии. //Анестез. и реаниматол., 1997, № 3, С. 97-99.
83. Таточенко В.К., Федоров А.М., Краснов М.В. Острые пневмонии у детей. - Чебоксары, 1994, -324 с.
84. Тохирова Р.М., Файзиев Х.Н. Илк ёшдаги болалар уткир асоратли зотилжам касалигида ташки нафас функцияси билан буйрак гемодинамикаси параметрларнинг коррекцион боғлаш тавсифи. //Педиатрия (Ташкент), 2009, № 2, С.32-35.
85. Тропова Т.Е Дифференциально-диагностические критерии сепсиса у новорожденных. //Вопр. охран. матер. и детства. 1990, № 6, С.69-71.
86. Умарова З.С. Диагностика и тактика выявления угрожающих состояний в педиатрии. //Педиатрия (Ташкент),1998, № 3, С.99-103.
- 87.Усенко Л.В. Новые возможности профилактики и лечения полиорганной недостаточности при сепсисе. /Мат. научно-практич. конф.: «Сепсис: патогенез, диагностика и терапия». Харьков, 2004, с. 213-214.
88. Шабалов А.М., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных. //Педиатрия (Г.Н.Сперанского). М., 2003, № 5, С. 46-56

89. Шляпников С.А. Проблемы классификации, диагностики и лечения сепсиса. // Инфекции и антимикробная терапия. - М., 2002, № 4, том 1, С. 7-10.
90. Achmad S. et al. Transforming growth factor-beta negatively modulates T-cell responses in sepsis FEBS// Lett., 1997; 402 (2-3): P.213-218.
91. Ajayi O.A., Mokuolu O.A. Evaluation of neonates with risk for infection//suspected sepsis: Is routine lumbar puncture necessary in the first 72 hours of life . //Tropical Medicine & International Healthadonis Tropical Medicine and Internation Health 1997; 2 (3): P.284-288.
92. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and Cars. //Crit.Care Med. 1996; 24(7): P.1125-1128.
93. Bone R.C., Gram-negative Sepsis: a Dilemma Of Modern Medicine. //Clin. Microbiol. Rev 1993; 6(1): P.57-68.
94. Bone R.C., Sprung Ch.L., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure. //Crit Care Med. 1992; 29(6): P.724-726.
95. Carver P.L. Bacteriemia and sepsis //Herfindal ET, Gourley D.R., Hart L.L. Clinical Pharmacy and Therapeutics Baltimor, Williams&Wilkins.1992;P.1629.
96. Castello S.A., Delgado M., Fuentes M.G.В //Intesive Care Med. 1997, Vol 23, Suppl. P.64.
97. Cebon J., Layton J.E., Endogenous haemopoietic growth factors in neutropenia and infection.//British journal of Haematology, 1994, 86, P.265-274.
98. Darville T., Yamauchi T. The cephalosporin antibiotics. //Pediatr. Rev.,1995,15(2), P. 54-62.
99. Goris J. Sepsis and multiple organ failure.//Surg Res. Comm. 1994;15: P.121-131.
100. Haque K.N., Remo C., Bahakim H et al. Comparison of two types of intravenous immunoglobulins in the treatment of neonatal sepsis. //Clin Exp Immunol. 1995; 101: P. 328-365.
101. Hazelzet J.A., Van der Voort E., Lindermans J. Relation between cytokines and routine laboratory data in children with septic shock and purpura. //Intensive Care Med.,1994.20, P. 371-389.

102. Hurley J. C. Reappraisal with meta-analysis of bacteremia, endotoxemia, and mortality in gram-negative sepsis. //J. Clin. Microbiol. 1995; 33 (5): P. 1278-1282.