

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

*Допущено
Министерством образования
Республики Беларусь
в качестве учебного пособия
для слушателей системы
дополнительного образования
взрослых по специальности переподготовки
«Неонатология»*



Минск
«Вышэйшая школа»
2020

УДК 616.9-053.31-08(075.9)
ББК 57.3я75
Г34

Авторы: *А.К. Ткаченко, Т.Н. Самаль, О.Н. Романова, А.А. Ключарёва, Ю.А. Устинович, А.Н. Осирко*

Рецензенты: кафедра педиатрии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (заведующий кафедрой доктор медицинских наук, профессор *И.М. Лысенко*); заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» доктор медицинских наук, профессор *Н.С. Парамонова*

Генерализованные инфекции неонатального периода : учебное пособие / А. К. Ткаченко [и др.] — Минск : Вышэйшая школа, 2020. — 111 с.
ISBN 978-985-06-3205-0.

Освещены современные подходы к определению групп риска внутриутробного инфицирования и алгоритм наблюдения за данной группой детей, особенности иммунной системы новорожденных. Даны современные понятия сепсиса, инвазивного кандидоза, стрептококковой инфекции у новорожденных. Систематизированы причины возникновения данных заболеваний, этиология, отражены современные патогенетические механизмы и подходы в диагностике, дифференциальной диагностике, лечении и профилактике сепсиса, инвазивного кандидоза, стрептококковой инфекции.

Для слушателей системы дополнительного образования взрослых по специальности переподготовки «Неонатология».

**УДК 616.9-053.31-08(075.9)
ББК 57.3я75**

Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства.

ISBN 978-985-06-3205-0

© Оформление. УП «Издательство
«Вышэйшая школа»», 2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Русскоязычные сокращения

- АБТ – антибактериальная терапия
АД – артериальное давление (сАД – среднее артериальное давление)
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспарагиновая аминотрансфераза
АЧТВ (АПТВ) – активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (англ. АРТТ)
БАК – биохимический анализ крови
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВУИ – внутриутробная инфекция
ГКС – глюкокортикоиды (глюкокортикостероиды)
ГОМК – гамма-оксимасляная кислота
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДФА – дифениламинный показатель
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖВО – жидкость восполнения обезвоживания
ЖП – жидкость поддержания
ЖТПП – жидкость текущих патологических потерь
ЗВУР – задержка внутриутробного развития
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГИ – инвазивная грибковая инфекция
ИК – инвазивный кандидоз
ИС – индекс сдвига
ИФА – иммуноферментный анализ
КОС – кислотно-основное состояние
КФК – креатинфосфокиназа
КТ – компьютерная томограмма
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛПС – липополисахарид
ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок
МКБ – Международная классификация болезней
МНО – международное нормализованное отношение
МПК – Международная патентная классификация
МРТ – магнитно-резонансная томография
НСТ-тест – нитросиний тетразолий-тест
ОАиР – отделение анестезиологии и реанимации
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи

ОД – органная дисфункция
ОМП – оказание медицинской помощи
ОНМТ – очень низкая масса тела
ОПН – острая почечная недостаточность
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПДФ – продукты деградации фибрина/фибриногена
ПИТН – палата интенсивной терапии новорожденных
ПТВ – протромбиновое время
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РАСПМ – Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
РДС – респираторный дистресс-синдром
СГВ – стрептококк группы В
СДР – синдром дыхательных расстройств
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
СРБ – С-реактивный белок
ССВО – синдром системного воспалительного ответа (англ. SIRS)
СТГ – соматотропный гормон
ТВ – тромбиновое время
ТБД – трахеобронхиальное дерево
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦВД – центральное венозное давление
ЦВК – центральный венозный катетер
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ – цитомегаловирус (лат. CMV)
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЧД – частота дыхания
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

Англоязычные сокращения

APC (antigen-presenting cell) – антигенпредставляющие клетки (АПК)
CARs (compensatory anti-inflammatory response syndrome) – компенсаторный системный противовоспалительный ответ
CSF (colony stimulating factor) – колониестимулирующие факторы (КСФ)

CTL (cytotoxic T-lymphocytes) – Т-клетки, Т-киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ)
DC (Dendritic cells) – дендритная клетка (ДК)
Fab (fragment antigen binding) – участок связывания антигена
Fc (fragment crystallizable) – кристаллизующийся фрагмент иммуноглобулина
HLA (human leukocyte antigens) – человеческие лейкоцитарные антигены, система тканевой совместимости человека
IFN – интерфероны (ИФН)
Ig – иммуноглобулины (ИГ)
IL – интерлейкины (ИЛ)
MHC (major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости (ГКГС)
NK (natural killer cells) – естественные киллеры
SD (standard deviation) – стандартное отклонение
TCR (T-cell receptor) – Т-клеточный рецептор (ТКР)
TGF- β (transforming growth factor β) – трансформирующий фактор роста β (ТФР- β)
TLR (toll-like receptor) – толл-подобные рецепторы
TNF- α (tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухолей (ФНО)
Th (T-helper) – Т-хелперы

ПРЕДИСЛОВИЕ

Период новорожденности короткий, но вместе с тем наиболее ответственный в жизни человека. Именно в первые дни и недели жизни закладываются основы для формирования как нормы, так и патологии организма. Заболевания новорожденных характеризуются быстрым, прогрессирующим течением, нередко атипичной клинической картиной, малосимптомностью, затрудняющей правильную интерпретацию имеющихся проявлений.

Инфекционная патология является одной из наиболее актуальных проблем перинатологии, определяющих высокий уровень заболеваемости и смертности новорожденных детей. Внутриутробное инфицирование плода и новорожденного играет существенную роль в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний.

Под инфекцией или инфекционным процессом принято понимать взаимодействие микроорганизма с макроорганизмом в условиях влияния внешней среды. Однако не каждая встреча микроорганизма с макроорганизмом заканчивается развитием инфекционного заболевания. Об инфекционном заболевании говорят лишь в том случае, если в результате воздействия микроорганизма на макроорганизм нарушаются функции последнего на фоне формирования морфологического субстрата болезни и появления клинических симптомов.

Детский организм нельзя рассматривать как организм взрослого в миниатюре. Реакция новорожденного на воздействие инфекционного агента принципиально отличается от таковой у детей старшего возраста и у взрослых. Это отличие определяется физиологической незрелостью всех компонентов, обеспечивающих как неспецифическую защиту организма, так и его специфическую реактивность при встрече с инфекционным агентом.

В последние десятилетия проблема генерализованных инфекций неонатального периода вновь приобретает актуальность. Если в 1980-е гг. отмечалось снижение числа случаев заболеваний среди новорожденных вследствие расширения спектра антибактериальной и иммунозаместительной терапии, сегодня частота сепсиса, кандидозной и стрептококковой инфекций среди новорожденных увеличилась.

Учебное пособие соответствует рабочей программе для слушателей системы дополнительного образования взрослых по специальности переподготовки «Неонатология». В нем представлены основные патогенетические механизмы противоинфекционной защиты новорожденного, современные подходы определения понятия сепсиса, кандидозной и стрептококковой инфекций новорожденных,

отражены причины, этиология возникновения генерализованных инфекций, патогенетические механизмы развития данной патологии, подходы в диагностике, дифференциальной диагностике, лечении и профилактике генерализованных инфекций у новорожденных.

В подготовке издания принимали участие ведущие специалисты в неонатологии – сотрудники Белорусского государственного медицинского университета, Белорусской медицинской академии последиplomного образования: доцент 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», главный внештатный неонатолог комитета по здравоохранению Мингорисполкома кандидат медицинских наук А.К. Ткаченко; доцент 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» кандидат медицинских наук Т.Н. Самаль; заведующий кафедрой детских инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», главный внештатный детский инфекционист Министерства здравоохранения Республики Беларусь доктор медицинских наук, профессор О.Н. Романова; заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом детских инфекций государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования» доктор медицинских наук, профессор А.А. Ключарёва; заведующий кафедрой неонатологии и медицинской генетики государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования» доктор медицинских наук, доцент Ю.А. Устинович; доцент кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования» кандидат медицинских наук А.Н. Оскирко.

Авторы

1. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ НОВОРОЖДЕННОГО

С первой секунды жизни (уже даже при родах) ребенок начинает контактировать с огромным количеством ранее не знакомых ему экзогенных антигенов вирусной, бактериальной и грибковой природы. Сам процесс родов сопровождается травматизацией тканей и выбросом в кровь собственных, эндогенных антигенов (так называемого «мусора»), стимулирующих иммунный ответ. Кроме того, доказано, что при среднетяжелых и тяжелых формах перинатального поражения ЦНС у детей с пренатальной патологией, хронической внутриутробной гипоксией или острой асфиксией в родах вследствие нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера в кровь поступают собственные, забарьерные, иммунологически привилегированные антигены головного мозга, что в иммунокомпетентном организме может привести к развитию аутоиммунных реакций и в конечном счете к гибели. Отсутствие гиперергии у новорожденных обусловлено супрессорной направленностью иммунного ответа (физиологическая супрессия). Однако это не означает, что иммунологические потенции плода и новорожденного существенно ниже, чем у взрослых.

Иммунитет (лат. *immunitas* — освобождение, избавление от чего-либо) — защита организма от генетически чужеродных веществ (антигенов) экзогенного или эндогенного происхождения с целью поддержания тканевого, антигенного гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической (антигенной) индивидуальности и видовых различий.

Главная задача иммунной системы — разрушение всех чужеродных антигенов независимо от их патогенности. Для этого иммунная система должна знать место локализации патогена и проникнуть туда, преодолев барьер из эндотелиальных клеток сосудов.

Гуморальные компоненты иммунной системы переносятся током крови и проникают в ткани вследствие повышенной проницаемости сосудов микроциркуляторного русла в очаге воспаления. Клетки иммунной системы активно привлекаются к месту воспаления хемотаксическими факторами и проникают в ткани, преодолевая эндотелиальный барьер с помощью молекул адгезии.

Выделяют врожденный и приобретенный иммунитет.

Врожденный иммунитет (доиммунный, естественный, наследственный, неспецифический иммунитет или резистентность) воздействует на антигены однотипно, неспецифически, направляя неспецифические факторы защиты на повреждение, нейтрализацию и

выведение разнообразных антигенов. Максимальная активность врожденного иммунитета — первые 4–6 ч после внедрения микроба. Он является первичной неспецифической реакцией на любой антиген в отличие от специфической реакции, т.е. приобретенного иммунитета, защищающего от строго определенного антигена. Воспаление со всеми его классическими признаками (гиперемия, отек, боль, гипертермия, нарушение функции) — классические проявления врожденного иммунитета.

Врожденный иммунитет обеспечивается следующими факторами защиты:

- *механическими и физиологическими*, в качестве которых выступают кожа и слизистые оболочки (сальные и потовые железы, мерцательный эпителий слизистых оболочек, слизь, слюна, слезы, кислая среда желудка, пищеварительные ферменты), температура тела, гормональный баланс, чихание, выделение токсических продуктов с мочой и калом;

- *клеточными и гуморальными*, каковыми являются фагоциты (неспецифический фагоцитоз), естественные киллеры (NK-клетки), внутриэпителиальные T γ δ -лимфоциты с неспецифической активностью, нормальная микрофлора тела, лизоцим, секреты кожи и слизистых оболочек, комплемент, фибронектин, цитокины (в том числе интерфероны), белки острой фазы, естественные антитела, антимикробные пептиды.

Приобретенный (адаптивный, специфический) иммунитет формируется при специфическом взаимодействии клеток иммунной системы с антигеном, в результате чего появляются антитела и лимфоциты, направленно распознающие антиген и, в норме, нейтрализующие его потенциально вредное воздействие на организм. Приобретенный иммунитет бывает активным, пассивным, стерильным и нестерильным.

Активный иммунитет формируется в результате перенесенной инфекции или вакцинации.

Пассивный иммунитет приобретается в результате введения препаратов иммунных сывороток или иммуноглобулинов. У новорожденных имеется пассивный трансплацентарный (плацентарный) иммунитет, сформированный в результате передачи плоду через плаценту IgG-антител матери.

Стерильный иммунитет поддерживается в отсутствие антигенов возбудителя.

Нестерильный иммунитет сопровождается присутствием возбудителя, например, при туберкулезной инфекции.

К клеточным и гуморальным факторам специфического иммунитета (иммунореагентам) относятся CD4⁺-Т-хелперы (Th-1, Th-2, Th-3), CD8⁺CTL, В-лимфоциты, активированные фагоциты (иммунный фагоцитоз), антитела (иммуноглобулины).

В результате активации специфического иммунитета (иммунного реагирования) происходит антителообразование, иммунный фагоцитоз, выполняется киллерная функция лимфоцитов, формируются аллергия, гиперчувствительность немедленного и замедленного типов, иммунологическая память, иммунологическая толерантность.

Детский организм нельзя рассматривать как организм взрослого в миниатюре. Реакция новорожденного на воздействие инфекционного агента принципиально отличается от таковой у детей старшего возраста и у взрослых. Это отличие определяется физиологической незрелостью всех компонентов, обеспечивающих как неспецифическую защиту организма, так и его специфическую реактивность при встрече с инфекционным агентом.

У новорожденных внешние защитные барьеры, препятствующие проникновению микроорганизмов в организм, недостаточно обеспечивают защиту от инфекции в силу ряда особенностей.

Кожные покровы новорожденного тонкие, их поверхность не защищена естественными ингибиторами микроорганизмов (молочная кислота и жирные кислоты, содержащиеся в поте и секретах сальных желез и обеспечивающие низкий pH кожи).

Важными защитными факторами слизистых являются мукоцилиарный клиренс дыхательных путей и кашлевой рефлекс, секреты ЖКТ. У новорожденных отмечаются физиологическая дискриния, проявляющаяся в «сухости» бронхов, низкий и неэффективный кашлевой рефлекс, а также относительно слабая кислотность желудочного сока, отсутствие некоторых ферментов (гиалуронидаза, липопротеиназа, α_1 -антитрипсин), обладающих бактерицидными свойствами, что делает слизистые оболочки ЖКТ восприимчивыми к воздействию патогенов. Если ребенок находится на грудном вскармливании, недостаток собственных бактерицидных веществ в ЖКТ компенсируется иммуноглобулинами IgA и IgG, лактопероксидазой, лизоцимом грудного молока.

Огромную роль в защите слизистых играет нормальная кишечная микрофлора, подавляющая рост многих потенциально опасных микроорганизмов. Микрофлора является также главным источником антигенной стимуляции и развития лимфоидной ткани ребенка, индуцирует развитие толерантности к пищевым антигенам. Становление собственного биоценоза слизистых – длительный процесс, во многом зависящий от здоровья матери, способа родоразрешения и вида вскармливания.

Барьером на пути возбудителя инфекций являются также периферические лимфоидные органы и ткани. У новорожденных лимфоидные структуры недостаточно дифференцированы, имеют рыхлую капсулу, слабо развитые фолликулы, трабекулы, строму, и вместе с тем они хорошо васкуляризированы, и, как следствие, бактерии,

поступающие с током лимфы, плохо задерживаются в синусах, слабо захватываются макрофагами, чем и объясняется легкость развития генерализованных и септических форм инфекции.

При внедрении микробов через слизистые происходит их разрушение в результате действия лизоцима, β -лизуина и активации комплемента по альтернативному и лектиновому пути. Активированные компоненты комплемента привлекают фагоциты в участок внедрения микробов. Через 4–6 ч и в течение 96 ч после внедрения микробов начинает действовать ранний индуцибельный ответ, обусловленный синтезированными макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками цитокинами – TNF- α , IL-1, IL-8, IL-12, IFN- α , GM-CSF и др.

Антигены поглощаются и перерабатываются макрофагами и незрелыми дендритными клетками, затем специфическая часть антигена передается Т- и В-лимфоцитам, реализующим соответственно специфический клеточный или гуморальный иммунный ответ. Формирование специфического иммунного ответа значительно отстает от реакций врожденного иммунитета, и его эффекты проявляются начиная с 5–7-го дня от начала воспаления. В случае адекватного адаптивного иммунитета происходит связывание антигенов, нейтрализация продуктов воспаления и выздоровление от инфекции, а также образование клеток памяти, в последующем участвующих в нейтрализации данного патогена.

Центральные органы иммунной системы – красный костный мозг и тимус – у новорожденных имеют максимальную массу по сравнению со взрослыми, в них лимфоциты дифференцируются в зрелые неиммунные лимфоциты, так называемые наивные лимфоциты: В-лимфоциты дифференцируются до зрелых в костном мозге, а Т-лимфоциты – в тимусе. Зрелые наивные В-лимфоциты попадают в периферические лимфоидные органы, там они под влиянием антигена превращаются в плазматические клетки, возвращаются в костный мозг, где активно продуцируют антитела. Красный костный мозг до 4–5 лет находится во всех плоских и трубчатых костях. С возрастом красный костный мозг вытесняется желтым, содержащим жировые клетки.

Тимус закладывается уже на 2-м месяце внутриутробной жизни и заканчивает свое формирование к концу 3-го месяца. Т-лимфоциты поступают в тимус из костного мозга в виде пре-Т-лимфоцитов. В тимусе отбираются Т-лимфоциты (CD4⁺ и CD8⁺) и уничтожаются их варианты, высокоавидные к антигенам собственных тканей. Гормоны тимуса способствуют функциональному созреванию Т-лимфоцитов и повышают секрецию ими цитокинов. С возрастом тимус подвергается инволюции.

1.1. Врожденный иммунитет

Гуморальные факторы врожденного иммунитета

Комплемент является основным гуморальным компонентом врожденного иммунного ответа. Систему комплемента составляют более 20 сывороточных белков, которые находятся в крови в неактивном состоянии и могут каскадно (непосредственно друг за другом) активироваться при наличии в организме чужеродного антигена. Активированные компоненты комплемента вызывают различные эффекты:

- разрушают измененные клетки организма, грамотрицательные бактерии и оболочечные вирусы с помощью мембраноатакующего комплекса, формирующего трансмембранные каналы в мембране клетки или вируса;
 - усиливают фагоцитоз за счет образования на объекте фагоцитоза опсоинов (C3b, C4b и др.), взаимодействующих с рецепторами фагоцитов;
 - участвуют в анафилактических реакциях в виде анафилоксинов (C5a, C3a), вызывающих высвобождение гистамина из тучных клеток;
 - вызывают хемотаксис — направленное движение клеток (C5a является мощным хемоаттрактантом);
 - изменяют физико-химические свойства иммунных комплексов.
- Активация комплемента происходит по классическому, альтернативному и лектинзависимому пути.

Классический путь активации — антителозависимый, начинается с присоединения C1 к комплексу антиген — антитело, затем происходит последовательная активация компонентов с образованием конечного продукта классического пути — C5-конвертазы.

Альтернативный путь активации происходит без участия антител (комплекса антиген — антитело) и без участия C1, C4, C2. Активаторами альтернативного пути являются компоненты микробов и агрегаты различных белков. Начинается альтернативный путь с C3-компонента, конечным продуктом является также C5-конвертаза.

Лектиновый путь активируется маннозосвязывающим белком — лектином крови, который относится к острофазовым белкам, опсоинам крови, ускоряющим фагоцитоз бактерий. Лектин крови является структурным аналогом C1q, связывается с маннозой микробной клетки с последующим расщеплением C4-, C2-компонентов и образованием C3-конвертазы классического пути.

Образовавшиеся C5-конвертазы классического и альтернативного пути связывают C5-компонент и расщепляют его на C5a- и C5b-фрагменты. C5b-фрагмент связывает C6- и C7-компоненты с образованием гидрофобного комплекса C5b67, который встраивается в

мембрану клетки. Далее после присоединения C8 и C9 формируется мембраноатакующий комплекс, который образует канал-пору к клеточной мембране, что приводит к лизису клетки.

У новорожденного ребенка активность системы комплемента низкая (около 50% от активности у взрослого), и это объясняет недостаточную опсоническую активность крови новорожденных и слабость фагоцитарной антибактериальной защиты. Однако на первом месяце жизни она быстро возрастает, достигая уровня взрослого человека к шестимесячному возрасту. Также для периода новорожденности характерен низкий уровень C3-компонента.

Интерфероны – гликопротеины, вырабатываемые клетками в ответ на вирусную инфекцию, блокируют репродукцию вируса в других клетках и участвуют во взаимодействии между клетками иммунной системы.

Различают две серологические группы интерферонов: I типа – IFN- α , IFN- β , IFN- ω ; II типа – IFN- γ .

Интерфероны I типа – доиммунные интерфероны, отличаются по структуре, но обладают практически одинаковым механизмом действия, оказывают противовирусный и противоопухолевый эффект. Синтез их индуцируется двунитевыми РНК, образующимися при репродукции вируса в клетке. Интерфероны I типа продуцируют лимфоидные дендритные клетки, продукция усиливается за счет пирогенного действия IL-1 и понижения pH в межклеточной жидкости на фоне повышения температуры; способны подавлять трансляцию белков клетки и вируса, а также индуцировать программированную клеточную гибель некоторых опухолей; индуцируют экспрессию молекул MHC I класса, усиливают продукцию NK-клетками IFN- γ и литическое действие NK на вирусинфицированные и трансформированные клетки.

Интерферон II типа – IFN- γ (иммунный интерферон). Он продуцируется T-лимфоцитами (Th-1, CD8⁺CTL и NK), повышает активность T- и B-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и NK, стимулирует дифференцировку Th-0 в Th-1, вместе со своим антагонистом IL-4 поддерживает баланс Th-1/Th-2. Кроме того, IFN- γ регулирует апоптоз целого ряда нормальных, а также инфицированных и трансформированных клеток.

Сразу после рождения активность процессов продуцирования интерферонов относительно низкая, максимума она достигает к 12–16 годам.

Интерлейкины – цитокины, ответственные за межклеточные взаимодействия между лейкоцитами. Описано более 30 интерлейкинов, эффекты многих из них дублируются, образуя «цитокиновую сеть».

Фактор некроза опухолей – внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном

моноцитами и макрофагами. Различают собственно TNF- α и лимфотоксины (TNF- β).

TNF- α продуцируется активированными моноцитами/макрофагами и дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, НК, кератиноцитами, астроцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Он обуславливает выраженную потерю массы тела и развитие септического шока, гипертермии, коллапса и ДВС-синдрома, индуцирует синтез макрофагами IL-1, IL-6 и образование печенью белков острой фазы, стимулирует ангиогенез, может вызывать геморрагический некроз ряда опухолей и другие эффекты.

TNF- β продуцируется активированными Т- и В-лимфоцитами, обладает аналогичным действием, усиливает апоптоз клеток.

Колонистимулирующие факторы (KSF) – цитокины, регулирующие деление, дифференцировку костномозговых стволовых клеток и предшественников клеток крови. Кроме того, они могут стимулировать дифференцировку и функциональную активность некоторых клеток вне костного мозга.

Гранулоцитарный KSF (G-KSF) продуцируется макрофагами, фибробластами и эндотелиальными клетками, стимулирует деление и дифференцировку стволовых клеток, усиливает активность нейтрофилов и эозинофилов.

Макрофагальный KSF (M-KSF) вырабатывается лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, усиливает пролиферацию предшественников макрофагов в костном мозге.

Гранулоцитарно-моноцитарный KSF (GM-KSF) продуцируется макрофагами, Т-лимфоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками, стимулирует деление, дифференцировку и активность предшественников гранулоцитов и макрофагов, пролиферацию Т-лимфоцитов, способствует дифференцировке кроветворных предшественников в антигенпрезентирующие дендритные клетки, усиливает секрецию IL-1, IL-6 и TNF- α клетками системы мононуклеарных фагоцитов.

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) – полифункциональный фактор роста, к которому относятся также факторы роста фибробластов, тромбоцитов, эндотелия, инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста и др. Он продуцируется многими клетками организма, в том числе некоторыми опухолевыми клетками, подавляет активность моноцитов/макрофагов, снижая их цитотоксическую и цитокинпродуцирующую активность, а также экспрессию на их поверхности молекул МНС, действуя синергично с другими макрофагдеактивирующими цитокинами (IL-4, IL-10,

IL-13). TGF- β относится преимущественно к противовоспалительным цитокинам, регулирует процессы апоптоза нормальных и трансформированных клеток, угнетает апоптоз Th-1, а вместе с IL-2 — и апоптоз Th-2, благодаря чему играет важную роль в генерации клеток памяти.

Хемокины — низкомолекулярные цитокины, ответственные за хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления, регулируют подвижность лейкоцитов. Хемокины расположены в межклеточном матриксе, являясь «путеводителем» для привлекаемых лейкоцитов, могут вызывать дегрануляцию клеток и повышать экспрессию молекул адгезии. Хемокины — индуцибельные молекулы, так как не экспрессируются в неактивированных клетках. Они отличаются происхождением: например, RANTES продуцируется активированными Т-лимфоцитами, эндотелием, тромбоцитами, а GRO- α , GRO- β , GRO- γ — моноцитами, эндотелием, фибробластами. По химической структуре хемокины разделяются на несколько групп.

Сразу после рождения активность процессов продуцирования интерферонов относительно низкая, максимума она достигает к 12–16 годам.

Клеточные факторы врожденного иммунитета

Основным звеном в клеточных реакциях врожденного иммунитета являются **фагоциты** — нейтрофилы и моноциты/макрофаги, которые поглощают и элиминируют из организма различные патогены. Распознавание антигена обеспечивается дендритными клетками. Фагоциты происходят из клеток-предшественников крови под влиянием цитокинов: G-KSF способствует дифференцировке в гранулоциты, GM-KSF — в моноциты и дендритные клетки. Нейтрофилы находятся в крови до 7 ч, а затем скапливаются в капиллярах, чтобы сразу выйти за пределы кровотока в сторону хемотаксических факторов. Моноциты находятся в кровотоке около 12 ч. Поступая в ткань, моноциты формируют популяцию тканевых макрофагов: макрофаги соединительной ткани (гистиоциты), звездчатые ретикулоэндотелиоциты печени (купферовские клетки), остеокласты костной ткани, альвеолярные, плевральные, перитонеальные макрофаги, микроглия ЦНС, синовиоциты типа А и др. Количество моноцитов в тканях в 400 раз больше, чем в кровеносном русле. Моноциты и тканевые макрофаги объединяют в систему мононуклеарных фагоцитов. Помимо фагоцитоза макрофаги способны продуцировать большое количество биологически активных веществ — цитокинов, таких как TNF, IL-1, имеющих важное значение в развитии специфического и неспецифического иммунитета, комплекс, интерферон.

Основной функцией фагоцитов является фагоцитоз — поглощение гранулоцитами (нейтрофилами, эозинофилами, базофилами) и моноцитами/макрофагами частиц диаметром 0,1 мкм, в том числе бактерий или крупных макромолекулярных комплексов. Фагоцитоз является разновидностью эндоцитоза — поглощения веществ из окружающей среды через специальные участки в мембране. Поглощение маленьких жидких частиц называется пиноцитозом.

Фагоцитоз включает следующие этапы:

- 1) активация фагоцита;
- 2) хемотаксис;
- 3) прикрепление (адгезия) к объекту фагоцитоза;
- 4) поглощение;
- 5) киллинг и переваривание, процессинг (переработка) объекта фагоцитоза.

Фагоцитированный микроб разрушается по двум механизмам — кислородзависимому и кислороднезависимому.

Кислородзависимый механизм обусловлен системой миелопероксидазы и развитием респираторного взрыва в ответ на активацию эндотоксинами бактерий или провоспалительными цитокинами (IFN- γ , IL-1 β , TNF- α). В фагоците образуются токсичные антимикробные формы кислорода: перекись водорода H₂O₂, супероксид-анион O₂⁻, гидроксильный радикал OH⁻, гипоиодит и гипохлорид, синглетный кислород, а также оксид азота NO, образующийся из аргинина при участии NO-синтетазы.

Кислороднезависимый механизм включает протеиназы, катионные белки дифенсины и лизоцим, разрушающий пептидогликан клеточной стенки бактерий, а также лактоферрин, связывающий железо, необходимое для бактерий.

Фагоцитоз может быть завершенным, при котором фагоцитированные бактерии разрушаются, и незавершенным, при котором микробы не погибают, сохраняя способность к размножению. Выживанию микробов способствуют подавление слияния фагосомы, содержащей микробы, с лизосомой (туберкулез, лейшманиоз, токсоплазмоз), устойчивость микроба к лизосомальным ферментам (гонококки), выход микробов из фагосомы и персистенция их в цитоплазме клеток (листерии, риккетсии).

У новорожденных фагоцитоз, как правило, незавершенный, поскольку достаточно развиты только процессы поглощения, а процессы лизиса развиваются постепенно на протяжении первого полугодия жизни. Этим объясняется высокая частота инфекционной патологии, тяжелое течение, частое возникновение осложнений.

Гранулоциты (нейтрофильные полиморфноядерные лейкоциты, эозинофилы, базофилы) являются одним из основных факторов защиты при острых инфекциях. Миграция нейтрофилов в ткани осуществляется под действием факторов хемотаксиса, которые проду-

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	6
1. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ НОВОРОЖДЕННОГО	8
1.1. Врожденный иммунитет	12
Гуморальные факторы врожденного иммунитета	12
Клеточные факторы врожденного иммунитета	15
1.2. Приобретенный иммунитет	17
Гуморальные факторы приобретенного иммунитета	19
Клеточные факторы приобретенного иммунитета	22
2. АЛГОРИТМ НАБЛЮДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ГРУПП РИСКА ПО ВНУТРИУТРОБНОМУ ИНФИЦИРОВАНИЮ В УСЛОВИЯХ РОДИЛЬНОГО ДОМА (ОТДЕЛЕНИЙ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ) И ПЕРВОГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ В ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ	26
2.1. Факторы риска внутриутробного инфицирования	27
2.2. Клинико-лабораторные и лечебно-профилактические мероприятия	28
3. СЕПСИС НОВОРОЖДЕННЫХ	33
3.1. Клинические проявления сепсиса	48
3.2. Клинико-лабораторная характеристика септических состояний	50
3.3. Диагностические критерии бактериального сепсиса	54
3.4. Дифференциальный диагноз	60
3.5. Лечение	61
3.6. Динамическое наблюдение детей, перенесших сепсис	64
4. ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ	65
5. ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ СТРЕПТОКОККОМ ГРУППЫ В	72
6. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	82
7. ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В НЕОНАТОЛОГИИ	88
ПРИЛОЖЕНИЯ	91
<i>Приложение 1.</i> Нормативные показатели ОАК, СРБ, прокальцитонина, пресепсина, БАК, коагулограммы, спинномозговой жидкости для новорожденных	91
<i>Приложение 2.</i> Показания для проведения некоторых обследований в отделениях для новорожденных родильных домов	106
ЛИТЕРАТУРА	108

Учебное издание

Ткаченко Александр Кириллович
Самаль Татьяна Николаевна
Романова Оксана Николаевна и др.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Учебное пособие

Редактор *Е.В. Савицкая*
Художественный редактор *Т.В. Шабунько*
Технический редактор *Н.А. Лебедевич*
Компьютерная верстка *Н.В. Шабуни*
Корректор *Е.В. Савицкая*

Подписано в печать 14.05.2020. Формат 60×90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 7,0. Уч.-изд. л. 6,9. Тираж 150 экз. Заказ 1630.

Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Вышэйшая школа”».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/3 от 08.07.2013.

Пр. Победителей, 11, 220004, Минск.
e-mail: market@vshph.com <http://vshph.com>

Открытое акционерное общество «Типография “Победа”».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/38 от 29.01.2014.

Ул. Тавлая, 11, 222310, Молодечно.